

Низкорослость у детей и подростков: диагностический алгоритм и современные возможности терапии

Р.А.Атанесян^{1,2}, Л.Я.Климов¹, Т.А.Углова³, Т.М.Вдовина⁴, Т.Б.Семенова², М.В.Стоян^{1,3}, С.В.Долбня¹, Л.М.Абрамска¹, Е.С.Герасименко¹

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России. 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310;

²ГБУЗ СК «Краевой эндокринологический диспансер». 355045, Россия, Ставрополь, ул. Дзержинского, д. 127;

³ГБУЗ СК «Городская детская клиническая больница им. Г.К.Филиппского». 355002, Россия, ул. Пономарева, д. 5;

⁴АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр», 355020, Россия, Ставрополь, ул. Ленина, д. 304

Низкорослость у детей является актуальной проблемой, при этом врачи-педиатры недооценивают информативность рутинных антропометрических показателей, в результате чего запоздало диагностируют ряд эндокринных и неэндокринных заболеваний, сопровождающихся задержкой роста. В статье представлен диагностический алгоритм, позволяющий педиатру диагностировать низкорослость у детей и подростков, проводить дифференциальную диагностику и определять тактику ведения пациентов. Акцентировано внимание на диагностике и современных принципах заместительной терапии гипопитарного нанизма, так как в последние десятилетия эта патология при своевременном выявлении вполне успешно лечится. В настоящее время перечень нозологий, при которых возможно использование рекомбинантного гормона роста, существенно расширен, а задача врача-педиатра заключается в проведении антропометрического и лабораторного скрининга пациентов с низкорослостью для последующего направления к специалистам (детскому эндокринологу, генетику).

Ключевые слова: низкорослость, генетические причины, антропометрия, клиническая диагностика, заместительная терапия.

✉rozaatanesyan@rambler.ru

Для цитирования: Атанесян Р.А., Климов Л.Я., Углова Т.А. и др. Низкорослость у детей и подростков: диагностический алгоритм и современные возможности терапии. Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2017; 1: 103–108.

Short stature in children and adolescents: diagnostic algorithm and modern treatment modalities

R.A.Atanessian^{1,2}, L.Ia.Klimov¹, T.A.Uglova³, T.M.Vdovina⁴, T.B.Semenova², M.V.Stoian^{1,3}, S.V.Dolbnya¹, L.M.Abramskaia¹, E.S.Gerasimenko¹

¹Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 355017, Russian Federation, Stavropol, ul. Mira, d. 310;

²Regional endocrinology clinic. 355045, Russian Federation, Stavropol, ul. Dzerzhinskogo, d. 127;

³G.K.Philippsky Children Clinical Hospital. 355002, Russian Federation, Stavropol, ul. Ponomareva, d. 5;

⁴Stavropol regional clinical consultative and diagnostic centre. 355020, Russian Federation, Stavropol, ul. Lenina, d. 304

Short stature at children is an urgent issue of the day, at the same time pediatricians underestimate informational content of routine anthropometric indexes resulting in a series of late diagnosed endocrine and not endocrine diseases associated with growth retardation. The article presents a diagnostic algorithm, which allows the pediatrician to diagnose short stature in children and adolescents, to do a differential diagnosis and to determine further tactics of management of patients with growth retardation. In the article attention is focused on the diagnosis and modern principles of replacement therapy of pituitary dwarfism, as in the last decades, this pathology can be successfully treated with early therapy. Currently, the list of diseases at which the possible use of recombinant growth hormone, greatly expanded, and the task of the pediatrician is to conduct anthropometric and laboratory screening of patients with short stature for future referral to specialists (pediatric endocrinologist, genetics).

Key words: short stature, genetic causes, anthropometry, clinical diagnostics, therapy.

✉rozaatanesyan@rambler.ru

For citation: Atanessian R.A., Klimov L.Ia., Uglova T.A. et al. Short stature in children and adolescents: diagnostic algorithm and modern treatment modalities. Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum). 2017; 1: 103–108.

Рост – это сложный динамический процесс, который носит ступенчатый характер, подчиняясь важной закономерности: периоды ускорения сменяются периодами снижения темпов роста, а скорость линейного и объемного роста всего тела и его частей не совпадают по времени [1].

Известно, что оценка роста и массы тела является чрезвычайно важной и неотъемлемой частью педиатрического обследования, четко коррелируя с благополучием здоровья и самочувствия ребенка. При этом такие нарушения, как задержка роста и низкорослость, могут быть ранними, а иногда единственными симптомами соматических, нейроэндокринных, нутритивных, генетических, психосоциальных расстройств, позволяя заподозрить и своевременно диагностировать патологию [2–6].

На линейный рост оказывают влияние разнообразных эндогенные (генетические, гормональные и др.) и

экзогенные (эпигенетические, экологические, социально-экономические и др.) факторы, значение и роль которых на различных этапах развития последовательно изменяется [7–10].

Понимание факторов, контролирующих рост плода, имеет особую значимость. Результаты проведенных исследований показали, что к числу значимых факторов риска формирования низкорослости у детей относятся: осложненное течение беременности матери, низкий образовательный статус родителей, низкие показатели роста на первом и третьем году жизни, а также наличие врожденной гипоплазии щитовидной железы [11–13]. В частности, выявлена положительная корреляция между осложненным течением беременности и частотой низкорослости, и, напротив, отрицательная связь между составом семьи и параметрами физического развития ребенка [14]. С другой стороны, ряд исследователей считают, что одной из причин

снижения показателей физического развития является уменьшение числа детей в семье [2, 7].

