

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Г.Н. Романов

**НИЗКОРОСЛОСТЬ У ДЕТЕЙ:
ЭТИОЛОГИЯ, ОСОБЕННОСТИ АЛГОРИТМА ДИАГНОСТИКИ И
ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ.**

Учебно-методическое пособие для студентов всех факультетов высших
медицинских учебных заведений

Гомель 2011

УДК 616-007.21-02-071-08 (072)

Р 69

Рецензенты: канд. мед. наук, доцент 1-й кафедры детских болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» Солнцева А.В.

Авторы: Г.Н. Романов

Романов, Г.Н.

Р 69. Низкорослость у детей: этиология, особенности алгоритма диагностики и заместительной терапии: Учебно-методическое пособие для студентов медицинских учебных заведений всех факультетов / Романов Г.Н. — Гомель: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет». 2010. — 18 с.

Пособие содержит современные материалы по вопросам этиологии, диагностики, дифференциальной диагностике и лечению низкорослости в практике врача педиатра и детского эндокринолога. Подробно освещены вопросы алгоритма диагностики причин низкорослости, а также особенностей лабораторных тестов при верификации эндокринных причин низкого роста. Предназначено для проведения практических занятий на кафедре внутренних болезней с целью получения знаний, умений и навыков по данной теме. Соответствует учебному плану и типовой учебной программе по дисциплине «Внутренние болезни», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Утверждено и рекомендовано к изданию Центральным учебным научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 28.02.2011 г., протокол № 2

© Романов Г.Н., 2011
© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2011

ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ДГР	- Дефицит гормона роста
ГР	- Гормон роста
ИФР	- Инсулиноподобный фактор роста
ИМТ	- Индекс массы тела
сШТ	- Синдром Шерешевского-Тернера
МРТ	- Магниторезонансная томография
ТТГ	- Тиротропный гормон
T₄	- Тироксин

Введение

Низкорослость относится к гетерогенной патологии и выявление причин ее развития является сложной задачей, в решении которой должны принимать участие врачи различных специальностей. Однозначного определения данной патологии нет. Формально низкорослость по антропометрическим показателям характеризуется как рост менее 2 стандартных отклонений (или ниже 3-й перцентиля) от среднего значения в данной популяции. Соответственно, для того, чтобы классифицировать ребенка как низкорослого необходимо провести сравнение его роста с регионарным стандартом среднего значения для соответствующего пола и возраста. Наиболее оптимальной формой оценки соответствия фактического значения роста ребенка среднему значению, а также анализа динамики линейного роста является построение индивидуальной кривой роста. Таким образом, для постановки диагноза «низкорослость» необходим фактический рост ребенка и построенная индивидуальная кривая роста. Данный этап является начальным и должен проводиться на этапе первично медико-санитарной помощи.

Физиология роста

Линейный рост человека во временном аспекте можно разделить на период младенчества, детства и подростковый период. Несмотря на то, что в разные периоды развития ребенка рост происходит неравномерно, на каждом этапе можно заподозрить отставание в росте. Наиболее быстрые темпы роста отмечаются у младенца и достигают примерно 25 см за 12 месяцев. Это является продолжением активного внутриутробного роста. К концу этого периода скорость роста снижается и значительно зависит от питания ребенка. В детском периоде питание играет все меньшую роль в линейном росте и основным промотором роста является ось гормон роста – инсулиноподобный фактор роста (ИФР). Для эффективного функционирования данной системы критически важен эутироидный статус. Скорость роста в этот период обычно составляет от 4 до 8 см в год. При наступлении периода полового созревания ключевым моментом в формировании пубертатного скачка роста является синтез андрогенов у мальчиков и эстрогенов у девочек. В этом случае основная роль в реализации увеличения линейного роста принадлежит активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. У девочек пубертатный скачок роста начинается примерно в возрасте 12 лет, часто совпадает с менархе и составляет около 8 см в год. У мальчиков скорость роста составляет до 10 см в год, но начало пубертатного скачка роста происходит на 2 года позже. В итоге, при практически равном росте у обоих полов перед началом полового созревания, мальчики оказываются на 13-14 см выше своих сверстниц.

Гормональная регуляция процесса роста

Гормон роста является основным регулятором линейного роста человека. ГР представляет собой одноцепочный полипептид состоящий из 191 аминокислоты, который циркулирует в крови в связанном состоянии. Секретируется ГР соматотропными клетками передней доли аденогипофиза и находится под контролем двух гипоталамических пептидов: соматолиберина и соматостатина. Секретируется ГР эпизодически в пульсовом режиме в зависимости от гипоталамической регуляции. Однако существует факторов, влияющих на уровень секреции ГР. Основными такими факторами являются условия окружающей среды, стресс, психологические факторы, питание, физическая нагрузка, стресс. Своё биологическое действие ГР оказывает через инсулиноподобные факторы

роста (ИФР-1, ИФР-2 и др.), которые синтезируются в печени после активации соответствующего рецептора ГР.

Клиническая оценка роста

Первым и одним из важных этапов в обследовании ребенка с патологией роста является клиническая оценка роста. На этом этапе необходимо ответить на ряд ключевых вопросов: каков рост ребенка, какова скорость роста ребенка, какой прогнозируемый конечный рост.

Антропометрия

Основными параметрами физического развития ребенка являются рост, масса тела и индекс массы тела. Измерения роста производится с использованием стационарного стадиометра в положении стоя без обуви и носок. Пятки, ягодицы, лопатки и голова должны касаться стадиометра. Голова устанавливается в положение, при котором нижний край глазницы и верхний край наружного слухового прохода находятся в одной горизонтальной плоскости. Подвижная планка стадиометра плотно, но без надавливания прижимается к голове до соприкосновения с верхушечной точкой. Измерение производится с точностью до 1 мм. Измерение массы тела обычно не вызывает затруднений. Основным требованием к этому методу является минимально возможное количество одежды на исследуемом во время измерения. Расчет индекса массы тела (ИМТ) проводится по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} : (\text{рост (м)})^2$$

Оценка скорости роста

Чтобы рассчитать скорость роста ребенка необходимо знать два значения роста за различные периоды времени, а также дату проведения измерений. Расчет скорости роста следует проводить с точностью до десятых долей [1]. Для выполнения этой задачи нужно возраст ребенка на момент измерений выразить в десятичной дроби (см. Приложение 1). Например, ребенок родился 18 августа 2001 года. Первое измерение проведено 16 сентября 2008 года и составило 112,2 см, второе измерение проведено 10 июля 2010 года и составило 115,4 см. Возраст на момент первого измерения составил: $2008,707 - 2001,627 = 7,080$, на момент второго измерения $2010,521 - 2001,627 = 8,894$. Таким образом, скорость роста составит:

$$\frac{115,4 - 112,2}{8,894 - 7,080} = \frac{3,2}{1,814} = 1,8 \text{ см/год}$$

Прогнозируемый конечный рост

Прогнозируемый конечный рост ребенка является важным параметром для оценки индивидуальной кривой роста исследуемого. Расчет может проводиться различными способами. Наиболее точной являются следующие формулы:

$$\text{конечный рост для девочек, см} = [\text{роста матери, см} + (\text{роста отца, см} - 13)] / 2$$

$$\text{конечный рост для мальчиков, см} = [(\text{роста матери, см} + 13) + \text{роста отца, см}] / 2$$

Отметив на правой стороне кривой роста прогнозируемый конечный рост можно провести линию, параллельную ближайшей центильной кривой.

