



Контрольная форма запроса на терапевтическое использование (ТИ):

Дефицит гормона роста и другие показания для терапии

гормоном роста – взрослые, дети и подростки

Запрещенные субстанции: гормон роста

Данная контрольная форма предназначена для ознакомления спортсмена и его врача с требованиями к запросу на ТИ, которая позволяет КТИ оценить, удовлетворяются ли соответствующие критерии Международного стандарта по терапевтическому использованию (МСТИ).

Обратите внимание, что одной только заполненной формы запроса на ТИ недостаточно; **ДОЛЖНЫ** быть представлены подтверждающие документы. Заполненный запрос на ТИ и контрольная форма НЕ гарантируют получение разрешения на ТИ. Однако в некоторых случаях корректный запрос может не включать каждый элемент из контрольной формы.

<input type="checkbox"/>	Форма запроса на ТИ должна включать:
<input type="checkbox"/>	Все разделы должны заполняться разборчивым почерком
<input type="checkbox"/>	Вся информация должна быть представлена на русском языке
<input type="checkbox"/>	Подпись лечащего врача
<input type="checkbox"/>	Подпись спортсмена
<input type="checkbox"/>	Медицинское заключение должно включать следующие детали:
<input type="checkbox"/>	Генетические или приобретенные причины гипоталамо-гипофизарного заболевания (например, опухоль гипофиза; перенесенные операции, облучения черепно-мозговой области, травматическое повреждение мозга), наличие дефицита других гормонов гипофиза и информация, подтверждающая диагноз дефицита гормона роста (ГР): А) Взрослые (дебют недостаточности): усталость, низкая физическая работоспособность, абдоминальное ожирение, нарушение психосоциальной функции Б) Дети и подростки: низкорослость и замедление роста; детская терапия гормонами роста
<input type="checkbox"/>	Медицинский осмотр: Клинические признаки дефицита ГР у взрослых, такие как центральное ожирение, бледный цвет лица, тонкая сухая кожа, редкие волосы на теле, а для пациента в переходном возрасте - признаки незрелости развития или соматической незрелости.
<input type="checkbox"/>	Результаты исследований должны включать копии:
<input type="checkbox"/>	Лабораторные тесты (с референсными диапазонами): Инсулиноподобный фактор роста-1 измеряется после 2-4 недель отмены человеческого гормона роста у тех, кто находится на терапии; не ранее чем через 12 месяцев после травмы мозга у тех, кто имеет посттравматическую этиологию. Исходные показатели функции гипофиза: Тиреотропный гормон (TSH), фолликулостимулирующий гормон (FSH), лютеинизирующий гормон (LH), пролактин. Уровень утреннего кортизола как достоверный показатель уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ). МРТ гипофиза/гипоталамуса для оценки структурных аномалий при всех новых проявлениях дефицита гормона роста (в любом возрасте), за исключением случаев генетической причины (см. ниже)
<input type="checkbox"/>	Если диагноз поставлен в детстве, мутации генов (GH-1 или GHRH-R) или транскрипционных факторов (например, PROP-1, POU1F1 (Pit-1)), которые, по известным данным, приводят к гипопитуитаризму.
<input type="checkbox"/>	Тесты стимуляции гормона роста: а) Взрослые: Тест на толерантность к инсулину, тест на стимуляцию глюкагоном, тест на стимуляцию гормоном роста (GHRH)-аргинином, тест на мацimoreлин.

		б) Дети и подростки: Тест на толерантность к инсулину, тест на стимуляцию глюкагона, тест на мациморелин.
<input type="checkbox"/>	Дополнительная информация , включая:	
	<input type="checkbox"/>	Согласно требованиям антидопинговой организации

Дефицит гормона роста и другие показания для терапии гормоном роста – дети и подростки

Запрещенные вещества: Гормон роста

1. Медицинские показания

Дефицит гормона роста (ДГР) и другие показания для терапии гормоном роста у детей и подростков

2. Диагноз

А. История болезни

Дефицит гормона роста является результатом дисфункции гипоталамо-гипофизарной системы на уровне гипоталамуса или гипофиза. Оценка распространенности дефицита гормона роста происходит в диапазоне от 1:4 000 до 1:10 000. Дефицит гормона роста может присутствовать в сочетании с другими видами гипофизарной недостаточности, например, такими как множественный дефицит гормонов гипофиза или изолированная недостаточность. Рост, отклоняющийся более чем на 2 стандартных отклонения (SD) ниже среднего по популяции, может быть признаком дефицита гормона роста. При обследовании ребенка/подростка в отношении дефицита гормона роста должны быть приняты во внимание: малый вес при рождении, гипотиреоз, конституционная задержка роста во время полового созревания, целиакия, кишечные воспаления, ювенильный артрит или другие хронические системные заболевания, а также дисморфические фенотипы, такие как синдром Тернера и генетические аномалии, такие как синдром Нунан и синдром нечувствительности к гормону роста. Также, к дефициту гормона роста могут привести опухоли гипофиза, черепные операции или облучение, травмы головы или инфекции ЦНС.