Примечательно, что различия в росте у детей дошкольного возраста находятся под большим влиянием социально-экономических факторов, чем расовых или генетических. Различия в росте между этническими или географическими группами в большей степени являются результатом влияния экологических, а не генетических факторов. Замечено, что у 7-летних мальчиков из различных стран, благополучных с социально-экономической точки зрения, показатели роста были схожи [15]. К тому же рядом авторов выявлены определенные отклонения в районах с различной степенью загрязненности [14].

Несомненно, наряду с многообразием факторов, влияющих на физическое развитие ребенка, важную роль занимает генетический подход в оценке характеристики роста. В регуляции темпов линейного роста принимает участие целый ряд генов, отвечающих за центральные механизмы: ген гормона роста (ГР), ген рецептора ГР, ген ГР-рилизинг гормона (ГР-РГ), ген рецептора к ГР-РГ, ген соматостатина и его рецепторов, гены гипофизарно-специфических транскрипционных факторов, участвующих в эмбриогенезе гипофиза [16, 17]. Наряду с ними на скорость роста влияют грелин, белки, участвующие в ГР-сигнальной трансдукции, активность генов инсулиноподобных факторов роста (ИФР)-1, ИФР-2, ИФР-связывающих белков, гена рецепторов к ИФР (табл. 1, рис. 1). Закономерно, что мутации каждого из этих генов и их комбинации могут приводить к низкорослости и другим эндокринным нарушениям, таким как гипокортицизм, гипогонадизм, гипотиреоз [18].

Наследственные факторы определяют главным образом темпы роста, окончательные размеры тела, его частей, внутренних органов, некоторые конечные особенности телосложения. Согласно проведенным исследованиям отмечено, что показатели окончательной длины тела детей мало отличаются от длины тела родителей, обычно колебания составляют ± 5 см [19].

Среди всех факторов внешней среды особое внимание отводят фактору питания, определяющему и скорость роста, и потенциал роста, и его конечные результаты. Общеизвестно, что характер вскармливания на первом году жизни оказывает влияние на соматическое и интеллектуальное развитие детей, а пищевой дефицит, особенно пролонгированный, служит одной из причин задержки роста [20]. Дефицит основных нутриентов отрицательно сказывается на процессах дифференцировки органов и систем, в первую очередь – центральной нервной системы, создавая предпосылки к появлению сначала функциональных, а позже органических изменений.

Установление причины нанизма представляется чрезвычайно значимой проблемой в свете прогрессивно появляющихся рекомбинантных препаратов ГР, позволяющих улучшить ростовой прогноз детей и подростков.

Согласно этиологической классификации Европейского общества детских эндокринологов (ESPE) выделены 3 основные группы низкорослости:

- 1) первичная низкорослость;
- 2) вторичная низкорослость;
- 3) идиопатическая низкорослость, когда этиологию установить не удается (табл. 2) [21].

Очевидно, что низкорослость является не только синдромом, отражающим метаболические, генетические, гормональные расстройства, но и самостоятельной патологией, значимо влияющей на психосоциальную и эмоциональную адаптацию человека в окружающей среде. Ряд научных исследований ярко демонстрирует социальную и личностную депривацию пациентов с низкорослостью [22, 23].

В структуре причин низкорослости значительный удельный вес занимает низкорослость неэндокринного генеза. В частности, в 80% случаев низкорослость носит семейный или конституциональный характер, в

меньшей степени причиной нанизма служат генетические и хромосомные синдромы, задержка роста при различных соматических заболеваниях. Низкорослость эндокринного генеза встречается в 20% случаев: это соматотропная недостаточность (полный или частичный дефицит ГР), врожденная дисфункция коры надпочечников и преждевременное половое созревание при неадекватной проводимой терапии [23].

I этап: скрининг

Выявление детей с задержкой роста, а также диагностика причинно-следственного фактора, а именно установление конкретной нозологии, важны в выборе дальнейшей тактики ведения и лечения пациентов с низкорослостью. В настоящей статье нами представлен диагностический алгоритм, позволяющий систематизировать знания о нанизме и улучшить качество оказания медицинской помощи детям с патологическим отставанием в росте.

Важно понимание определения «низкорослость»: только в этом случае ребенок может быть выделен в группу для профильного обследования. Индекс стандартного отклонения (Standard Deviation Score – SDS) показывает, сколько стандартных (сигмальных) отклонений составляет разница между средним арифметическим и измеренным значением. Согласно определению, **низкорослость** следует диагностировать при SDS роста менее -2 (или ниже 2,5 перцентиля) [24]. Расчет SDS производится по следующей формуле:

$$\text{SDS роста} = (x - X) / SD,$$

где x – показатель роста ребенка, X – средний показатель роста для данного пола и возраста, SD – стандартное отклонение показателя роста для данного пола и возраста.

SDS, равный -2,0, соответствует 3-му перцентилю.

SDS, равный 0, соответствует 50-му перцентилю.

SDS, равный +2,0, соответствует 97-му перцентилю.

Таким образом, I этап включает скрининг детей с низкорослостью. На данном этапе главная роль принадлежит педиатрам, так как именно они являются связующим звеном с профильными специалистами. Выявлению детей с этой патологией способствует активное использование перцентильных кривых роста и массы тела в повседневной практике педиатра. Критерии низкорослости определяются по данным перцентильных таблиц роста стоя (табл. 3).