Костный возраст

В настоящее время существует метод, позволяющий объективно оценить соответствие хронологического возраста биологическому. В практическом здравоохранении используется два способа определения костного возраста: «атласный» метод Greulich & Pyle и система оценки созревания костей запястья (Tanner-Whitehouse). Наиболее простым и удобным в применении является метод Greulich & Pyle. Ребенку выполняется рентгенография левой кисти и запястья (для левшей – правой кисти) и полученная R-грамма визуально сравнивается с рентгеновскими снимками кистей пациентов в атласе разного возраста без патологии. Результат оценивается по наиболее сходным признакам.

Причины низкорослости

Низкорослость является симптомом целого ряда различных заболеваний, среди которых можно выделить 3 большие группы: хронические заболевания (в т.ч. и генетические), семейная низкорослость и конституциональная задержка роста. Необходимо отметить, что в клинической практике низкорослость зачастую отождествляется исключительно с дефицитом гормона роста (ДГР), что является ошибочным. Согласно проведенным крупномасштабным исследованиям среди детей с низкорослостью доля лиц с ДГР составляет не более 5% [1994, Lindsay R. et al.].

Причины низкорослости у детей [4]

1. Конституциональная задержка роста
2. Семейная низкорослость
3. Хронические неэндокринные заболевания:
 - a. кардиальная патология:
 - i. врожденные пороки сердца со сбросом крови
 - ii. врожденная сердечная недостаточность
 - b. заболевания легких:
 - i. муковисцидоз
 - ii. бронхиальная астма
 - c. заболевания ЖКТ
 - i. синдром мальабсорбции
 - ii. нарушения глотания
 - d. печеночная недостаточность
 - e. заболевания крови:
 - i. талассемия
 - ii. серповидно-клеточная анемия
 - f. заболевания почек:
 - i. тубулярный ацидоз
 - ii. хроническая уремия
 - g. иммунные нарушения:
 - i. коллагенозы
 - ii. ювенильный ревматоидный артрит

- iii. хронические инфекции
 - h. патология ЦНС
 - i. дефицит питания:
 - i. недостаток пищевых продуктов
 - ii. нервная анорексия
 - iii. анорексия вследствие химиотерапии
- 4. Эндокринные заболевания
 - a. врожденный дефицит гормона роста
 - b. приобретенный дефицит гормона роста:
 - i. опухоли гипоталамо-гипофизарной зоны
 - ii. гистиоцитоз X
 - iii. инфекции ЦНС
 - iv. травмы головы
 - v. ДГР вследствие облучения головного мозга
 - vi. гидроцефалия
 - vii. пустое турецкое седло
 - c. нарушение действия гормона роста
 - i. синдром Ларона
 - d. гипотиреоз
 - e. гиперкортицизм
 - i. эндогенный
 - ii. экзогенный
 - f. Псевдогипопаратиреоз
 - g. Нарушение метаболизма витамина Д
 - h. Сахарный диабет
 - i. Несахарный диабет (не получающий заместительной терапии)
- 5. Генетические синдромы
 - a. синдром Шерешевского-Тернера
 - b. синдром Нунан
 - c. синдром Вили-Прадера
 - d. синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бидля
 - e. другие ауtosомные нарушения и дисморфические синдромы
- 6. Другие причины низкорослости
 - a. внутриутробная задержка роста
 - b. психосоциальная карликовость

Согласно приведенным причинам развития у ребенка низкорослости необходимо проведение этапного дифференциального диагноза.

Диагностика причин низкорослости

Построение дифференциально-диагностического алгоритма основано на поиске наиболее частых причин низкорослости и включает несколько этапов. Начальный уровень диагностики должен проводиться на первичном звене участковым педиатром. Этот этап включает:

- измерение роста ребенка, веса, расчет ИМТ;
- измерение роста родителей;
- построение индивидуальной кривой роста с отметкой прогнозируемого конечного роста;

- анамнез срока гестации и рост при рождении;
- семейный анамнез (динамика роста отца/матери, примерные сроки пубертатного скачка родителей);
- общий опрос и осмотр по органам и системам;
- исследование стигм и знаков дисморфогенеза;
- оценка полового развития.
-

Необходимо отметить, что данный этап диагностики принципиально важен, так как именно при первичном осмотре дается заключение, является ли ребенок низкорослым. Сравнение роста ребенка проводится по кривым роста детей белорусской популяции отдельно для мальчиков и девочек (Приложение 2) [3]. На первичном этапе диагностики можно заподозрить следующие патологические состояния:

- очевидная выраженная низкорослость (менее – 2 δ);
- рост ребенка значительно отстает от прогнозируемого конечного роста;
- низкая скорость роста (менее 4 см/год);
- отягощенный анамнез по хроническим заболеваниям;
- стигмальные признаки дисморфогенеза (синдром Шерешевского-Тернера, Нунан и др.);
- задержка или преждевременное половое созревание.

При наличии вышеперечисленных признаков можно приступать к лабораторному этапу исследования. Объем исследования определяется характером выявленной патологии на предыдущем этапе и включает:

- общий анализ крови (эритроциты, гемоглобин, СОЭ);
- креатинин, мочевина, калий (для исключения уремии);
- печеночные тесты, кальций, фосфор;
- исследование кариотипа (у девочек с низкорослостью обязательно);
- тиротропный гормон и свободный Т₄;
- кортизол базальный и пролактин;
- определение костного возраста.

Проведенные исследования в полном объеме позволяют выявить хронические заболевания, связанные с анемией, мальабсорбцией, заболеваниями почек, а также генетические причины низкорослости. Следует подчеркнуть, что на данном этапе нет необходимости в проведении исследования уровня гормона роста. Принятие решения о проведении тестов на определении ГР возможно лишь после исключения вышеперечисленной патологии. Для удобства проведения дифференциального диагноза причины низкорослости можно сгруппировать по частоте встречаемости следующим образом:

- семейная низкорослость;
- конституциональная задержка роста;
- низкорослость, обусловленная внутриутробной задержкой роста;
- дисморфические синдромы;
- хронические неэндокринные заболевания;
- психологическая низкорослость
- эндокринные заболевания.

Ниже будет приведена краткая клинико-лабораторная характеристика каждой из патологий.

