

УДК 616-071

Анцилевич Л.М., Султанова Л.М.

## СКРИНИНГОВЫЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ГИПОФИЗАРНОГО НАНИЗМА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ.

*ГБОУ ДПО Казанская государственная медицинская академия*

*Предложено в качестве скринингового теста по диагностике соматотропной недостаточности у детей определение уровня инсулиноподобного фактора в крови. Был обследован 551 ребенок с задержкой роста в возрасте от 11 до 17 лет. Полученные данные свидетельствуют о корреляции между содержанием ИПФР в крови и выраженностю ответа на стимуляцию выброса ГР. У 89,3% детей при исходно низком уровне ИПФР ответ на стимуляцию выброса ГР был ниже критического уровня 20МЕ/мл. Определение уровня ИПФР в сыворотке может быть предложено как скрининговый метод выявления соматотропной недостаточности, порогом для дальнейшего обследования можно считать уровень ИПФР 100 МЕ/мл.*

**Ключевые слова:** ИПФР, СТГ.

*L.M. Antzilevich, L.M. Sultanova  
SCREENING METHOD OF HYPOPHYSIAL NANIZM DIAGNOSTICS  
IN CHILDREN AND ADOLESCENTS  
Kazan State Medical Academy*

*The aim is to search a screening method of hypophysial nanizm diagnostics. We suggested a screening test to determine IGF level in the blood. 551 children with delayed from 11 till 17 years old were examined. The data obtained testify to the correlation between IGF in the blood and severity response to stimulation of GR release. Response to stimulation of GR release was below the critical level 20ME/ml in 89,3% of the children with initially low level of IGF. Determination of IGF level in the serum may be proposed as a screening method to detect GR failure, the level of IGF 100 IU/ml. can be considered as the threshold for further examination*

**Key words:** IGF, GR.

### **Введение**

Задержки роста у детей - одна из важнейших проблем в детской эндокринологии. Многие эндокринные, соматические, генетические и хромосомные заболевания сопровождаются задержкой роста. Наиболее часто отставание в росте обусловлено конституциональными особенностями роста и развития ребенка. Важнейшей клинической проблемой задержек роста у детей является дифференциальная диагностика различных вариантов нанизма с целью определения точного варианта низкорослости, прогноза заболеваний и, следовательно, выбора методов терапии.

Наиболее выраженные клинические проявления и наиболее тяжелый прогноз

заболеваний имеют пациенты с соматотропной недостаточностью, составляющие около 8-9% общего количества низкорослых детей [3]. Долгое время эти больные были абсолютно бесперспективными в плане лечения. В настоящее время дети с дефицитом гормона роста (ГР) на фоне заместительной гормональной терапии рекомбинантным соматотропином прекрасно растут и при длительной терапии могут достичь вполне удовлетворительных параметров физического развития взрослого человека [6]. В связи с этим, выявление среди низкорослых детей больных с соматотропной недостаточностью, то есть отбор больных для заместительной терапии ГР, является очень важной клинической задачей.

Так как секреция ГР подвержена суточным колебаниям и имеет пульсирующий характер, однократное определение уровня ГР в крови недостаточно показательно. Содержание ГР в сыворотке у здорового ребенка может варьировать в широких пределах от 0 до 20 МЕ/мл, так что какое бы значение мы не получили, оно будет в пределах нормы. До настоящего времени для диагностики соматотропной недостаточности используются стимулиционные пробы с инсулином и клофелином [1]. Но они трудоемки, тяжело переносятся пациентами, проводятся, как правило, в стационаре под врачебным контролем, требуют введения препаратов инсулина с достижением гипогликемии или клофелина. Поэтому они не могут использоваться как скрининговые для массового обследования. Поиск простого, доступного для массового обследования метода диагностики соматотропной недостаточности является актуальной проблемой детской эндокринологии.

**Цель исследования:** Поиск скринингового метода диагностики гипофизарного нанизма.

#### Материалы и методы.

Скрининговые медицинские обследования мы проводили в период 2008-2011 гг. на базе ООО "Центр Современной медицины", г. Казань. В работе использовались коммерческие ИФА наборы для определения уровня инсулиноподобного фактора роста (ИПФР) производства ВСМ-диагностик (США) и наборы для определения содержания гормона роста производства Хема-Медика (Россия). Измерения выполнялись на оборудовании производства фирмы Антос (Австрия).