Использование перцентильных кривых роста в повседневной работе педиатра позволяет своевременно, при появлении первых признаков отставания в росте, направлять детей на дообследование к эндокринологу. К сожалению, в подавляющем большинстве случаев антропометрия педиатрами проводится лишь на первом году жизни детей, а результаты антропометрического обследования ребенка старше 1 года встречаются крайне редко в амбулаторных картах [25]. Однако динамика массы тела ребенка для родителей в любой возрастной период более важна, при этом не-

Рис. 1. Регуляция секреции ГР [10].

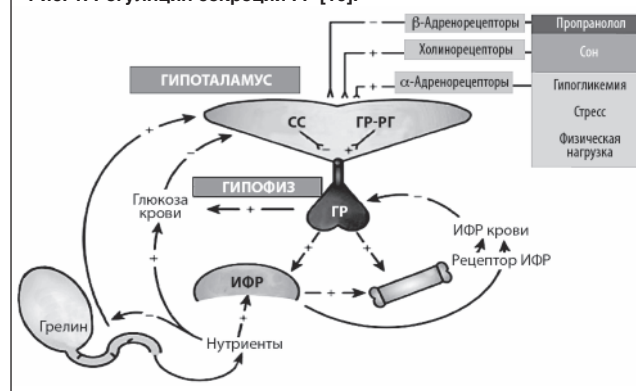


Таблица 1. Характеристика генов, ассоциированных с задержкой роста

Гены согласно базе данных OMIM	Локализация гена	Функция белка	Заболевания
Ген рецептора ГР 1,2 (GHR 1,2), 139250, 139240	17q22-q24	Контролирует развитие гипофиза и различных структур переднего мозга. Мутации в гене приводят к нехватке гормона роста	Карликовость Ларона, 262500
Ген фациогенитальной дисплазии (FGD1), 300546	Xp11.22	Кодирует гуанозиндифосфат-гуанозинтрифосфат-обменный фактор, входящий в большое семейство протеинсвязывающих комплексов, которые осуществляют быстрый клеточный транспорт с участием цитоскелета. В результате мутаций в гене FGD1 нарушается доставка вновь синтезированных белков и липидов из пластинчатого комплекса к мембране, что в свою очередь влияет на тканевую дифференцировку и приводит к множественным дефектам во внутриутробном развитии, в особенности при формировании скелета	Синдром Аарского, 100050, 305400
Ген протеин-тирозин фосфатазы (PTPN11), 176876	12q24.13	Кодирует белок тирозин-фосфатазы SHP2. Белок SHP2 является компонентом нескольких внутриклеточных сигнальных путей, участвующих в эмбриональном развитии, которые модулируют клеточное деление, дифференцировку и миграцию, в том числе при посредничестве рецептора эпидермального фактора роста	Синдром Нунан, 163950, синдром LEOPARD, 151100
Ген ингибитор гормона роста (GRB10), 601523	11p.15.5	Регулирует рост мышечной массы в эмбриональном периоде	Синдром Рассела–Сильвера, 180860
Ген синдрома Прадера–Вилли (PWS), 176270	1pter-p36.13, 15q11.2	Гиперметилирование гена с отцовской экспрессией, что приводит к гипотонии и задержке роста	Синдром Прадера–Вилли, 176270
Рецептор фактора роста фибробластов (FGFR3), 134934	4p16.3	Кодируют структуру рецепторов фактора роста фибробластов. Состоит из 19 экзонов. Белок-рецептор факторов роста фибробластов отвечает за рост костей организма. Мутации в гене FGFR3 приводят к замедлению роста хрящей и костей	Ахондроплазия, 100800
Гомеобоксодержащий ген низкого роста (SHOX), 312865	Ypter 11.2, Ypter-p22.32	Кодирует белок, содержащий гомеодомен, который с вероятностью работает как регулятор транскрипции. Снижение экспрессии SHOX-гена может быть ассоциировано не только с низкорослостью, но и с деформацией скелета (деформация Маделунга, вальгусная деформация, микрогнатия, «готическое небо», укорочение конечностей и пястных костей), экспрессируется в костях и отвечает за идиопатический низкий рост	Дисхондроз, карликовость Лери–Вейла, 127300, синдром Шерешевского–Тернера
Коллаген 2-го типа (COL2A1)	12q13.11-q13.2	Является одним из основных компонентов межклеточного вещества соединительной ткани (костной ткани, хрящевой, сухожилий). Мутации приводят к экспрессии дефектного коллагена и нарушению структуры соответствующих тканей, генерализованному нарушению эпи- и метафизарной оссификации	Ахондрогенез 2-го типа, 200610, врожденная спондилоэпифизарная дисплазия, 183900
Ген сульфатного транспортера мембраны (SLC26A), 610117	5q32	Кодирует белок-переносчик сульфат-ионов (Sulfate Transporter), который участвует в сульфировании протеогликанов в межклеточном веществе хряща и в формировании эндохондральной кости	Ахондрогенез 1В-типа, 200600, 600972, диастрофическая дисплазия, 222600, дисплазия де ля Шапеля
Ген хрящевого олигомерного матричного протеина (COMP)	19p13.11	Кодирует хрящевой олигомерный матричный протеин, экспрессирующийся в матриксе хондроцитов. При мутациях типично нарушение эндохондрального окостенения, выражающееся задержкой развития ядер окостенения крупных костей	Эпифизарная дисплазия, множественная, 132400
Ген гипофизарного фактора транскрипции (PIT1), 602413	1q23.3	Является членом POU-домена, в который входит группа транскрипционных регуляторов, имеющих важную роль в дифференциации и пролиферации клеток. POU является бинарным ДНК-связывающим доменом. Он включает 2 высококонсервативных региона. Эти регионы ответственны за высокое сродство к ДНК генов соматотропина, пролактина	Карликовость пангипопитуитарная, 262600, 312000