а. Семейная низкорослость

Семейная низкорослость является наиболее частой причиной обращения родителей детей с низким ростом. При тщательном сборе анамнеза у родителей можно выяснить, что у кого-то из родственников по материнской и/или отцовской линии отмечался низкий рост. При осмотре ребенка нет очевидных признаков какой-либо патологии, кроме низкорослости. Ожидаемый конечный рост ребенка обычно соответствует 10-5 центили, костный возраст не отстает от паспортного и на построенной индивидуальной кривой роста отмечается нормальная скорость роста.

б. Конституциональная задержка роста

Данный вид задержки роста является довольно частым, особенно у мальчиков. Характерен нормальный рост до среднего возраста начала пубертата (около 12-13 лет) с последующим снижением темпов роста. Зачастую при изучении семейного анамнеза удается выяснить, что отец ребенка имел схожие проблемы с ростом в периоде полового созревания. Как правило, с жалобами на низкий рост обращаются мальчики в возрасте 11-12 лет, которые имеют достаточно хороший уровень физического развития, костный возраст соответствует паспортному. Такая форма низкорослости обычно ассоциируется с задержкой пубертата, что вызывает беспокойство родителей. Однако при увеличении объема тестикул до 10-12 мл и началом адренархе увеличивается и скорость роста. Тем не менее, ребенок может не достичь прогнозируемого конечного роста, что требует тщательного наблюдения у врача на протяжении всего периода роста.

с. Низкорослость, обусловленная внутриутробной задержкой роста

Внутриутробная задержка роста может развиваться по причине нарушения плацентарного кровообращения, а также ввиду проблем со стороны матери или плода. Кроме этого, определенная роль отводится внутриутробной инфекции. Патогенетической основой внутриутробной задержки роста является нарушение питания плода и/или гипоксемия. Формально заключение «внутриутробная задержка роста» можно дать новорожденному при его росте менее 3-ей центили, однако в последующем к 5 годам из этих детей соответствуют росту своих сверстников. В некоторых случаях при диагностике низкорослости может быть показана временная терапия гормоном роста.

д. Дисморфические синдромы

Каждый педиатр при осмотре ребенка должен обращать на стигмы дисэмбриогенеза. Это особенно актуально у девочек с низкорослостью ввиду частой встречаемости синдрома Шерешевского-Тернера (сШТ), особенно его неклассических (неполных) форм.

Синдром Шерешевского-Тернера

По обращаемости за медицинской помощью по поводу низкорослости до 30% девочек имеют синдром Шерешевского-Тернера. Частота его встречаемости в популяции достигает 1 случай на 2500 рожденных девочек. Низкий рост является непременным атрибутом данной патологии, причем отставание уже можно заметить и внутриутробно. Девочки с сШТ на протяжении всего периода детства отстают в росте от своих сверстниц, и особенно это становится заметным после наступления пубертатного скачка роста. Конечный рост ребенка без лечения редко превышает 142-147 см. Существуют клинические признаки, которые позволяют с высокой степенью вероятности заподозрить у девочки сШТ, даже его неполную (45X0/46XX) форму.

Фенотипические особенности девочек с сШТ следующие:

- низкорослость;
- дистинезия гонад (гипогонадизм);
- низкая линия роста волос;
- выпуклость ногтевых пластинок;
- крыловидные складки на шее;
- cubitus valgus;

- широко расставленные соски;
- короткая 4/5 метакarpальная кость;
- лимфотаз;
- кожные невусы;
- высокое небо;
- структурные аномалии сердца (малые пороки, коарктация аорты и др.)
- структурные аномалии почек и мочевыводящих путей (удвоение, почек, лоханок и др.)

Решающим в постановке диагноза является определение кариотипа. В 50% случаев регистрируется классическая форма сШТ 45X0, в остальных случаях неклассические или неполные формы сШТ (45X0/46XX). При сШТ в дальнейшем чаще развивается сопутствующая патология, такая как аутоиммунный тиреоидит, болезни среднего уха, артериальная гипертензия. Для лечения детей с сШТ используется заместительная терапия эстрогенами. Характерным для данной патологии является то, что при сШТ нет дефицита ГР. Однако отмечена положительная динамика в прибавке роста при назначении препаратов гормона роста в дозе, превышающей заместительную.

Синдром Нунан

Синдром Нунан относится к гетерогенным состояниям и встречается с одинаковой частотой как у мальчиков так и у девочек. Распространенность в популяции колеблется в пределах 1 случай на 1000 новорожденных. Несмотря на то, что описаны семейные случаи заболевания, генетического теста пока еще не существует. Дети с синдромом Нунан имеют низкорослость и конечный рост обычно не превышает 162 см у мальчиков и 152 см у девочек. Фенотипические особенности синдрома Нунан следующие:

- низкорослость;
- характерные черты лица (птоз, гипертелоризм, низко посаженные ушные раковины);
- пороки правых отделов сердца (стеноз легочных артерий);
- низкий рост волос;
- крыловидная складка на шее;
- cubitus valgus;
- крипторхизм;
- задержка полового развития;
- умеренное снижение интеллекта;
- нарушение свертывающей системы

Синдром Рассела-Сильвера

Синдром Рассела-Сильвера относится к гетерогенным заболеваниям, основными чертами которого являются внутриутробная задержка роста, низкорослость с детского возраста и характерное треугольное лицо. К другим неспецифическим признакам относится клинодактилия, преждевременное половое развитие, отставание костного возраста. Конечный рост составляет примерно -4 стандартных отклонений. Эндогенная секреция ГР в препубертатном периоде схожа с ситуацией, связанной с внутриутробной задержкой роста. Так как не существует четких биохимических и генетических маркеров данной патологии, зачастую идиопатическую внутриутробную задержку роста классифицируют как синдром Рассела-Сильвера.

Синдром Секкеля

Синдром Секкеля относится к аутосомно-рецессивным генетическим заболеваниям, характеризующееся внутриутробной задержкой роста, низкорослостью в сочетании с микроцефалией, микрогнатией и выдающимся вперед носом («птичье лицо»).

Окончательный рост взрослого человека не превышает 90-110 см. Часто регистрируется умеренная умственная отсталость. В качестве возможного гена кандидата рассматривается 3q22.1-q24.

Синдром Прадера-Вилли

Синдром Прадера-Вилли к категории генетически детерминированных заболеваний с частотой встречаемости от 1 до 10 на 25 000 рожденных живыми. Характерными признаками при рождении является неонатальная гипотония с последующим снижением мышечной силы и массы. Низкий рост отмечается с рождения и особенно выражена задержка роста в детском возрасте. Окончательный прогнозируемый рост в среднем соответствует -2 стандартным отклонениям. Крипторхизм и микропенис диагностируется в раннем возрасте, в дальнейшем преобладают симптомы гипогонадотропного гипогонадизма. С возрастом прогрессирует ожирение на фоне гиперфагии. Одной из возможных причин дефицита продукции ГР является гипоталамическая дисфункция, однако при МРТ исследовании очевидной структурной патологии не определяется. Фенотипическая картина ребенка с синдромом Прадера-Вилли схожа с ДГР, что включает непропорционально маленькие кисти и стопы, низкую мышечную массу со значительно увеличенной жировой массой. При гормональном исследовании могут регистрироваться как низкие уровни ГР, так и нормальные, при этом чаще отмечается низкие показатели ИФР-1 в сыворотке крови. Таким образом, синдром Прадера-Вилли можно отнести к заболеваниям с дефицитом ИФР и неадекватной секрецией ГР. Поэтому в программе лечения данного синдрома можно использовать препараты ГР.

