

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
1-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

А.В. Солнцева, А.В.Сукало

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НИЗКОРОСЛОСТИ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Минск 2006

УДК

ББК

С

Авторы: Солнцева А.В. - канд. мед. наук, ассистент 1-ой кафедры детских болезней БГМУ

Сукало А.В. – доктор мед. наук, проф., зав.1-ой кафедрой детских болезней БГМУ

Рецензенты: - Твардовский В. И. - канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой
пропедевтики детских болезней БГМУ;

- Шутова В.И. – канд. мед.наук, доцент кафедры эндокринологии БелМАПО

Утверждено Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического
пособия 2006 г., протокол №

В издании обобщены современные представления об этиопатогенезе, клинике и
диагностических признаках основных форм низкорослости у детей. Предназначено для
студентов высших медицинских учебных заведений, врачей-стажеров, педиатров,
эндокринологов, врачей общей практики.

Список сокращений:

ГР – гормон роста

ГР-РГ – гормон роста-рилизинг гормон

ИНГР – изолированная недостаточность гормона роста

ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1

ИФРСБ-3 – инсулиноподобный фактор роста связывающий белок -3

ИДГР – идиопатический дефицит гормона роста

СШТ – синдром Шерешевского-Тернера

ВЗР – внутриутробная задержка роста

КЗРиП – конституциональная задержка роста и пубертата

СН – семейная низкорослость

АКТГ - адренокортикотропный гормон

ТТГ–тиреотропный гормон

Содержание

1. Введение
2. Классификация низкорослости
3. Первичные нарушения роста
4. Вторичные нарушения роста
5. Конституциональная задержка роста и пубертата
6. Семейная низкорослость
7. Дефицит гормона роста
8. Дефицит ГР. Врожденные формы
9. Дефицит ГР. Приобретенные формы
10. Диагностический поиск дефицита ГР
11. Список литературы

Введение

Низкорослость представляет актуальную медицинскую проблему, одним из следствий которой является нарушение социальной адаптации большой группы детей. Согласно результатам антропометрических исследований частота встречаемости задержки роста различного генеза в детской популяции составляет 2-3 %.

Классификация низкорослости

Низкорослость может быть связана с различными заболеваниями, непосредственно сопровождающимися нарушениями синтеза, секреции, регуляции или биологического эффекта гормона роста, а также быть одним из проявлений многочисленных генетических синдромов, врожденных пороков развития, хронических и системных болезней.

Рассматривая этиопатогенетические аспекты низкорослости у детей, выделяют следующие формы нарушений роста (табл.1).

Таблица 1

Этиопатогенетическая классификация низкорослости у детей

1. ПЕРВИЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ РОСТА

1.1. Скелетные дисплазии

1.2. Хромосомные нарушения, сочетающиеся с низкорослостью

1.3. Внутриутробная задержка роста

2. ВТОРИЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ РОСТА

2.1. Хронические заболевания специфических систем

2.1.1 Сердечно-сосудистой системы

2.1.2 Легочной системы

2.1.3 Почек

2.1.4 Желудочно-кишечного тракта

2.1.5 Центральной нервной системы

2.2. *Эндокринные заболевания*

2.2.1 Гипотиреоз

2.2.2 Гиперкортицизм

2.2.3 Синдром Мориака

2.2.4 Псевдогипопаратиреоз

2.2.5 Витамин Д - резистентный рахит

2.3. *Голодание*

2.4. *Ятрогенные нарушения*

2.5. *Психосоциальный нанизм*

3. КОНСТИТУЦИОНАЛЬНАЯ ЗАДЕРЖКА РОСТА И

ПУБЕРТАТА

4. СЕМЕЙНАЯ НИЗКОРОСЛОСТЬ

5. ДЕФИЦИТ ГОРМОНА РОСТА

Врожденные формы

5.1. *Наследственный дефицит ГР*

5.1.1 Изолированная недостаточность ГР (ИНГР)

.