Таблица 2. Этиологическая классификация низкорослости Европейского общества детских эндокринологов (ESPE, 2007)

Первичная низкорослость	<ul style="list-style-type: none"> Клинически диагностированные синдромы, включая синдромы Дауна, Тернера, Нунан, Прадера–Вилли, Сильвера–Рассела; ЗВУР с сохранением низкорослости; врожденные костные дисплазии (ахондроплазия, гипохондроплазия и др.)
Вторичная низкорослость	<ul style="list-style-type: none"> Эндокринные причины: врожденный и приобретенный дефицит ГР, множественный дефицит гормонов аденогипофиза, синдром Кушинга, гипотиреоз, последствия преждевременного полового развития, другие нарушения оси ГР-ИФР-1 – ИФР-1-дефицит, ИФР-1-резистентность, ALS-дефицит; метаболические болезни; декомпенсированный сахарный диабет; хронические соматические болезни, в том числе хроническая почечная недостаточность; болезни органов и систем, сопровождающиеся гипоксией, функциональной недостаточностью (муковисцидоз, целиакия, пороки сердца и легких, ювенильный артрит, хроническая анемия и др.); психосоциальные расстройства (эмоциональная депривация, нервная анорексия и др.); системная или локальная терапия глюкокортикостероидами; терапия злокачественных новообразований (химиотерапия, лучевая терапия)
Идиопатическая низкорослость	Причина низкорослости не установлена

редко забывают, что рост является более достоверным критерием состояния здоровья организма в детском возрасте.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала универсальные стандарты, которые оценивают физическое развитие детей, развивающихся в оптимальных условиях при отсутствии воздействия экзогенных факторов, независимо от географической зоны проживания.

В 2006 г. ВОЗ рекомендовала использовать компьютерную программу WHO Anthro в качестве универсального стандарта для всех стран мира (рис. 2). В этой программе можно создать профиль детей, чтобы наблюдать за динамикой развития ребенка. В программе предусмотрен русский язык, который можно выбрать в настройках. При выраженных отрицательных значениях критерия Z (менее -2,0 SDS) можно говорить об отставании в физическом развитии, что примерно соответствует 3-му перцентилю по шкале Стюарта [26].

В соответствии с приказом от 21.12.2012 №1346н (приказ Минздрава РФ «О порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них») ребенок впервые осматривается детским эндокринологом в возрасте 10 лет, что, на наш взгляд, поздно, учитывая, что низкорослость может являться единственным симптомом ряда заболеваний как эндокринного, так и неэндокринного характера.

Существует большое количество генетических синдромов, в которых одним из патогномоничных клинических проявлений является нанизм. Однако наиболее часто в практике педиатра встречаются синдромы Шерешевского–Тернера (СШТ), Нунан, Рассела–Сильвера, Дауна и Блоха–Сульцбергера [3, 27, 28, 29].

Важно помнить, что у всех девочек, обращающихся с ростом менее -2,0 SDS, обязательным является исследование кариотипа вне зависимости от наличия или отсутствия фенотипических черт СШТ. В ряде исследований показано, что синдром чаще диагностируется в период полового созревания, далее в школьном возрасте, и минимальная выявляемость отмечается в дошкольный период. К тому же продемонстрировано, что одним из ведущих симптомов при СШТ является низкорослость. В изучении синдрома испанскими исследователями за период 1984–2004 гг. СШТ выявлен у 36 обратившихся девочек, основным симптомом при обращаемости был низкий рост – у 60% [30].

Среди причин неэндокринного характера необходимо отметить атипичную форму целиакии, так как дети с данной патологией часто в отсутствие патогномоничных гастроинтестинальных нарушений имеют значительную задержку физического развития. Генез задержки роста при целиакии до настоящего времени дискутируется, однако в качестве ведущей причины ряд авторов считает снижение чувствительности рецепторов к соматотропному гормону (СТГ) [31]. В то же время дети, страдающие целиакией, могут иметь абсолютный дефицит ГР (ДГР); так, например, в одной из работ продемонстрировано наличие ДГР у 20% больных целиакией, наблюдавшихся по поводу низкорослости в периоде клинической ремиссии [32].

Среди соматических заболеваний выделяют хроническую болезнь почек (ХБП), так как наличие пролонгированной анемии, нарушенного питания, повышенной экскреции СТГ и изменения синтеза ИФР-1 приводит к значительному замедлению темпов роста ребенка. Отметим, что зачастую наряду со своевременной медикаментозной коррекцией основных клинических проявлений ХБП лечение нанизма игнорируется, но в настоящее время эти дети имеют возможность получать терапию ГР и улучшить ростовой прогноз [33].

Очевидно, что в случае ранней (до 6–8 лет) диагностики низкорослости, обусловленной соматотропной недостаточностью, в настоящее время возможны максимально благополучная компенсация ростовых показателей и достижение социально приемлемого роста.

Рис. 2. Антропометрический калькулятор ВОЗ (программа, предназначенная для оценки физического развития детей).