е. Хронические неэндокринные заболевания

Для адекватного роста ребенка на протяжении всех периодов, начиная с внутриутробного, необходимы нутриенты, кислород, микро- и макроэлементы, а также витамины. Существует целый ряд хронических заболеваний детского возраста, при которых могут нарушаться поступление, транспорт, усвоение и метаболизм вышеперечисленных компонентов. В первую очередь следует отметить бронхиальную астму, заболевания, связанные с анемией, хронические аутоиммунные заболевания (болезнь Крона, ювенильный ревматоидный артрит), а также другие заболевания (см. причины низкорослости у детей). При оценке частоты встречаемости низкорослости в европейской популяции от 5 до 20% пациентов с низким ростом имеют патологию ЖКТ, а именно своевременно не диагностированную целиакию. В случае, так называемой «идиопатической низкорослости», может быть диагностически значимым проведение биопсии слизистой кишки для исключения малосимптомной формы целиакии.

ф. Психологическая низкорослость

В настоящее время доказан факт влияния окружающего благополучия на формирование адекватного роста ребенка. При изучении причин невыраженной низкорослости (от -2 до -3 стандартных отклонений) необходимо учитывать социальный статус, место проживания (с семьей или без), состав семьи, окружающий социально-психологический климат.

г. Эндокринные заболевания

Гипотиреоз

Врожденный гипотиреоз при поздней диагностике и/или неадекватном лечении может привести к выраженной низкорослости. Одним из важных условий реализации действия ГР является нормальное содержание тиреоидных гормонов в сыворотке крови. Ввиду этого, исследование уровня свободного Т₄ и ТТГ у детей с низкорослостью относится к обязательному перечню тестов при проведении дифференциальной диагностики.

Гиперкортицизм

Повышенный уровень кортизола в крови является супрессором линейного роста. В данной ситуации следует дифференцировать причины низкорослости при гиперкортицизме. Чаще всего речь идет о раннем закрытии зон роста при повышенной продукции надпочечниковых андрогенов в случае АКТГ-зависимого гиперкортицизма. В такой ситуации окончательный рост может составить около 3-й центили.

Дефицит гормона роста

Среди эндокринных причин низкорослости ДГР встречается наиболее часто и составляет 1 на 3 500-4 000 детского населения. В педиатрической практике регистрируются, как правило, только выраженные формы низкорослости, и чаще всего в сочетании с другой эндокринной патологией. В общей структуре ДГР большую часть пациентов составляют дети с врожденным идиопатическим ДГР без сопутствующей гипофункции аденогипофиза. В настоящее время основной теорией развития ДГР является нарушение синтеза и/или действия соматолиберина. Терминология «идиопатический ДГР» используется у пациентов, у которых нет очевидных структурных изменений в гипоталамо-гипофизарной области при медицинской визуализации. Среди приобретенных причин ДГР можно выделить опухоли (краниофарингиома, герминома), гистиоцитоз, а также ДГР вследствие генетического дефекта гена, кодирующего синтез ГР и/или соматолиберина.

Диагностика дефицита гормона роста

Диагностика ДГР складывается из двух обязательных этапов. На первом этапе проводятся все мероприятия, исключающие другие причины нарушения роста ребенка, а также проводится необходимый диагностический минимум лабораторно-инструментальных исследований. Секреция ГР носит пульсативный характер с пиками, повторяющимися каждые 3 часа. Достоверную клиническую информацию о характере секреции ГР можно получить лишь при непрерывном мониторинге уровня ГР в течение суток или ночного периода. Однако данная методика сопряжена с рядом трудностей, связанных с забором крови, а также большим количестве образцов для проведения анализа, что значительно увеличивает себестоимость теста. Приемлемой альтернативой данной методики является определение уровня ИФР-1 в сыворотке крови. Однако, изолированная оценка только уровня ИФР-1 может привести к ошибочной гипердиагностике дефицита гормона роста или, наоборот, к недооценке имеющейся патологии продукции ГР. По данным литературы до 18% детей с ДГР имеют нормальные значения уровня ИФР-1 в сыворотке крови. В то же время, 32% детей с низким ростом, но нормальной секрецией ГР, имеют низкие значения ИФР-1 [Rosenfeld et al.]. В настоящее время, достоверным способом лабораторной диагностики ДГР является проведение фармакологических провокационных тестов. Существует ряд медицинских препаратов, способных напрямую или опосредованно провоцировать гиперсекрецию ГР в кровь. Наиболее часто используемые тесты представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Фармакологические провокационные тесты для выявления ДГР

Препарат и доза	Время забора образцов крови	Осложнения	Особые условия	Противопоказания
Глюкагон 15 мкг/кг в/мышечно	ГР 0', 30', 60', 120'	Тошнота, рвота, боли в животе	Возможна гипогликемия у детей раннего возраста, необходим контроль гликемии	Эпилепсия

Инсулин 0,15 ЕД/кг в/вено	ГР 0', 30', 60', 120'	Гипогликемия	Обязательно присутствие медицинского персонала и мониторинг гликемии в течение проведения теста и после его окончания	Эпилепсия, возраст менее 5 лет
Клонидин 0,15 мг/м ² per os	ГР 0', 30', 60', 120'	Гипотензия, сонливость	Обязательно присутствие медицинского персонала и мониторинг артериального давления	Нет

Выбор теста для проведения основан на соотношении безопасности и информативности. Это же касается и количества тестов, необходимых для верификации диагноза. Если на предыдущем этапе обследования выполнен весь необходимый перечень обследования и степень вероятности ДГР высока, тест проводится однократно. В случае, когда есть клинические сомнения, а также в процессе проведения 1-го теста получены субнормальные цифр уровня ГР, необходимо проведение повторного теста с другим фармакологическим препаратом.

Интерпретация результатов теста.

Основной целью проведения тестов является максимальное стимулирование секреции эндогенного ГР. Физиологически нормальным ответом является увеличение уровня ГР в любом из образцов более 10 мкг/л (≈ 20 mU/L), что лабораторно исключает ДГР. При наличии клинической симптоматики и значениях уровня ГР в одном из образцов крови менее 7 мкг/л можно интерпретировать как ДГР. При значениях от 7 до 10 мкг/л вероятность ДГР сомнительна, что требует более тщательного проведения предварительного этапа обследования, а также повторного провокационного теста с другим фармакологическим препаратом.