А Дефект гена ГР

- Изолированная недостаточность ГР тип 1 А
- Изолированная недостаточность ГР тип 1 Б
- Изолированная недостаточность ГР тип 2
- Изолированная недостаточность ГР тип 3

Б Дефект рецептора ГР-РГ

В Другие формы (дефект гена ГР-РГ?)

5.1.2 Множественная недостаточность гормонов аденогипофиза

А Дефект гена Pit-1

Б Дефект гена Prop-1

В Другие формы

5.1.3 Наследственный пангипопитуитаризм

5.2. Врожденные пороки развития ЦНС

- Септо-оптическая дисплазия
- Синдром пустого турецкого седла
- Дисплазия гипофиза
- Арахноидальная киста
- Гидроцефалия

5.3. Идиопатический дефицит ГР

5.4. Периферическая нечувствительность к ГР

- Дефект рецептора ГР (синдром Ларона)

- Биологически неактивный ГР

5.5. *Пострецепторная нечувствительность к ГР*

- Резистентность к ИФР-1. Карликовость пигмеев
- Дефицит ИФР-1

Приобретенные формы

5.5. *Опухоли гипоталамо-гипофизарной системы*

- Краниофарингиома
- Герминома
- Аденома гипофиза
- Гамартома

5.6. *Опухоли других отделов мозга*

- Астроцитома
- Эпендимома
- Глиома
- Медуллобластома

5.7. *Результат лучевой терапии*

5.8. *Другие причины*

- Травмы черепа
- Сосудистая патология
- Нейроинфекция
- Инфильтративные болезни

- Гидроцефалия

ПЕРВИЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ РОСТА

Скелетные дисплазии

Скелетные дисплазии представлены гетерогенной группой заболеваний, которые имеют наследственную предрасположенность и характеризуются выраженными дефектами развития хрящевой и/или костной ткани с формированием диспропорциональной низкорослости и изменением размера и/или формы различных частей скелета. Частота встречаемости скелетных дисплазий 30-45 случаев на 100 000 новорожденных. Известно более 100 форм заболевания. Несмотря на значительные успехи выявления для многих форм костных дисплазий генных дефектов, основными диагностическими критериями при постановке диагноза остаются клинические и рентгенологические признаки заболевания.

В зависимости от характера нарушений пропорции тела ребенка выделяют скелетные дисплазии с укорочением конечностей и с укорочением туловища. В отдельную группу относят формы мукополисахаридозов с задержкой роста (табл.2).

Таблица 2

Наиболее частые формы скелетных дисплазий (по Hertel T., Seino Y., 2004, с изменениями)

Форма	Конечный рост (см)

<i>Скелетные дисплазии с укорочением конечностей:</i>	
Ахондроплазия	112-145
Гипохондроплазия	118-152
Псевдоахондроплазия	80-130
Дистрофическая дисплазия	86-122
Метафизарные хондроплазии (типа Шмида)	130-160
Точечная хондроплазия	130-160
Хондроктодромальная дисплазия	106-153
Множественная эпифизарная дисплазия	137-155
<i>Скелетные дисплазии с укорочением туловища:</i>	
Спондилоэпифизарная дисплазия, врожденная форма	84-132
Спондилоэпифизарная дисплазия, поздняя форма	132-156
Спондилококостальная дисплазия	130-135
<i>Мукополисахаридозы:</i>	
Тип 1 (синдром Гурлера)	
Тип 2 (синдром Хантера)	120-150
Тип 4 (синдром Моркио)	80-120
Тип 6 (синдром Марото-Лами)	109-140

Скелетные дисплазии с укорочением конечностей

Наиболее часто встречаются 2 формы - ахондроплазия и гипохондроплазия.

Ахондроплазия

Распространенность 1:26000 новорожденных. Тип наследования аутосомно-доминантный с полной пенетрантностью. В основе заболевания лежат мутации гена FGFR3 (рецептор ростового фактора фибробластов 3), локализованного на коротком плече 4-й хромосомы (4p16.3). В 90% случаев мутации возникают de novo.