В отличие от специалистов педиатры ежегодно осматривают детей, проводят антропометрию в рамках профилактических медицинских осмотров, что позволяет им формировать группы пациентов с патологической низкорослостью, имеющих показания для специализированного обследования. Очень важно, чтобы улучшилось качество профилактических осмотров, что будет способствовать сохранению здоровья детей и подростков.

II этап: дифференциальная диагностика

На II этапе при отборе детей с низкорослостью важна дифференциальная диагностика. При выявлении патологической задержки роста, несомненно, необходимо привлечь к обследованию детского эндокринолога.

Диагностический комплекс на этом этапе включает: сбор жалоб (важно акцентировать внимание на возрасте, с которого отмечается задержка роста, на наличие черепно-мозговой травмы в анамнезе, а также дополнительные симптомы), изучение генеалогического анамнеза (рост родителей, сроки полового созревания родителей), оценку темпов роста (так как единичные измерения не информативны), расчет прогнозируемого роста, оценку соматического статуса, оценку полового созревания по таблицам Таннера, общеклинические анализы (общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови), рентгенограмму кистей с лучезапястными суставами с оценкой костного возраста по радиологическому атласу, оценку гормонального профиля (в частности, крайне важно исключить патологию щитовидной железы), консультацию генетика.

Постнатальный рост детей различается в зависимости от этиологии заболевания. Так, если низкорослость вызвана генетическими синдромами, отставание в росте наблюдается с первых месяцев жизни. Повреждения в гипоталамо-гипофизарной области, возникшие во время родов, манифестируются несколько позднее и, как правило, проявляются отставанием в росте с 3–4 лет, а задержка роста вследствие приобретенных причин наблюдается еще позднее, обычно после 5–7 лет [34].

Кроме измерения роста стоя, важна оценка пропорциональности телосложения с целью диагностики различных форм скелетных дисплазий. Требуется измерение соотношения верхний сегмент/нижний сегмент, окружности головы, размаха рук (при пропорциональном телосложении размах рук равен росту).

Рентгенограмму точек окостенения в области пальцев и запястья недоминирующей руки выполняют с целью оценки зрелости костей. В случае если костный возраст отстает на 2 года и более, это может свидетельствовать в пользу гипотиреоза, соматотропной недостаточности и гипопитуитаризма. К тому же детский эндокринолог, определив костный возраст, может оценить ростовой потенциал ребенка по таблицам и формулам Bayley–Pinneau (по методу Greulich–Pyle) или по методу Tanner–Whitehouse [35].

Результаты этого комплексного обследования позволяют выделить группу детей с вероятной соматотроп-

ной недостаточностью, которая подлежит более подробному обследованию в условиях стационара с возможностью проведения медикаментозных проб. Дети и подростки, имеющие прогрессирующее отставание в росте, отсутствие пубертатного скачка, отставание костного возраста от хронологического на 2 года и более, а также высокий уровень холестерина, могут выступать кандидатами на возможность проведения проб с инсулином и клофелином, позволяющих установить наличие или отсутствие ДГР [35, 36].

Необходимо помнить, что больший удельный вес занимают пациенты с нанизмом неэндокринной этиологии. Учитывая эти данные при наличии семейных анамнестических данных и отсутствии выраженной задержки костного возраста, можно предположить семейную низкорослость, а при наличии задержки полового созревания – конституциональную задержку роста. К тому же педиатр должен настороженно относиться к наличию неврологических жалоб у ребенка с низкорослостью (частые головные боли, головокружения, носовые кровотечения, бессонница), офтальмологических жалоб (ухудшение зрения, диплопия), что может свидетельствовать о наличии новообразования в гипоталамо-гипофизарной области; особенно это актуально в возрастной группе детей с 5–6 лет.

III этап: обследование в профильных отделениях

III этап предусматривает специализированное обследование в профильных отделениях. В случае если заподозрен ДГР, ребенок должен быть госпитализирован в эндокринологическое отделение. В настоящее время «золотым стандартом» в диагностике соматотропной недостаточности являются провокационные пробы с препаратами, стимулирующими выброс ГР. В амбулаторных условиях эти пробы не проводят, так как может возникнуть необходимость неотложной помощи, оказываемой только в стационаре. Однако в последнее время появился ряд научных публикаций, опровергающих однозначность результатов стимуляционных тестов, особенно у детей с изолированным дефицитом ГР. Так, в исследовании S.Loche и соавт. было показано, что 85% пациентов с изолированным дефицитом ГР (пик ГР в 2 тестах менее 10 мкг/л с отсутствием патологии гипоталамо-гипофизарной области по данным магнитно-резонансной томографии – МРТ) при ретестировании через 1–6 мес имели пик ГР более 10 мкг/л [37].

В то же время ценность определения базального уровня ГР в ночные часы для диагностики гипофизарного нанизма невелика, учитывая импульсный характер его секреции. При обследовании пациентов с низкорослостью возможно определение ИФР-1, но уровень этого показателя является неспецифичным при дефиците ГР, так как может снижаться при множестве соматических заболеваний, меняется в зависимости от возраста, стадии полового созревания, функциональной способности печени.

Обязательным инструментальным методом обследования на III этапе является МРТ головного мозга с целью исключения опухоли sella-рной области, гипоплазии гипофиза и других органических нарушений гипофиза. В случае если диагностирована опухоль гипоталамо-гипофизарной области, необходима консультация нейрохирурга для решения вопроса об оперативном лечении.

Очевидно, что одним из наиболее важных исследований является медико-генетическое консультирование, позволяющее выявить гены, ассоциированные с формированием гипоталамо-гипофизарной оси, рассмотреть переднюю доли гипофиза, генов, регулирующих синтез и секрецию СТГ, отвечающие за задержку роста.