Визуализация гипоталамо-гипофизарной зоны

Этап медицинской визуализации является заключительным перед формулировкой окончательного диагноза и выявления противопоказаний к назначению заместительной терапии препаратами гормона роста. Оптимальным методом оценки структурной аномалии гипоталамо-гипофизарной зоны является магнитно-резонансная томография (МРТ). Основной целью проведения МРТ исследования является исключение травматических поражений или опухолевых образований в области гипофиза. Таким образом, МРТ исследования является заключительным этапом в алгоритме диагностики причин низкорослости.

Основные принципы заместительной терапии препаратами гормона роста

Несмотря на огромное количество заболеваний и патологических состояний, сопровождающихся низкорослостью, применение препаратов гормона роста ограничено лишь тремя нозологическими формами: ДГР, синдром Шерешевского-Тернера и хроническая болезнь почек.

Дефицит гормона роста

Дефицит гормона роста относится к заболеваниям, связанным с врожденной или приобретенной абсолютной недостаточностью эндогенного ГР. В связи с этим идеальным вариантом лечения является назначение заместительной терапии. В настоящее время в клинической практике применяются генно-инженерные рекомбинантные препараты гормона роста. Рекомендуемая стартовая доза для лечения ДГР 1,5-3,0 IU/м² площади поверхности тела в день (0,05-0,10 IU/кг/день или 0,02-0,04 мг/кг/день). Вводится препарат в виде инъекций подкожно в вечернее время 1 раз в сутки ежедневно. Средняя прибавка в росте у детей, получающих заместительную терапию ГР, составляет от 3-4 до 10-12 см в первый год лечения и 7-9 см/год на протяжении последующих 2-3 лет. Однако, несмотря на проводимое лечение многие пациенты не достигают прогнозируемого окончательного роста. Вероятными причинами этой ситуации могут быть:

- недостаточная доза препарата ГР;
- раннее прекращение заместительной терапии;
- позднее начало лечения;
- пропуски введения препарата и/или неправильно введенная доза.

Во время проведения заместительной терапии очень важен динамический контроль со стороны врача. Каждые 6 месяцев необходимо проводить антропометрические измерения (рост, вес, ИМТ), а также проводить осмотр мест инъекций препарата.

Терапия препаратом ГР является заместительной, поэтому побочные эффекты встречаются крайне редко. Из описанных в литературе отмечены случаи индуцированного лейкоза и других онкологических заболеваний. Однако, частота их развития не превышала таковую в общей популяции.

Среди препаратов ГР, зарегистрированных в Республике Беларусь, наиболее удобным является препарат Нордитропин® НордиЛет® (производитель «Ново Нордиск А/С», Дания). Нордитропин® НордиЛет® представляет собой раствор для подкожных инъекций, находящийся в катриджах в мультидозовой, одноразовой, предварительно заполненной шприц-ручке для многократных инъекций. Формы выпуска: раствор для подкожного введения 5мг/1,5мл, 10мг/1,5мл, 15мг/1,5мл. Среди преимуществ этого препарата следует отметить простоту и удобство применения (в шприц-ручках он в растворенном состоянии, простота введения и хранения).

В заключение стоит отметить, что эндокринный генез низкорослости являются далеко не единственной и наиболее частой причиной отставания роста. Задержка роста и костного возраста являются симптомами многих патологических состояний организма как с дефицитом анаболических, так и избытком катаболических эффектов (Приложение 3). Окончательный рост зависит от особенностей внутриутробного развития, адекватности питания, сроков вступлений в период полового созревания, его продолжительности и от сроков завершения костного роста. Диагностика данных состояний довольно трудна, так как требует внимательного и тщательного изучения всего периода роста и развития ребенка. Важнейшей клинической проблемой задержки роста у детей является дифференциальная диагностика низкорослости различной этиологии с целью определения наиболее точного генеза низкорослости, прогноза заболевания и выбора адекватной терапевтической тактики.

АЛГОРИТМ РЕШЕНИЯ СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ ПО ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ НИЗКОРОСЛОСТИ.

При решении ситуационных задач по дифференциальной диагностике низкорослости следует придерживаться следующего порядка действий:

1. Определить имеется ли в данном случае низкорослость.

2. Рассчитать скорость роста ребенка.
3. Определить прогнозируемый конечный рост ребенка на основании роста родителей.
4. Назначить перечень дополнительных методов исследования.
5. Определить показания для проведения провокационных тестов на ДГР.

Пример решения задачи

Девочка 12 лет (дата рождения 16.08.1998 г.) с жалобами на отставание в росте в сравнении со сверстницами. Показатели роста: на момент осмотра 130 см (01.11.2010 г.), ранее рост был 126 см (02.02.2009 г.). Рост родителей : отец 178 см, мать – 168 см.

1. По кривой роста у девочки имеется низкорослость (ниже 3-й центили и менее -2σ).
2. Скорость роста ребенка. Ребенок родился 16 августа 1998 года. Первое измерение проведено 2 февраля 2009 года и составило 126 см, второе измерение проведено 1 ноября 2010 года и составило 130 см. По таблице расчета периода времени в десятичном исчислении (Приложение 1) возраст на момент первого измерения составил: 2009,088 - 1998,622 = 10,466 лет, на момент второго измерения 2010,833 - 1998,622 = 12,211 лет. Таким образом, скорость роста составит:

$$\frac{130-126}{12,211-10,466} = \frac{3,2}{0,814} = 3,9 \text{ см/год}$$

3. Расчет прогнозируемого конечного рост ребенка на основании роста родителей: [роста матери, 168см + (роста отца, 178см – 13)] / 2 = [168 + 165] / 2 = 166,5 см, что соответствует от 50 до 75-й центили.
4. Дополнительные методы исследования:
 - R-графия недоминантной кисти для определения костного возраста;
 - общий анализ крови и мочи;
 - биохимический анализ крови (печеночные пробы, электролиты, мочевины, креатинин, общий белок);
 - тиреоидные гормоны и кортизол;
 - исследование кариотипа (обязательно для девочек)
5. Показания и условия для проведения провокационных тестов на ДГР:
 - низкорослость менее -2σ;
 - скорость роста менее 4 см в год;
 - отставание костного возраста более чем на 2 года от паспортного;
 - при условии исключения хронической патологии, связанной с низкорослостью и нормального уровня тиреоидных гормонов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Donaldson, M Short stature / M. Donaldson [et al.] // Practical endocrinology and diabetes in children / ed. by M. Donaldson. – Blackwell Science, 2001. – P.37-60.
2. Ranke, M Growth hormone stimulation tests / M. Ranke, P. Haber // Diagnostics of endocrine function in children and adolescents / ed. by M. Ranke. – Heidelberg; Leipzig, 1996. – P.134-148.
3. Ляликов, С.А. Таблицы оценки физического развития детей Беларуси : метод. рекомендации / С.А. Ляликов, С.Д. Орехов ; М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Грод. гос. мед. универ. – Гродно, 2000. – 63 с.