Типичные проявления заболевания позволяют установить диагноз при рождении ребенка. Характерными признаками являются диспропорциональное телосложение с укорочением проксимальных отделов конечностей, относительно длинное туловище, короткие пальцы рук, кисть в форме “трезубца”, поясничный лордоз. Определяется повышенное разгибание большинства суставов, особенно коленных; выражена варусная деформация голеней, мегалоцефалия, курносость. До 2-х лет жизни больного задержка роста может не наблюдаться, позднее отмечается выраженная низкорослость. Часто наблюдаемое отставание в моторном развитии ребенка обусловлено мышечной гипотонией. Интеллект сохранен. Средний конечный рост мужчин составляет 131 см, женщин - 124 см.

Рентгенологические признаки заболевания включают прогрессирующее каудальное сужение интерпедикулярных промежутков в поясничном и

крестцовом отделах позвоночника, сужение крестца и гипоплазия крыльев подвздошных костей, удлинение малоберцовой кости в проксимальном направлении по отношению к большеберцовой кости и др.

Гипохондроплазия

Описывается как “мягкая” форма ахондроплазии. Точные данные о распространенности заболевания отсутствуют. Часть случаев в связи со стертыми клиническими проявлениями не диагностируется. Передается аутосомно-доминантным путем. У большинства больных выявляется мутация гена FGFR3 (рецептор ростового фактора фибробластов 3).

Характерно отсутствие нарушений лицевого скелета. Отмечается умеренно выраженное укорочение проксимальных отделов конечностей, диспропорциональное развитие скелета. Искривление большеберцовых костей отсутствует. Пальцы рук несколько укорочены, но форма кистей не изменена. До 2-х лет задержка роста у больного может не отмечаться, с возрастом наблюдается прогрессирующая низкорослость. Рост взрослых больных составляет в среднем 120-155 см.

Основным рентгенологическим признаком гипохондроплазии является каудальное сужение интерпендикулярных промежутков на уровне L1-L5.

Скелетные дисплазии с укорочением туловища

Спондилоэпифизарная дисплазия, врожденная форма

Тип наследования аутосомно-доминантный. В основе развития заболевания лежат дефекты гена COL2A1, кодирующего коллаген 2 типа.

Характерными клиническими признаками являются плоское лицо, короткая шея, кифосколиоз, поясничный лордоз, бочкообразная грудная клетка. Часто отмечается тяжелая миопия, слойка сетчатки, сенсорная потеря слуха. Наблюдается ограничение подвижности суставов, “утиная походка”. Низкорослость и диспропорциональное строение могут быть выявлены с рождения, с 2-х лет отмечается выраженная задержка роста. Рост взрослых больных составляет 84-132 см.

При рентгенологическом исследовании определяется платиспондилия, нарушение окостенения дистальных эпифизов бедра, проксимальных эпифизов большеберцовой кости.

Спондилоэпифизарная дисплазия, поздняя форма

Тип наследования аутосомно-доминантный. Принадлежит к коллаген 2 типа заболеваниям. У части больных не исключены мутации других генов, участвующих в синтезе коллагена.

К типичным клиническим проявлениям относятся короткая шея, кифосколиоз, поясничный лордоз, выбухание грудины, бочкообразная грудная клетка. Может отмечаться “утиная походка”. Задержка роста за счет укорочения туловища проявляется в возрасте 5-11 лет и наблюдается преимущественно у мальчиков. Средний конечный рост составляет 132-156 см.

Характерными рентгенологическими признаками являются платиспондилия и дегенеративные изменения головки бедра.

Спондилококостальная дисплазия

Тип наследования аутосомно-доминантный. Этиология неизвестна.

У больных наблюдаются короткая шея, множественные пороки развития позвоночника и ребер. Характерно ограничение движений в стороны, частые респираторные инфекции. Задержка роста за счет укорочения туловища проявляется в раннем возрасте и носит прогрессирующий характер.

Рентгенологически определяются сращение позвонков, недоразвитие половины позвонка, изменение зубовидного отростка, пороки развития ребер и их сращения.