На сегодняшний день пациенты с соматотропной недостаточностью имеют колоссальную возможность получать терапию препаратами рекомбинантного ГР, тем самым достигая социально приемлемого роста, а также компенсировать ряд метаболических, кардиоваскулярных, психосоциальных расстройств, часто сопутствующих дефициту ГР.

Таблица 3. Оценка показателя роста стоя

Значение роста стоя	Оценка роста
Выше 97-го перцентиля	Высокий
75–97-й перцентиль	Выше среднего
25–75-й перцентиль	Средние значения роста
25–3-й перцентиль	Ниже среднего
Ниже 3-го перцентиля	Низкий (низкорослость)

История открытия ГР относится к 1920-м годам, когда была расшифрована биохимическая структура. В 1944 г. Джозефом Лайем и Гербертом Эвансом выделен кристаллический препарат из гипофизов животных, а в 1956 г. получен человеческий соматотропин, который впервые был использован в клинической практике для лечения низкорослости у подростка эндокринологом М.Рабеном в клинике Бостона в 1958 г. [38]. В 1985 г. при помощи генно-инженерных технологий получен высокоочищенный рекомбинантный ГР.

В настоящее время Европейским медицинским агентством (ЕМА) рекомбинантный ГР одобрен для лечения низкорослости при гипофизарном нанизме, СШТ, синдроме Прадера–Вилли, задержке внутриутробного развития плода, SHOX-дефиците (SHOX – Short stature homeobox-containing gene – ген низкорослости, содержащий гомеобокс), хронической почечной недостаточности; в США дополнительно к вышеперечисленным одобрен также для лечения низкорослости при идиопатической низкорослости и синдроме Нунан [39].

Существует ряд предикторных факторов, влияющих на эффективность заместительной терапии: возраст старта терапии, приверженность лечению, ответ на ростоestimлирующую терапию в течение 1-го года лечения [40, 41].

Дискутируя о безопасности применения рекомбинантного ГР в детской практике, следует подчеркнуть, что несмотря на то, что его безопасность в настоящее время хорошо документирована, продолжают исследования в отношении отдаленных последствий длительного лечения (метаболические болезни, риск малигнизации), что особенно касается низкорослости, не связанной с дефицитом ГР. В качестве одного из биохимических показателей, позволяющих контролировать дозу, может быть использован ИФР-1, однако эти аспекты продолжают обсуждаться [42].

В настоящее время в России рекомендуемая педиатрическая доза рекомбинантного ГР для пациентов с соматотропной недостаточностью составляет 0,033 мг/кг/сут, но сохраняется ряд вопросов, касающихся как технических сторон дозирования препарата, так и чрезвычайно важных аспектов, связанных с безопасностью, особенно в отношении отдаленных результатов применения высоких доз препарата, способов мониторинга терапии [43]. Назначение рекомбинантного ГР возможно после исключения активных злокачественных новообразований, тяжелых соматических и психических заболеваний.

Вопрос применения препаратов рекомбинантного ГР при идиопатической низкорослости остается нерешенным [44]. Гормональное лечение детей с идиопатической низкорослостью возможно при желании родителей и отсутствии медицинских противопоказаний.

Таким образом, низкорослость у детей и подростков, являющаяся зачастую неосновным симптомом разнообразных по этиологии и патогенезу заболеваний, требует от врача-педиатра дифференцированного клинического подхода и навыка анализа параклинических данных. Как правило, дифференциальную диагностику эндокринных и неэндокринных причин задержки роста, тактику наблюдения и целесообразности медикаментозной коррекции у ребенка осуществляет детский эндокринолог, однако своевременность обследования и направления к специалисту во многом зависит от квалификации и настороженности врача первичного звена детского здравоохранения.