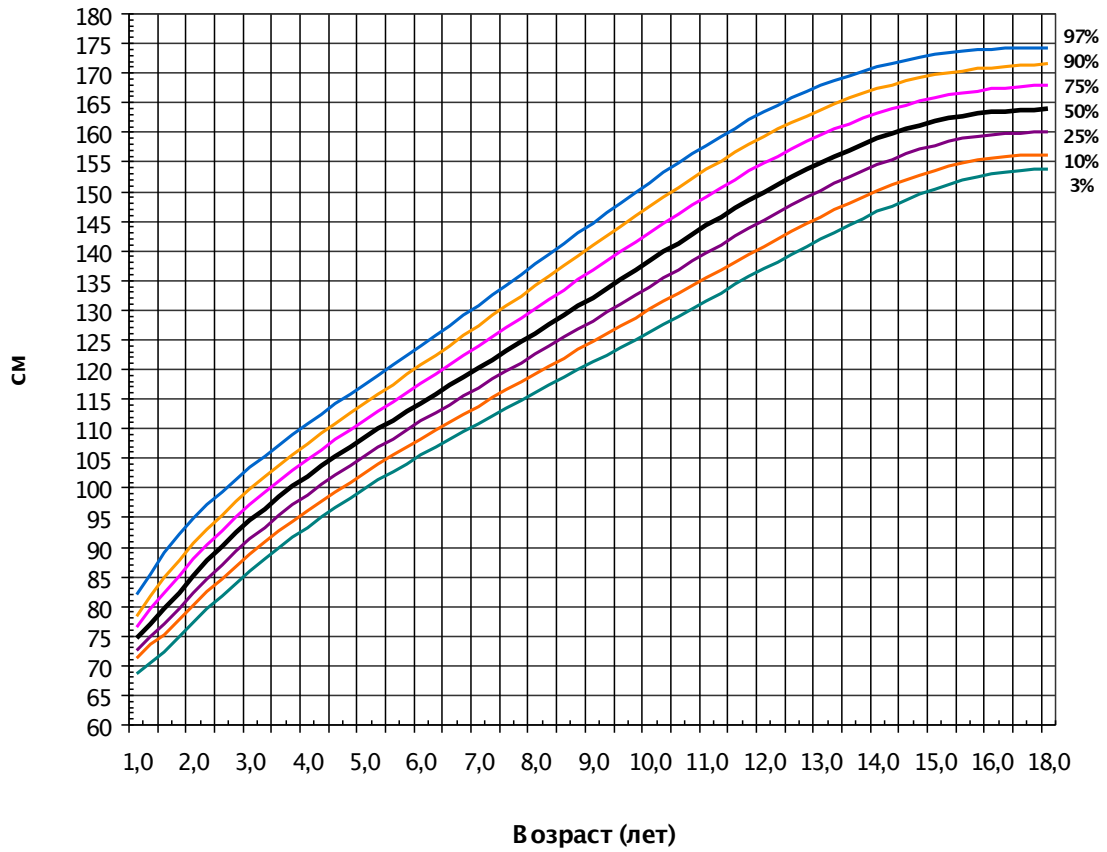
4. Петеркова, В.А. Синдром низкорослости / В.А. Петеркова // Эндокринология: национальное руководство / Г.А. Мельниченко [и др.] ; под ред. И.И. Дедова.– М.: ГГЭОТАР-Медиа, 2008. – Гл. 13. – С. 621–636.

Приложение 1.

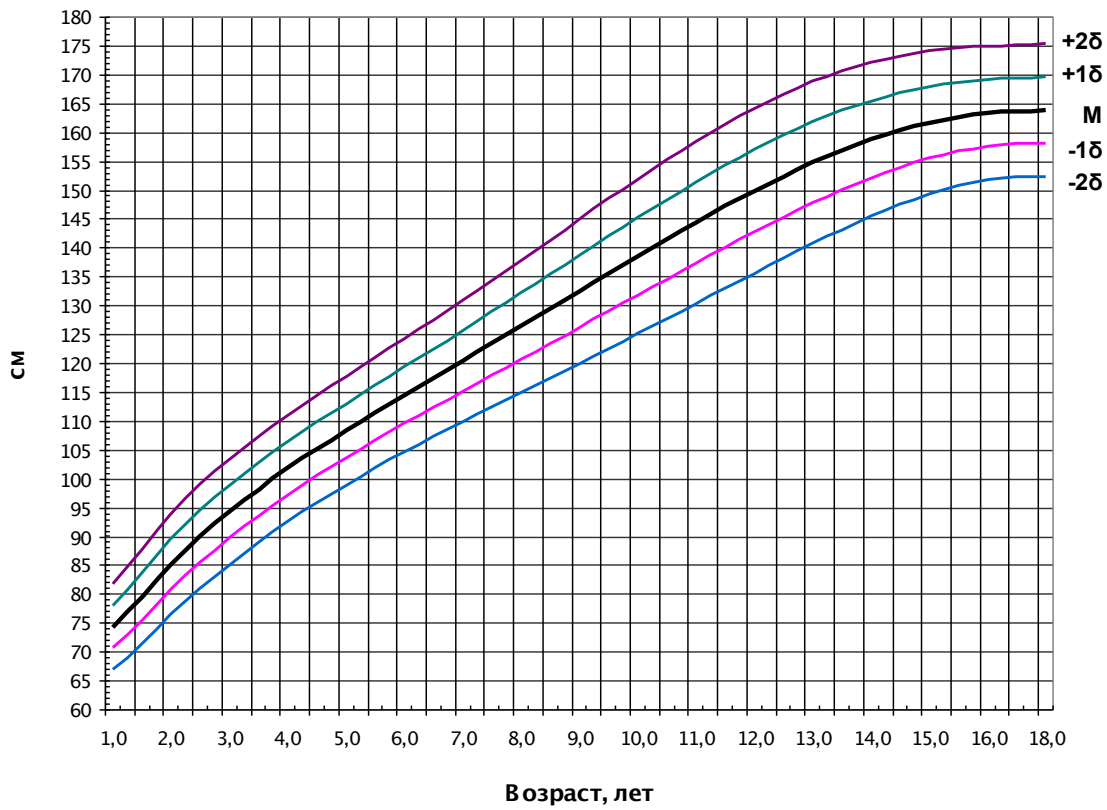
Таблица расчета периода времени в десятичном исчислении.