Мукополисахаридозы

Мукополисахаридозы представляют собой заболевания группы лизосомных болезней, в основе которых лежит дефицит одного из ферментов, участвующих в утилизации кислых мукополисахаридов.

Мукополисахаридоз, тип I (синдром Гурлера)

Тип наследования аутосомно-рецессивный. Дефицит α -L-идуронидазы вследствие мутации гена IDUA (4p16.3).

Характерна манифестация заболевания с первых месяцев жизни. Отмечаются грубые черты лица (гарголизм), запавшая переносица, помутнение роговицы, гепатоспленомегалия, тораколюмбальный кифоз, тугоподвижность суставов. После первого года жизни ребенка скорость роста резко замедляется. На втором году типичные клинические проявления нарастают: увеличиваются губы, наблюдаются макро- и скафоцефалия, жесткие волосы, макроглоссия,

короткая шея, деформация грудной клетки, паховые и пупочные грыжи, ограничение подвижности в суставах с образованием контрактур, гипертрихоз. Позднее присоединяются признаки поражения сердца, развиваются глухота и слепота. Характерна задержка умственного развития вплоть до деменции. Средняя продолжительность жизни больных до 10 лет.

Типичными рентгенологическими признаками являются расширение и уплощение турецкого седла, расширение диафизов трубчатых костей, клювовидная форма тел позвонков.

При лабораторных исследованиях выявляют мукополисахаридурию (дермантансульфат и гепарансульфат), метахроматические гранулы в 10-60% лейкоцитов, метахроматическую окраску фибробластов.

Мукополисахаридоз, тип 2 (синдром Хантера)

Тип наследования X-сцепленный рецессивный. Дефицит лизосомального фермента сульфидуронат сульфатазы вследствие мутации гена IDS (Xq28).

Тяжелые формы синдрома Хантера соответствуют по своим клиническим проявлениям синдрому Гурлера: гаргоилизм, контрактуры суставов, выраженная низкорослость, гепатоспленомегалия, умственная отсталость, множественный дизостоз, повышенное выделение с мочой дермантансульфата и гепарансульфата. У больных с легкими формами заболевания в возрасте старше 2 лет отмечается появление утолщение губ и языка, тугоподвижность суставов, гепатоспленомегалия, глухота и ретинопатия. Интеллект сохранен. Низкорослость менее выражена, рост взрослых больных может достигать 160

см. При обеих формах проявления заболевания отмечается снижение активности сульфидуронат сульфатазы в сыворотке, лейкоцитах и фибробластах. Средняя продолжительность жизни до 20 лет, больные погибают от сердечно-сосудистой декомпенсации.

На рентгенограммах характерно увеличение турецкого седла, множественный дизостоз, небольшие изменения позвонков, остеоартрит тазобедренных суставов.

Мукополисахаридоз, тип 4 (синдром Моркио)

Тип наследования аутосомно-рецессивный. Дефицит галактозо-6-сульфатазы вследствие мутации гена GALNS (16q24.3).

Манифестация заболевания отмечается на 2-м году жизни ребенка, когда прогрессирует диспропорциональная низкорослость (конечный рост 80-150 см) и появляются скелетные деформации в виде вальгусной установки коленных суставов, кифосколиоза, килевидной грудной клетки. Степень укорочения туловища превышает степень укорочения конечностей. Характерны платиспондилия, короткая шея, выступающая нижняя челюсть, крайне выраженный поясничный лордоз, гиперподвижность и подвывихи суставов. У большинства больных наблюдается гипоплазия эмали зубов, помутнение роговицы, тугоухость. Интеллект сохранен. Продолжительность жизни до 20 лет, погибают от сердечной декомпенсации или сдавления спинного мозга деформированными позвонками. Характерно повышенное выделение с мочой

кератансульфата или всех кислых мукополисахаридов, специфический ферментный дефект в фибробластах кожи.

Типичными рентгенологическими признаками являются платиспондилия, неправильная форма эпифизов, широкие ребра, генерализованный остеопороз, укорочение всех трубчатых костей.