Мы проводили исследование содержания ИПФР в крови у детей с задержкой роста. Пациенты для скринингового обследования отбирались на базе Детской республиканской клинической больницы. Критериями для отбора служили следующие признаки, подозрительные на недостаточность СТГ: значительное отставание в росте (более 2-х стандартных отклонений), низкие темпы роста (менее 4 см в год), выраженное отставание костного возраста (КВ/ХВ

менее 0,9). За период с 2008 по 2011 год было обследовано 551 ребенка на ИПФР в возрасте от 11 до 17 лет и 392 пациентам были проведены стимулирующие пробы на ГР (Таблица 1 и 2).

Таблица 1  
Количество обследованных пациентов

Обследовано на ИПФР всего	Пробы на ГР, всего	С клофелином	С инсулином	Одновременное обследование на ИПФР и пробы на ГР
551	392	273	119	107

Таблица 2  
Уровень ИПФР у обследованных

Уровень ИПФР (МЕ/мл)	Количество обследованных (n = 551)
Низкий (меньше 50 МЕ/мл)	60 (10,9%)
Средний (50 - 100 МЕ/мл)	121 (21,9%)
Высокий (более 100 МЕ/мл)	371 (67,2%)

У 54 детей параллельно определяли содержание белка 3, связывающего ИПФР. Низкий уровень ИПФР коррелировал с пониженным содержанием белка 3 в крови (Таблица 3).

Таблица 3  
Соответствие между уровнями белка 3, связывающего ИПФР, и уровнем ИПФР.

Уровень ИПФР (МЕ/мл)	Количество обследованных (n = 54)	Средний уровень белка 3, связывающего ИПФР (МЕ/мл)
Низкий (менее 50)	5 (9,3%)	1101 + 625
Средний (50 - 100)	21 (38,9%)	2228 + 1105
Высокий (более 100)	28 (51,8%)	4297 + 2005

Из общего количества обследованных у 107 пациентов одновременно определяли уровень ИПФР в сыворотке и проводили стимулирующие пробы с клофелином и инсулином с измерением содержания соматотропного гормона.

Коэффициент линейной корреляции между значениями ИПФР и ГР был рассчитан с помощью "коэффициента К.Л. Пирсона" [2].

Прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов теста оценивались по формулам:

$$+ PV = a / (a + b)$$

$$- PV = d / (c + d)$$

Где а - количество результатов с низким ИПФР и отрицательным тестом с ГР,

б - низкий ИПФР и положительный тест с ГР,

с - высокий уровень ИПФР и отрицательный тест на ГР,

д - высокий уровень ИПФР и положительный тест с ГР. [7]

### Результаты и обсуждение.

Как было показано в последние годы, гормон роста осуществляет биологическое действие через образование соматомедина (инсулиноподобного фактора роста или ИПФР), который образуется в печени и других периферических тканях и является посредником анаболического, ростового влияния СТГ, то есть эффекты ГР на уровне тканей реализуется через инсулиноподобный фактор роста. Уровень ИПФР в крови детей достаточно стабилен, он постепенно увеличивается с возрастом, достигая максимума в пубертатный период. Во взрослом состоянии содержание ИПФР в сыворотке крови остается достаточно стабильным и имеет тенденцию к снижению у лиц пожилого возраста. Концентрация ИПФР в сыворотке крови имеет прямую корреляцию с содержанием СТГ в крови. Более того, содержание ИПФР в сыворотке крови является более чувствительным и более стабильным индексом, отражающим секрецию гормона роста в организме. Изменения уровня ИПФР в сыворотке наблюдаются параллельно с изменениями СТГ-связывающего белка, отражая скорость их продукции в печени. Таким образом, содержание ИПФР в сыворотке крови регулируется концентрацией СТГ и отражает соматотропную функцию гипофиза. Поэтому мы предложили в качестве скринингового теста определение уровня инсулиноподобного фактора в крови. Это простой, доступный метод обследования, для его проведения достаточно однократного забора венозной крови.

Полученные нами данные свидетельствуют о корреляции между содержанием ИПФР в крови и выраженной ответом на стимуляцию выброса ГР (таблица 4).