День	Янв.	Фев.	Март	Апр.	Май	Июнь	Июль	Авг.	Сент.	Окт.	Нояб.	Дек.
1	0,000	0,085	0,162	0,247	0,329	0,414	0,496	0,581	0,666	0,748	0,833	0,915
2	0,003	0,088	0,164	0,249	0,332	0,416	0,499	0,584	0,668	0,751	0,836	0,918
3	0,005	0,090	0,167	0,252	0,334	0,419	0,501	0,586	0,671	0,753	0,838	0,921
4	0,008	0,093	0,170	0,255	0,337	0,422	0,504	0,589	0,674	0,756	0,841	0,923
5	0,011	0,096	0,173	0,258	0,340	0,425	0,507	0,592	0,677	0,759	0,844	0,926
6	0,014	0,099	0,175	0,260	0,342	0,427	0,510	0,595	0,679	0,762	0,847	0,929
7	0,016	0,101	0,178	0,263	0,345	0,430	0,512	0,597	0,682	0,764	0,849	0,932
8	0,019	0,104	0,181	0,266	0,348	0,433	0,515	0,600	0,685	0,767	0,852	0,934
9	0,022	0,107	0,184	0,268	0,351	0,436	0,518	0,603	0,688	0,770	0,855	0,937
10	0,025	0,110	0,186	0,271	0,353	0,438	0,521	0,605	0,690	0,773	0,858	0,940
11	0,027	0,112	0,189	0,274	0,356	0,441	0,523	0,608	0,693	0,775	0,860	0,942
12	0,030	0,115	0,192	0,277	0,359	0,444	0,526	0,611	0,696	0,778	0,863	0,945
13	0,033	0,118	0,195	0,279	0,362	0,447	0,529	0,614	0,699	0,781	0,866	0,948
14	0,036	0,121	0,197	0,282	0,364	0,449	0,532	0,616	0,701	0,784	0,868	0,951
15	0,038	0,123	0,200	0,285	0,367	0,452	0,534	0,619	0,704	0,786	0,871	0,953
16	0,041	0,126	0,203	0,288	0,370	0,455	0,537	0,622	0,707	0,789	0,874	0,956
17	0,044	0,129	0,205	0,290	0,373	0,458	0,540	0,625	0,710	0,792	0,877	0,959
18	0,047	0,132	0,208	0,293	0,375	0,460	0,542	0,627	0,712	0,795	0,879	0,962
19	0,049	0,134	0,211	0,296	0,378	0,463	0,545	0,630	0,715	0,797	0,882	0,964
20	0,052	0,137	0,214	0,299	0,381	0,466	0,548	0,633	0,718	0,800	0,885	0,967
21	0,055	0,140	0,216	0,301	0,384	0,468	0,551	0,636	0,721	0,803	0,888	0,970
22	0,058	0,142	0,219	0,304	0,386	0,471	0,553	0,638	0,723	0,805	0,890	0,973
23	0,060	0,145	0,222	0,307	0,389	0,474	0,556	0,641	0,726	0,808	0,893	0,975
24	0,063	0,148	0,225	0,310	0,392	0,477	0,559	0,644	0,729	0,811	0,896	0,978
25	0,066	0,151	0,227	0,312	0,395	0,479	0,562	0,647	0,731	0,814	0,899	0,981
26	0,068	0,153	0,230	0,315	0,397	0,482	0,564	0,649	0,734	0,816	0,901	0,984
27	0,071	0,156	0,233	0,318	0,400	0,485	0,567	0,652	0,737	0,819	0,904	0,986
28	0,074	0,159	0,236	0,321	0,403	0,488	0,570	0,655	0,740	0,822	0,907	0,989
29	0,077		0,238	0,323	0,405	0,490	0,573	0,658	0,742	0,825	0,910	0,992
30	0,079		0,241	0,326	0,408	0,493	0,575	0,660	0,745	0,827	0,912	0,995
31	0,082		0,244		0,411		0,578	0,663		0,830		0,997