Мукополисахаридоз, 6 тип (синдром Марото-Лами).

Тип наследования аутосомно-рецессивный. Дефицит арилсульфатазы В вследствие мутации ген ARSB (5q11-q13).

Манифестация заболевания начинается в возрасте 2-3 лет с отставания ребенка в росте. Низкорослость диспропорциональная за счет укорочения туловища. Конечный рост больных 109-140 см. Выраженные изменения фенотипа, аналогичные мукополисахаридозу 1 типа, развиваются к школьному возрасту. Интеллект сохранен. Тяжесть течения заболевания переменна, при легких формах больных доживают до возраста 30-50 лет.

Лабораторно отмечается снижение активности лизосомального фермента арилсульфатазы В в лимфоцитах и фибробластах. Рентгенологические изменения аналогичны таковым при мукополисахаридозе 1 типа.

Хромосомные нарушения, сочетающиеся с низкорослостью

К наиболее частым хромосомным аномалиям у детей, сопровождающимся задержкой роста относятся синдромы Дауна, Шерешевского – Тернера, делеции длинного плеча 18 хромосомы.

Синдром Дауна

В основе заболевания лежит наличие дополнительной 21-й хромосомы или части ее длинного плеча, включающей фрагмент q22.1. Частота встречаемости 1 случай на 600 живых новорожденных.

При рождении масса тела больного на 500 г меньше и рост на 2-3 см ниже средне популяционных норм. Низкорослость проявляется постнатально, скорость роста резко замедляется после 6-9 месяцев жизни, в 3 года рост ребенка соответствует ниже 3-й перцентили для данного пола. Наблюдается отставание костного возраста, задержка и низкий пубертатный скачок роста. Типичными признаками заболевания являются задержка умственного развития, мышечная гипотония, плоское лицо, монголоидный разрез глаз, зубные аномалии, короткие конечности, брахимезофалангия. Рост мужчин - 135-170 см, женщин - 127-158 см. У части детей выявляется соматотропная недостаточность, гипотиреоз.

Синдром Шерешевского - Тернера

СШТ является наиболее частой хромосомной аномалией у детей, которая сопровождается низкорослостью. В основе заболевания лежит полное или частичное отсутствие одной из двух половых X-хромосом. Цитогенетические нарушения связаны в большинстве случаев с моносомией 45 XO, отмечаются и мозаичные варианты хромосомных аномалий (45 XO/46 XX, 45 XO/46XY и др.), изменения структуры половых хромосом. Распространенность СШТ составляет 1:1500 - 1:2500 фенотипических новорожденных девочек.

Типичными признаками синдрома являются умеренная внутриутробная задержка роста и массы тела (средние показатели при рождении массы 2800 г и роста 48,3 см), нормальная скорость роста до 3-х лет, прогрессирующее замедление скорости роста с 3-х до 14 лет, приводящее к постепенному отклонению от нормальной ростовой перцентиля. Отмечается пролонгированная пубертатная фаза роста, характеризующаяся частичной компенсацией ростовых значений. Рост взрослых больных СШТ, не леченных ГР, составляет 142,0 - 146,8 см.

Причина низкорослости при СШТ окончательно не уточнена, ее связывают мутацией с недавно открытого SHOX гена на X-хромосоме, имеющего большое влияние на морфогенез костной ткани.

Фенотипические проявления СШТ у детей переменны. Основными диагностическими критериями заболевания являются низкорослость, дисгенезия гонад и наличие стигм дисморфогенеза (табл.3).