Таблица 4

Соответствие между уровнем ИПФР и значением максимального выброса ГР

Уровень ИПФР (МЕ/мл)	Меньше 50		50 - 100		Больше 100	
Кол-во пациентов	28		38		41	
Значение мак. выброса ГР (МЕ/мл)	> 20	< 20	> 20	< 20	> 20	< 20
Кол-во пациентов	3	25	27	11	38	3
Процент	10,7	89,3	71,1	28,9	92,7	7,3

У 89,3% детей при исходно низком уровне ИПФР ответ на стимуляцию выброса ГР был ниже критического уровня 20МЕ/мл. Только в одном случае при содержании ИПФР более 100МЕ/мл стимуляционные пробы в 2 случаях из 3 оказались отрицательными. У остальных детей чем выше было исходное содержание ИПФР в крови, тем выше оказались значения ГР после стимуляции клофелином или инсулином. При концентрации ИПФР менее 50 МЕ/мл у 89,3% пациентов концентрация ГР не превысила 20 МЕ/мл, при ИПФР от 50 до 100 МЕ/мл выброс ГР не достиг 20 МЕ/мл у 28,9%. При концентрации ИПФР более 100МЕ/мл только у 7,3% детей максимальный выброс СТГ не превысил 20МЕ/мл.

Средние значения ИПФР и максимальный уровень выброса ГР в разных группах представлены в таблице № 5.

Таблица 5

Соответствие между средними значениями ИПФР и средним значением максимального выброса ГР.

Группа	Среднее значение ИПФР МЕ/мл	Среднее значение максимального выброса ГР МЕ/мл
ИПФР менее 50 МЕ/мл	26,9	12,8 + 9,9
ИПФР от 50 до 100 МЕ/мл	69,8	16,0 + 13,4
ИПФР более 100 МЕ/мл	138,8	49,9 + 2,6

Из таблицы видно, что уровень максимального выброса ГР резко увеличивается при значениях ИПФР более 100 МЕ/мл с 16 до 49,9 МЕ/мл. Коэффициент линейной корреляции между значениями ИПФР и максимальным уровнем выброса ГР в стимуляционных пробах составил 0,96, что свидетельствует о наличие прямой линейной зависимости между этими величинами (по шкале Чадока такой вид связи трактуется как "очень тесная").

Значение + PV для группы детей с ИПФР до 50 МЕ/мл составило 86%, для группы с ИПФР до 100 МЕ/мл - 80%, - PV - 100%. Эти данные говорят о том, что у детей с уровнем ИПФР ниже 100 МЕ/мл высока вероятность получения отрицательных тестов стимуляции ГР. Соответственно, пациенты со значениями ИПФР ниже 100 МЕ/мл нуждаются в дальнейшем обследовании.

### **Заключение.**

Полученные результаты показывают, что тест на определение ИПФР в крови может быть предложен как скрининговый при обследовании детей с отставанием в росте. Этот тест легко выполним, для его проведения достаточно однократного забора венозной крови, в отличие от стимуляционных проб на выброс ГР, где необходимо введение препаратов инсулина и клофелина и многократный забор крови. Поэтому, по нашим данным, он может проводиться массово, например, в школах и других учебных заведениях. По его результатам можно отбирать детей, требующих углубленного обследования. Критическим значением ИПФР в крови при отборе группы пациентов для дальнейшего обследования может считаться уровень в 100 МЕ/мл.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Балаболкин М.И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний / М.И. Балаболкин, Е.М.Клебанова, В.М. Креминская. - М.: Медицина. - 2002. - 752 с.
2. Гмурман В.Е. Теория вероятностей и математическая статистика: Учебное пособие для вузов. - М.: Высшая школа. - 2004. - 479 с.
3. Дедов И.И. Соматотропная недостаточность / И.И. Дедов, А.Н. Тюльпаков, В.А. Петеркова. - М., 1998. - 302 с.
4. Дедов И.И. Первый отечественный опыт применения человеческого гормона роста у взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью / И.И. Дедов, О.Б. Безлекина, Е.Б. Коледова // Проблемы эндокринологии.- 2004. - Том 50, N 1. - С. 30-33.
5. Жуковский М.А. Детская эндокринология. - М.: 1998. - 356 с.
6. Фофанова О.В. Проект национального консенсуса по диагностике и лечению соматотропной недостаточности у детей / О.В. Фофанова, Н.Н. Волеводз, О.Б. Безлекина // Материалы конференции по детской эндокринологии. - М.: 2003. - С. 167.
7. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. - М.: МедиаСфера. - 1998. - 345 с.