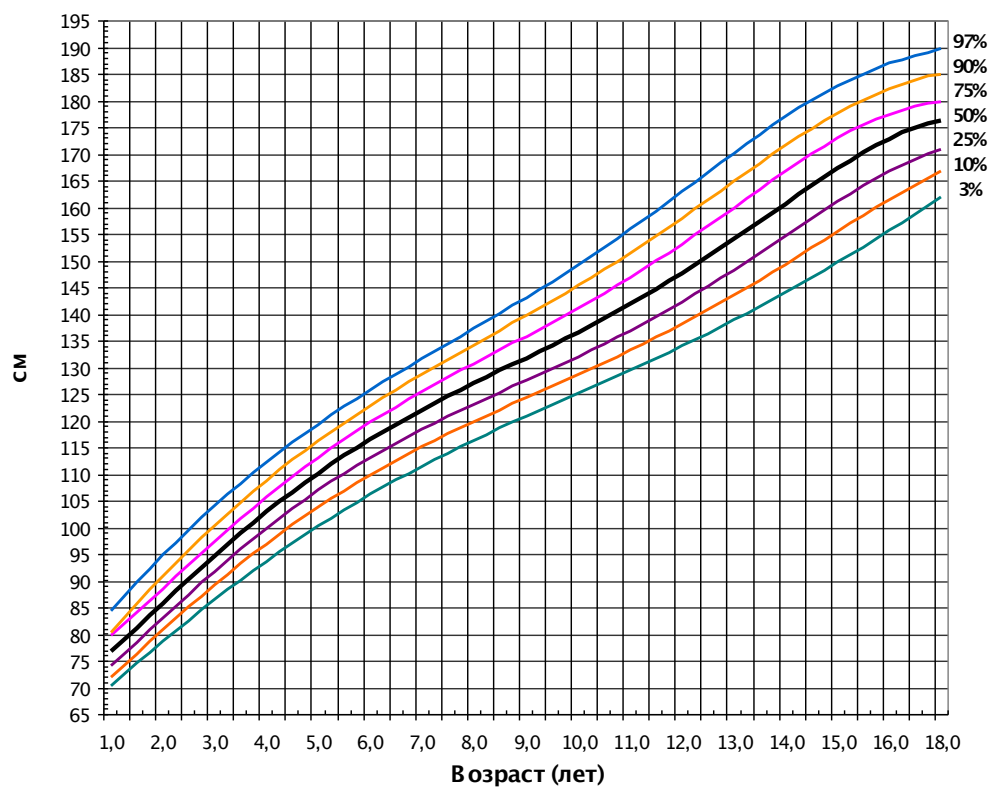
Центильные кривые длины тела девочек



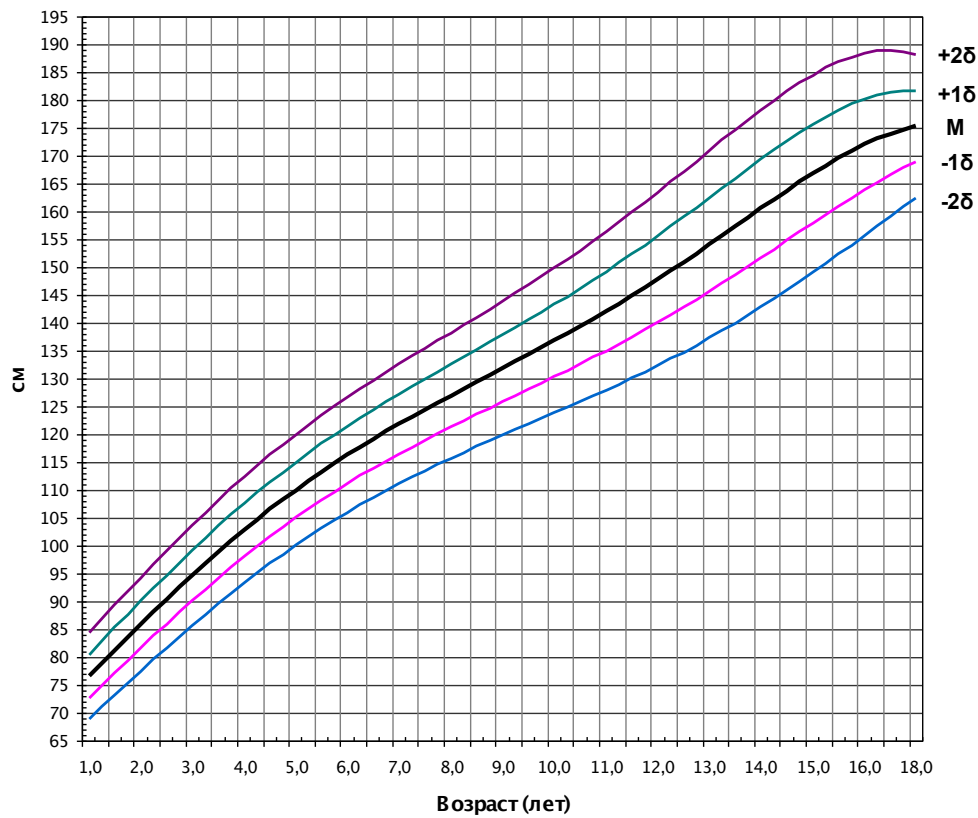
Девочки 1-18 лет



Центильные кривые длины тела мальчиков

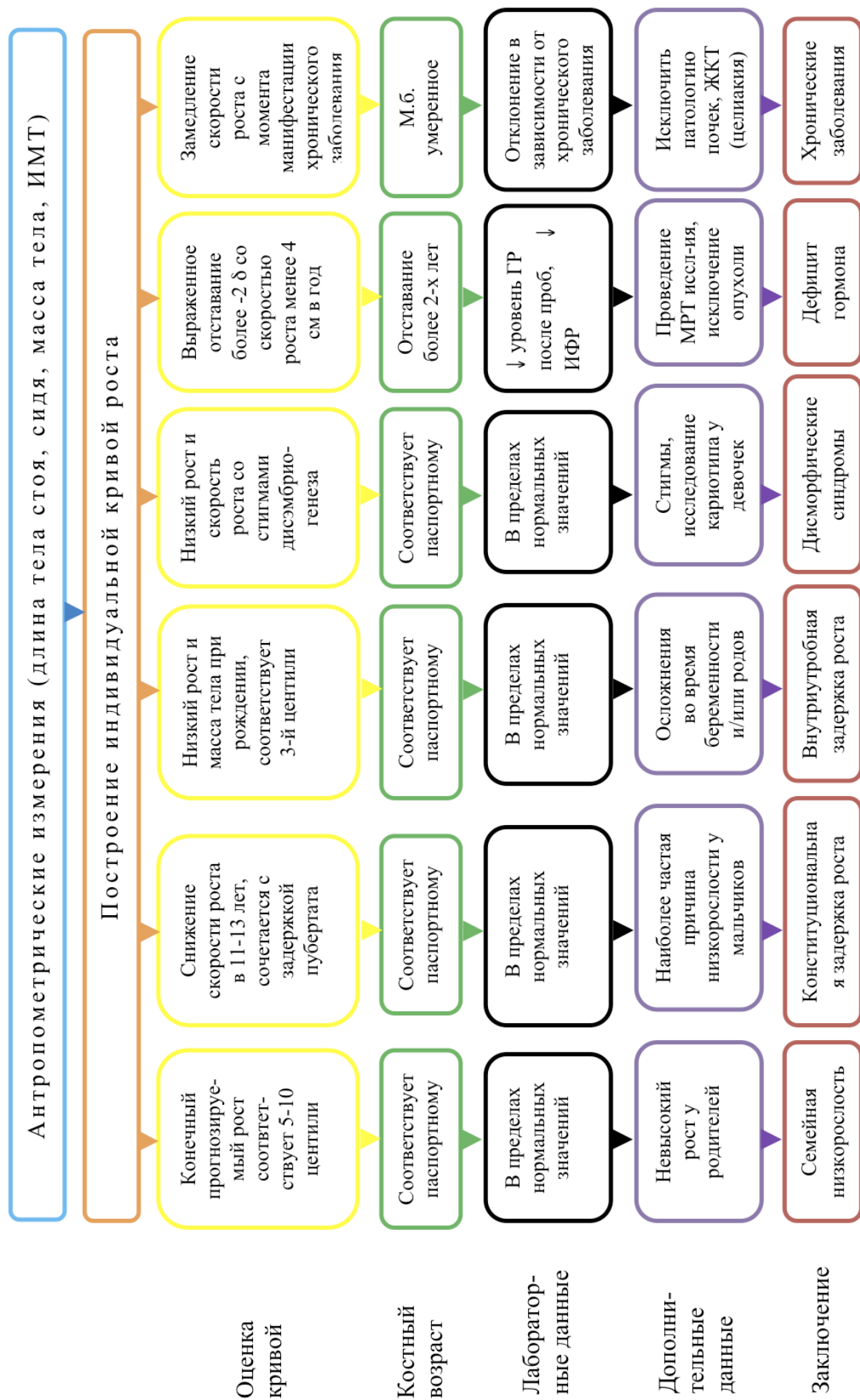


Мальчики 1-18 лет



АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ НИЗКОРОСЛОСТИ У ДЕТЕЙ

Приложение 3



Содержание

ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ	3
Введение	4
Физиология роста	4
Гормональная регуляция процесса роста	4
Клиническая оценка роста	5
Антропометрия.....	5
Оценка скорости роста	5
Прогнозируемый конечный рост.....	5
Костный возраст.....	6
Причины низкорослости	6
Диагностика причин низкорослости	7
Диагностика дефицита гормона роста.....	12
Визуализация гипоталамо-гипофизарной зоны	13
Основные принципы заместительной терапии препаратами гормона роста	13
Дефицит гормона роста	14
ЛИТЕРАТУРА	15
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	14

Романов Георгий Никитич

**НИЗКОРОСЛОСТЬ У ДЕТЕЙ:
ЭТИОЛОГИЯ, ОСОБЕННОСТИ АЛГОРИТМА ДИАГНОСТИКИ И
ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ.**

**Учебно-методическое пособие для студентов всех факультетов высших медицинских
учебных заведений**

Редактор

Компьютерная верстка

Подписано в печать 2011
Формат 60 × 84¹/₁₆. Бумага офсетная 65г/м². Гарнитура «Таймс»
Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,3. Тираж 100 экз. Заказ №

Издатель и полиграфическое исполнение