Таблица 3

Частота встречаемости внешних морфологических признаков и пороков развития внутренних органов при СШТ (по М.В. Ranke, 1990)

Клинический признак	Частота	Клинический признак	Частота
Низкорослость	90-100%	Дисгенезия гонад	80-100%
Шея: • короткая;	80%	Грудная клетка: • бочкообразная	80%

Клинический признак	Частота	Клинический признак	Частота
<ul style="list-style-type: none"> • низкий рост волос; • крыловидные складки 		<ul style="list-style-type: none"> • широко расставленные соски 	
<p>Мочевыводящая система:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тазовая эктопия почки; • односторонняя ренальная аплазия; • подковообразная почка; • аномалия почечных сосудов, мочеточников 	60-79%	<p>Кожа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • лимфатический отек кистей и стоп; • пигментные невусы; • гипертрихоз; • дисплазия ногтей; • алопеция; • витилиго 	60-79%
<p>Ротовая полость:</p> <ul style="list-style-type: none"> • готическое небо; • микрогнатия 	60-79%	<p>Сердечно-сосудистая система:</p> <ul style="list-style-type: none"> • аортальный стеноз; • аневризма/дилатация аорты 	40-59%
<p>Скелетная система:</p> <ul style="list-style-type: none"> • о-образное 	40-59%	<p>Глаза:</p> <ul style="list-style-type: none"> • птоз; 	20-39%

Клинический признак	Частота	Клинический признак	Частота
<ul style="list-style-type: none"> искривление рук; • укорочение 4-й и 5-й пястной или предплюсневой костей; • сколиоз; • остеопороз 		<ul style="list-style-type: none"> • эпикант; • миопия 	
<p>Уши:</p> <ul style="list-style-type: none"> • деформация ушных раковин; • низкое расположение ушных раковин; • воспаление среднего уха; • глухота 	40-59%	<p>Эндокринопатии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тиреоидит Хашимото, гипотиреоз; • нарушение углеводного обмена (нарушение толерантности к углеводам, сахарный диабет) 	<p>30%</p> <p>10-20%</p>

В ряде случаев мозаичную форму СШТ трудно заподозрить клинически. Это указывает на необходимость обязательного кариотипирования всех девочек с ростом ниже 3-й перцентили.

Синдром делеции длинного плеча 18 хромосомы (хромосомы 18q-синдром)

Частота встречаемости заболевания 1 случай на 40000 живых новорожденных. Более 60% больных имеют низкорослость ниже 3-й перцентили, в половине случаев отмечаются низкие показатели ИФР-1 и ИФРСБ-3 (< 2 стандартных отклонений), у 72% больных выявляются дефицитарные значения ГР при проведении стимуляционных тестов.

Минимальные диагностические признаки включают в себя микроцефалию, лицевые дисморфии (гипоплазия средней части, уплощение спинки носа, гипертелоризм, “карпий рот”, “уши сатира” и др.), умственную отсталость, аномалии половых органов (гипоплазию полового члена и мошонки, крипторхизм, гипоспадию, гипоплазию половых губ), избыток завитков на пальцах.

Внутриутробная задержка роста.

При ВЗР рост и масса ребенка при рождении отстают от нормальных показателей для соответствующего гестационного возраста более чем на 2 стандартных отклонения.

ВЗР может быть составляющей одного из наследственных синдромов или быть самостоятельным заболеванием.

Причины ВЗР:

1. многоплодная беременность;
2. нарушение питания матери (недоедание);
3. конституция матери;

4. экстрагенитальные заболевания матери (артериальная гипертензия, сахарный диабет);
5. вредные факторы воздействия (курение, алкоголизм, интоксикация);
6. плацентарные пороки;
7. генетические пороки плода:
 - 7.1. хромосомные болезни;
 - 7.2. синдромы, связанные с первичной недостаточностью роста:
 - Рассела-Сильвера (Russell-Silver)
 - Секкеля (Seckel)
 - Нунан (Noonan)
 - прогерии (Hutchinson-Gilford)
 - Коккейна (Cockayne)
 - Прадера-Вилли (Prader-Willi)
 - Блума (Bloom)
 - Рубинштейна-Тейби (Rubinstein-Taybi).