Литература/References

1. Вельтищев Ю.Е. Рост ребенка: закономерности, нормальные вариации, соматотипы, нарушения роста и их коррекция. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии (Прил.). 2000; 3: 46. / Veltishchev Yu.E. Rost rebenka: zakonovernosti, normal'nye variatsii, somatotipy, narusheniia rosta i ikh korrektsiia. Ros. vestn. perinatologii i pediatrii (Pril.). 2000; 3: 46. [in Russian]
2. Audi L, Fernandez-Cancio M, Camats N, Carrascosa A. Growth hormone deficiency: an update. *Minerva Endocrinol* 2013; 38 (1): 1–16.
3. Коровкина Е.А. Синдромальные состояния, сопровождающиеся низкорослостью (клинико-генетические аспекты). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. / Korovkina E.A. Sindromal'nye sostoiianiia, soprovozhdaushchiesia nizkoroslost'iu (kliniko-geneticheskie aspekty). Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2008. [in Russian]
4. Эпонимические синдромы в эндокринологии. Под ред. И.И.Дедова. М.: Практика, 2013. / Eponimicheskie sindromy v endokrinologii. Pod red. I.I.Dedova. M.: Praktika, 2013. [in Russian]
5. Medoff-Cooper B, Ravishanker C. Nutrition and growth in congenital heart disease: a challenge in children. *Curr Opin Cardiol* 2013; 28 (2): 122–9.
6. Tickner N, Keady S. Growth hormone deficiency in the young. *Pharm J* 2011; 287 (7660): 19–22.
7. Каганова Т.И., Михайлова Е.В., Кучумова О.В. Задержка роста у детей: факторы риска и клинико-патогенетическая характеристика различных форм. Педиатрия. Журн. им. Г.Н.Сперанского. 2009; 88 (6): 36–9. / Kaganova T.I., Mikhailova E.V., Kuchumova O.V. Zaderzhka rosta u detei: faktory riska i kliniko-patogeneticheskaia kharakteristika razlichnykh form. *Pediatriia. Zhurn. im. G.N.Speranskogo*. 2009; 88 (6): 36–9. [in Russian]
8. Каганова Т.И., Романова В.Д. Преимущество грудного вскармливания. *Практ. медицина*. 2006; 5 (19): 3–4. / Kaganova T.I., Romanova V.D. Preimushchestva grudnogo vskarmlivaniia. *Prakt. meditsina*. 2006; 5 (19): 3–4. [in Russian]
9. Nakata H, Watanabe K, Murakami Y et al. Stress on a postpartum mother inhibits the secretion of growth hormone in the offspring and causes persistent growth impairment. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2009; 31 (7): 433–41.
10. Mehta A, Hindmarsh PC, Stanhope RG et al. The role of growth hormone in determining birth size and early postnatal growth, using congenital growth hormone deficiency (GHD) as a model. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2005; 63 (2): 223–31.
11. Ismail H, Ness K. Evaluation of short stature in children. *Pediatr Ann* 2013; 42 (11): 217–22.
12. Каганова Т.И., Кучумова О.В. Факторы риска задержки физического развития у детей. *Вопр. соврем. педиатрии*. 2008; 7 (2): 128–30. / Kaganova T.I., Kuchumova O.V. Faktory riska zaderzhki fizicheskogo razvitiia u detei. *Vopr. sovrem. pediatrii*. 2008; 7 (2): 128–30. [in Russian]
13. Martorell R, Zongrone A. Intergenerational influences on child growth and under nutrition. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2012; 26 (1): 302–14.
14. Шепелягина Л.А. Особенности состояния здоровья детей из районов экологического неблагополучия. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999. / Shchepeliagina L.A. Osobennosti sostoiianiia zdorov'ia detei iz raionov ekologicheskogo neblagopoluchii. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 1999. [in Russian]
15. Haymond M, Kappelgaard AM, Czernichow P et al. Early recognition of growth abnormalities permitting early intervention. *Acta Paediatr* 2013; 102 (8): 787–96.
16. Inoue H, Kangawa N, Kinouchi A et al. Identification and functional analysis of novel human growth hormone secretagogue receptor (GHSR) gene mutations in Japanese subjects with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (2): 373–8.
17. Орловский И.В., Свердлов П.С., Рубцов П.М. Тонкая структура, экспрессия и полиморфизм гена рецептора гормона роста человека. *Молекулярная биология*. 2004; 38 (1): 29–39.
18. De Graaff LC, Argente J, Veenma DC et al. Genetic screening of a Dutch population with isolated GH deficiency (IGHD). *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2009; 70 (5): 742–50.
19. Kant SG, Wit JM, Breuning MH. Genetic analysis of short stature. *Horm Res* 2003; 60 (4): 157–65.
20. Lifshitz F. Nutrition and growth. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009; 1 (4): 157–63.
21. Wit JM, Ranke MB, Kelnar CJ. ESPE classification of paediatric endocrine diagnoses. *Horm Res* 2007; 68 (Suppl. 2): 1–120.
22. Ayling R. More guidance on growth hormone deficiency. *J Clin Pathol* 2004; 57 (2): 123–5.
23. Петеркова В.А., Нагаева Е.В. Опыт применения гормона роста при различных вариантах низкорослости у детей. *Вопр. соврем. педиатрии*. 2009; 8 (2): 86–93. / Peterkova V.A., Nagaeva E.V. Opyt primeneniia gormona rosta pri razlichnykh variantakh nizkoroslosti u detei. *Vopr. sovrem. pediatrii*. 2009; 8 (2): 86–93. [in Russian]
24. Grote FK, Oostdijk W, De Muinck Keizer-Schrama SM et al. The diagnostic work up of growth failure in secondary health care: an evaluation of consensus guidelines. *BMC Pediatr* 2008; 8: 21–9.
25. Печерица О.Г. Распространенность низкорослости и СТГ-дефицита у детей и подростков в Республике Татарстан, оценка эффективности терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2010. [in Russian]
26. Петеркова В.А., Таранушенко Т.Е., Киселева Н.Г. и др. Оценка показателей физического развития в детском возрасте. *Мед. совет*. 2016; 7: 28–35. / Peterkova V.A., Taranushenko T.E., Kiseleva N.G. i dr. Ocenka pokazatelei fizicheskogo razvitiia v detskom vozraste. *Med. sovet*. 2016; 7: 28–35. [in Russian]
27. Джонс К.Л. Наследственные синдромы по Дэвиду Смитю. Пер. с англ. М.: Практика, 2008. / Dzhons K.L. Nasledstvennye sindromy po Davidu Smitu. Per. s angl. M.: Praktika, 2008. [in Russian]
28. Abu-Amro S, Monk D, Frost J et al. The genetic aetiology of Silver-Russell syndrome. *J Med Genet* 2008; 45 (4): 193–9.
29. Bakalov VK, Cooley MM, Quon MJ et al. Impaired insulin secretion in the Turner metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (7): 3516–20.
30. Saade AT, Cabanas P, Castro-Feijoo L et al. Epidemiology and growth evolution of Turner Syndrome. 7th ESPE/LWPE Joint Meetings Pediatric Endocrinology. Lyon, 2005; p. 1–240.
31. Стоян М.В. Клинико-анамнестическая и антропометрическая характеристика детей в активном периоде целиакии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь, 2015. / Stoian M.V. Kliniko-anamnestichekaia i antropometricheskaia kharakteristika detei v aktivnom periode tseliakii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Stavropol', 2015. [in Russian]
32. Климов Л.Я., Стоян М.В., Курьянинова В.А. и др. Антропометрические показатели детей в периоде клинической манифестации целиакии. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2013; 1: 55–9. / Klimov L.A., Stoian M.V., Kur'ianinova V.A. i dr. Antropometricheskie pokazateli detei v periode klinicheskoi manifestatsii tseliakii. *Eksperim. i klin. gastroenterologiya*. 2013; 1: 55–9. [in Russian]
33. Bozzola M, Giovenale D, Bozzola E et al. Growth hormone deficiency and coeliac disease: an unusual association? *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2005; 62 (3): 372–5.
34. Руководство по детской эндокринологии. Под ред. Ч.Г.Д.Брука, Р.С.Браун. Пер. с англ. под ред. В.А.Петерковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. / Rukovodstvo po detskoj endokrinologii. Pod red. Ch.G.D.Bruga, R.S.Braun. Per. s angl. pod red. V.A.Peterkovoi. M.: GEOTAR-Media, 2009. [in Russian]
35. Дедов И.И., Тюльпак А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. М.: Индекс Принт, 1998. / Dedov I.I., Tiul'pakov A.N., Peterkova V.A. Somatotropnaia nedostatochnost'. M.: Indeks Print, 1998. [in Russian]
36. Волеводз Н.Н. Системные и метаболические эффекты гормона роста у детей с различными вариантами низкорослости. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005. / Volevodz N.N. Sistemnye i metabolicheskie efekty gormona rosta u detei s razlichnymi variantami nizkoroslosti. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2005. [in Russian]
37. Атанесян Р.А., Климов Л.Я., Углова Т.А. и др. Клиническая и лабораторно-инструментальная диагностика задержки роста у детей и подростков. *Врач*. 2015; 9: 34–6. / Atanesian R.A., Klimov L.A., Uglova T.A. i dr. Klinicheskaia i laboratorno-instrumental'naiia diagnostika zaderzhki rosta u detei i podrostkov. *Vrach*. 2015; 9: 34–6. [in Russian]
38. Locher S, Bizzarri C, Maghnie M et al. Results of early reevaluation of growth hormone secretion in short children with apparent growth hormone deficiency. *J Pediatr* 2002; 140 (4): 445–9.
39. Никитина И.Л. Гормон роста в терапии низкорослости у детей: результаты и проблемы. *Поликлиника*. 2015; 3: 15–21. / Nikitina I.L. Gormon rosta v terapii nizkoroslosti u detei: rezul'taty i problemy. *Poliklinika*. 2015; 3: 15–21. [in Russian]
40. Bang P, Ahmed SF, Argente J et al. Identification and management of poor response to growth-promoting therapy in children with short stature. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2012; 77 (2): 169–81.
41. Климов Л.Я., Атанесян Р.А., Углова Т.А. и др. Лечение гипопизарного нанизма у детей и подростков в Ставропольском крае. *Проблемы эндокринологии*. 2016; 62 (1): 10–15. / Klimov L.A., Atanesian R.A., Uglova T.A. i dr. Lechenie gipofizarnogo nanizma u detei i podrostkov v Stavropol'skom krae. *Problemy endokrinologii*. 2016; 62 (1): 10–15. [in Russian]
42. Bowlby DA, Rapaport R. Safety and efficacy of growth hormone therapy in childhood. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004; 2 (Suppl. 1): 68–77.
43. Kedzia A, Petriczko E, Tarka A. Placental growth hormone, pituitary growth hormone, insulin-like growth factor, and ghrelin in umbilical cord blood serum and amniotic fluid. *Endokrynol Pol* 2013; 64 (4): 293–9.
44. Gallagher EJ, LeRoith D. Minireview: IGF, insulin, and cancer. *Endocrinology* 2011; 152 (7): 2546–51.