Идиопатическая низкорослость определяется как рост ниже - 2 SD без каких-либо сопутствующих состояний или заболеваний, которые могли стать причиной снижения роста (идиопатическая низкорослость является показанием для лечения гормоном роста во многих странах).

Так как не всем детям с дефицитом гормона роста потребуется продолжение лечения во взрослом возрасте, очень важное значение имеет переходный период. Переходный период может быть определен как начинающийся на поздней стадии периода полового созревания, тогда, когда рост человека уже почти как у взрослого, а конец переходного периода - состояние полной зрелости (6-7 лет после того, как рост человека достиг роста взрослого). Во время этого периода может возникнуть необходимость провести терапию гормоном роста для достижения соматической зрелости, нормального промежуточного метаболизма и надлежащего качества жизни. Между тем, необходимо проводить периодическое повторное медицинское обследование.

Б. Диагностические показатели

Ауксология (сравнение картины роста ребенка с нормами, установленными для рода/этноса) является клинической базой для диагностики дефицита гормона роста у детей. Любой ребенок с серьезной степенью низкорослости ($< -3SD$), серьезным замедлением роста (скорость роста $< -2SD$), менее серьезной степенью низкорослости ($< -2SD$) и замедлением роста ($< -1SD$), с опухолью мозга в анамнезе, инфекций ЦНС,

облучения области головы, других органических аномалий гипофиза или радиологических признаков аномалий гипофиза является важным для оценки дефицита гормона роста.

Диагноз дефицита гормона роста устанавливается на основании функционального состояния системы: гормон роста - инсулиноподобный фактор роста - связующий белок и подтверждается биохимическими анализами. Оценка в отношении дефицита гормона роста должна бы проведена в случае наличия признаков гипоталамо-гипофизарного заболевания, после облучения черепно-мозговой области, у людей с другими видами недостаточности гормонов гипофиза, у людей, которым в детстве было назначено лечение по поводу дефицита гормона роста.

Оценка в отношении ребенка с подозрением на дефицит гормона роста должна включать в себя:

1. Анамнез и объективный осмотр, с оценкой наличия хронических заболеваний или дисморфических генетических нарушений;
2. Измерение линейного роста в сравнении с нормами, установленными для рода и этноса;
3. Подсчет скорости роста;
4. При наличии показаний выявление генетических нарушений, таких как дефекты PROP-1, POU1F1 (Pit-1), LHX-3, LHX-4 в случае необходимости
5. Радиологическое обследование
 - a. Определение костного возраста по рентгену левого запястья и кисти;
 - b. МРТ гипоталамо-гипофизарной области
6. Измерение концентраций фактора роста
 - a. Инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1)
 - b. Связующий белок инсулиноподобного фактора роста (IGFBP-3)
 - c. Тесты стимулирования гормона роста Пороговое значение двух последующих тестов должно составлять минимум 7 нг/мл.
 - I. Проба на толерантность к инсулину
 - II. Аргининовый тест
 - III. Гормон, высвобождающий гормон роста + аргининовый тест
 - IV. Глюкагон
 - V. Клонидин

В. Переходный возраст (как определено в Разделе 2 А.)

1. Повторная оценка в отношении подростка/взрослого, который находится в переходном периоде, после лечения дефицита гормона роста в детском возрасте, обязательна, так как некоторые формы детского дефицита гормона роста могут быть излечимы. Для людей в ранней стадии взросления, которым был поставлен диагноз дефицита гормона роста в детском/подростковом возрасте, необходимо измерять уровень инсулиноподобного фактора роста - 1 после 2-4 недель терапии рекомбинантным человеческим гормоном роста.

Это применимо к пациентам с:

- a. Гипопитуитаризм (дефицит более чем трех гипофизарных гормонов и низкий уровень инсулиноподобного фактора роста - 1);
- b. Мутации факторов транскрипции, которые, как известно, приводят к аномальному развитию гипофиза и гипопитуитаризму (напр., дефекты POU1F1 (Pit-1), PROP-1, LHX-3, LHX-4)

в. Мутации в генах, которые, как известно, приводят к изолированному дефициту гормона роста (напр. GH-1 или GHRH-R).