Степень задержки физического развития у детей с ВЗР разнообразна. Около 80% пациентов к 2 годам имеют значения нормального роста. 15% детей к 4 годам достигают показателей генетического ростового коридора . 5% детей с ВЗР остаются низкорослыми. По данным ретроспективного исследования Chaussain J.L. с соавторами, средний конечный рост у детей с ВЗР составил для мальчиков $161,9 \pm 8,0$ см и для девочек $147,68 \pm 7,2$ см.

Функции эндокринных органов у пациентов с ЗВР не нарушены, но в периоде новорожденности могут наблюдаться эпизоды гипогликемии. Отмечаются низкие уровни ИФР-1 и ИФРСБ-3, однако значения ГР в стимуляционных пробах нормальные. Показатели костного созревания переменны и могут не коррелировать со степенью задержки физического развития.

Синдром Рассела-Сильвера

Тип наследования неизвестен, большинство случаев возникают спорадически.

Характерна пренатальная задержка физического развития (масса тела при рождении 2000-2500 г и рост 44–47 см при нормальном сроке гестации). Отмечается асимметрия скелета. Мозговая часть черепа непропорционально велика по отношению к лицевой, что создает впечатление псевдогидроцефалии. "Птичье лицо", голубые склеры, птоз, тонкие ломкие волосы, на коже пятна цвета "кофе с молоком". Наблюдается выраженное отставание костного возраста, позднее закрытие родничков, укорочение и искривление мизинца, частичное сращение 2-го и 3-го пальцев. Интеллект в большинстве случаев сохранен. У 30% больных имеет место преждевременное половое развитие. Часто встречаются поражения мочеполовой системы (аномалии почек, гипоспадия, крипторхизм). Врожденный вывих бедра. Рост взрослых больных достигает 150 см.

Синдром Секкеля

Передается аутосомно-рецессивным путем. Популяционная частота синдрома неизвестна.

Характерна внутриутробная задержка роста, микроцефалия, редкие волосы, краниофациальные дисморфии (клювовидный нос, микрогнатия, большие глаза, антимонголоидный разрез глаз, низко расположенные деформированные ушные раковины), аномалии скелета. Наблюдаются гипоплазия наружных половых органов, крипторхизм. Отмечается выраженная постнатальная недостаточность роста. Рост взрослых больных составляет 91-107 см. Раннее моторное развитие соответствует возрасту, в дальнейшем характерна сильная задержка нервно-психического развития. Выраженное отставание костного возраста от хронологического.

Синдром Нунан

Популяционная частота неизвестна. Тип наследования предположительно аутосомно-доминантный.

Фенотип синдрома Шерешевского-Тернера. Нет нарушения структуры и числа половых хромосом (нормальный кариотип). Низкорослость. Более 80% изменений составляют пороки правых отделов сердца. Характерными признаками у мальчиков являются крипторхизм и микропенис, у девочек – позднее менархе. 25-50% больных имеют задержку умственного развития.

Прогерия

Передается по аутосомно-рецессивному типу или спорадически. Частота встречаемости 1 случай на 8 миллионов новорожденных.

Масса тела при рождении низкая (около 2500 г). Выраженная задержка роста отмечается с 6-18 месяцев жизни больного. Одновременно наблюдается прогрессирующая потеря подкожного жира, тотальная алопеция, гипоплазия ногтей, атрофия потовых и сальных желез, склероподобные изменения кожи, выраженная венозная сеть на голове, скелетные аномалии. Типичными признаками являются маленький лицевой череп, клювовидный нос, тонкий голос. Пубертат не наступает. Интеллект не нарушен.

При лабораторном обследовании отмечается инсулинорезистентность, нарушение синтеза коллагена, гипер- и дислипидемия, секреция ГР не изменена.

Раннее развитие атеросклероза приводит к возникновению инфарктов миокарда и нарушению мозгового кровообращения на первом десятилетии жизни. Средняя продолжительность жизни больных 12-27 лет. Конечный рост около 115 см.

Синдром Коккейна

Популяционная частота неизвестна. Передается аутосомно-рецессивным путем.