Сведения об авторах

Атанесян Роза Артуровна – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СтГМУ, врач-эндокринолог ГБУЗ СК КЭД. E-mail: rozaatanesyan@rambler.ru

Климов Леонид Яковлевич – канд. мед. наук, доц., зав. каф. факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СтГМУ. E-mail: klimov_leo@mail.ru

Углова Татьяна Алексеевна – врач-эндокринолог ГБУЗ СК ГДКБ им. Г.К.Филиппского, гл. внештатный детский эндокринолог Ставропольского края

Вдовина Татьяна Михайловна – канд. мед. наук, врач-генетик АНМО СКККДЦ. E-mail: vdovina.71.71@mail.ru

Семенова Татьяна Бориславовна – врач-эндокринолог ГБУЗ СК КЭД

Стоян Марина Валерьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СтГМУ, врач-гастроэнтеролог ГБУЗ СК ГДКБ им. Г.К.Филиппского. E-mail: marina-stoian@mail.ru

Долбня Светлана Викторовна – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СтГМУ. E-mail: svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Абрамская Людмила Михайловна – аспирант каф. факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СтГМУ. E-mail: mila-alm@mail.ru

Герасименко Елена Сергеевна – аспирант каф. факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СтГМУ. E-mail: drelena555@yandex.ru