2. Эта повторная оценка должна быть выполнена, когда прекратился линейный рост, и она включает в себя:

- а) Рост, вес, индекс массы тела, антропометрические показатели;
- б) Уровень сывороточного инсулиноподобного фактора роста-1;
- в) Тесты стимуляции гормона роста
 - I. Проба с инсулином (<5 нг / мл);
 - II. Тест со стимуляцией глюкагоном (<5 нг / мл)
 - III. Тест со стимуляцией мациморелином (<2,8 нг / мл)

Г. Другая необходимая медицинская информация

- 1. Показатели гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 должны быть выражены в единицах массы;
- 2. Низкая концентрация инсулиноподобного фактора роста-1 ниже нормального диапазона является недостаточным доказательством дефицита гормона роста у детей и подростков. Необходимо сделать тест на стимулирование гормона роста, если только не присутствует убедительное доказательство гипоталамо-гипофизарной дисфункции;
- 3. Необходимо провести обследование пациента в отношении дефицита других гормонов передней доли гипофиза, которые следует устранить и контролировать;
- 4. Показатели сердечно-сосудистого риска должны оцениваться и управляться соответствующим образом.
- 5. Плотность костной ткани может быть ниже нормы у людей с дефицитом гормона роста, и ее следует контролировать.

3. Лечение

1. Наименование запрещенной субстанции: Гормон роста человека (соматропин)

2. Способ применения: Подкожное введение

3. Начальная дозировка: 0.025-0.050 мг/кг/день

4. Корректировка терапевтических дозировок

Необходима корректировка дозировки в зависимости от динамики роста (изменений в SD роста или в скорости роста), побочных эффектов и содержания IGF-1, поддерживаемого на уровне от 0 до +1 SD, если в анамнезе не было злокачественной опухоли, в противном случае рекомендуется уровень IGF-1 <0 SD.

5. Длительность лечения

Статус дефицита гормона роста в детском возрасте требует повторной оценки во время переходного периода.

4. Другие не запрещенные альтернативные методы лечения

Не существует методов лечения, альтернативных заместительной терапии гормоном роста человека.

5. Последствия для здоровья при задержке в проведении лечения

У людей с не пролеченным дефицитом гормона роста возникают следующие последствия для здоровья:

- Устойчивое нарушение роста;
- Ухудшение качества жизни;
- Уменьшение минеральной плотности костей;
- Увеличение жировой массы;
- Увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний с неблагоприятными последствиями для сердечно-сосудистых факторов риска:
 1. воспаление
 2. дислипидемия
 3. инсулинорезистентность

6. Мониторинг лечения

Необходимо периодически проводить мониторинг лечения, используя следующее:

1. Показатели линейного роста, когда это применимо;
2. Уровень инсулиноподобного фактора роста-1;
3. Костный возраст

7. Срок действия разрешения на ТИ

- 1) 10 лет при наличии генетических, врожденных или гипоталамо-гипофизарных структурных аномалий, а также в случае облучения;
- 2) 4 года в случае травматического повреждения мозга или идиопатического происхождения.

Ежегодно для анализа необходимо предоставлять результаты регулярного мониторинга.

8. Необходимые меры предосторожности

В связи с наличием существенного риска злоупотребления гормоном роста с целью улучшению результатов, необходимо строго соблюдать эти требования к диагностике и мониторингу. Требуется подтверждение диагноза детским эндокринологом. Кроме того, пересмотр разрешений на ТИ должен проводиться детским эндокринологом.

Большинство пациентов с дефицитом гормона роста принимают гормон роста самостоятельно. Хотя может казаться, что самостоятельный прием может создать сложность в отношении мониторинга, спортсмену следует вести журнал назначений и приема гормона роста. Этот журнал приема может подлежать анализу в любое время, включая ежегодный анализ. Необходимо строго контролировать количество гормона роста, принятого спортсменом, и ограничивать его тем, что было назначено.

Список литературы

1. Grimberg A et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-1 Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-1 Deficiency: a statement of the Pediatric Endocrine Society. *Hormone Research in Paediatrics*, 86: 361-397.2016.
2. Cook, DM and Rose, SR. A Review of Guidelines for Use of Growth Hormone in Pediatric and Transition Patients, *Pituitary*, 15: 301-310. 2012
3. Collett-SolbergPF, JorgeAAL,BoguszewskiMCS, et al Growth hormone therapy in children; research and practice-a review *Growth Hormone and IGF Research* 2019;44:20-32.
4. Richmond, EJ and Rogol AD, Testing for Growth Hormone Deficiency in Children. *Growth Horm IGH Res.* 50: 57-60. 2019.
5. Yuen KCJ et al. AACE 2019 Guidelines: American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Growth Hormone Deficiency in Adults and Patients Transitioning from Pediatric to Adult Care. *Endocrine Practice.* Vol 25(11):1191-1232.
6. Garcia, JM et al. Macimorelin as a Diagnostic Test for Adult GH Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, August 2018, 103 (8): 3083-3093.