При рождении и первые месяцы жизни ребенка масса тела нормальная, в дальнейшем развивается отставание в физическом развитии. Минимальными диагностическими признаками являются выраженная низкорослость с диспропорционально длинными конечностями и относительно большими кистями и стопами, микроцефалия, дегенерация сетчатки, глухота,

старообразное лицо, повышенная чувствительность кожи к свету. Важным признаком служит наличие у больного неврологической симптоматики, отставание в психическом развитии. У мальчиков отмечаются крипторхизм и гипоплазия яичек.

Синдром Прадера-Вилли

Этиология синдрома неясна, возможна гетерогенность заболевания. В большинстве случаев у больных с типичной симптоматикой установлены структурные хромосомные aberrации проксимальной части длинного плеча 15-й хромосомы. Популяционная частота 1:15000.

Больные с синдромом Прадера-Вилли обычно рождаются доношенными с нерезко выраженной внутриутробной гипотрофией. Важным диагностическим критерием является прогрессирующее с 2-3-х летнего возраста ожирение. В неонатальный период характерны выраженная мышечная гипотония, вплоть до атонии, снижение сухожильных, глотательного и сосательного рефлексов. Наблюдаются диспропорционально маленькие стопы и кисти, короткие пальцы. У мальчиков отмечается гипогенитализм с гипоплазией мошонки, полового члена, крипторхизм, у девочек – гипоплазия половых губ, в половине случаев – недоразвитие матки. Недостаточность роста чаще развивается постнатально и выражена с 6-ти лет. Низкая концентрация ГР характерна для ожирения и не является этиологическим моментом, с другой стороны, уменьшенная секреция ГР и гипогонадизм могут отражать имеющийся дефект гипоталамо-гипофизарной области. Часто встречаются

нарушения углеводного обмена, вплоть до развития сахарного диабета 2 типа. Для больных характерны тяжелые психомоторные нарушения (судороги, эмоциональная лабильность, нарушение координации).

Синдром Блума

Популяционная частота неизвестна. Тип наследования аутосомно-рецессивный, возможно дефект гена с локализацией на 12-й хромосоме.

Основными диагностическими признаками являются низкий рост с пропорциональным строением тела, низкая масса тела при рождении, микроцефалия, долихоцефалия, гипогенитализм с гипоспадиёй, крипторхизм, врожденная телеангиэктатическая эритема. Повышенный риск опухолевых образований. Конечный рост больных не выше 145 см.

Синдром Рубинштейна-Тейби

Популяционная частота 1 случай на 25000-30000 новорожденных. Тип наследования неизвестен, часто встречается спорадически.

Основными диагностическими признаками являются низкорослость, микроцефалия, прогрессирующая умственная отсталость, широкие терминальные фаланги первых пальцев кистей и стоп, характерное лицо с антимонголоидным разрезом глаз, клювовидным носом, гипоплазией крыльев носа, широкой переносицей, эпикантом, готическим небом и гримасой, напоминающей улыбку. Характерно значительное отставание костного возраста от хронологического. У мальчиков отмечаются аномалии мочевыводящей системы (односторонняя аплазия почек, гидронефроз,

удвоение почек, расширение или стеноз мочеточников), крипторхизм, гипоспадия, скрытый половой член. Часто встречаются инфекции верхних дыхательных путей.

ВТОРИЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ РОСТА

Эндокринные заболевания

Гипотиреоз

Замедление скорости роста является характерным признаком сниженной функции щитовидной железы. Тиреоидные гормоны оказывают непосредственное влияние на гипертрофическую зону эпифизарной ростовой пластинки и активно участвуют в регуляции секреции ГР. Врожденный гипотиреоз как причина низкорослости у детей, благодаря проводимому скринингу и своевременному адекватному лечению, встречается редко.

Основной причиной задержки роста в детском возрасте может являться длительно не диагностированный приобретенный гипотиреоз (например, при аутоиммунном тиреоидите). Кроме замедления скорости роста у больных отмечается повышенная утомляемость, слабость, ухудшение памяти, сниженная толерантность к холоду, избыточная масса тела или ожирение, задержка полового развития, удлинение сухожильных рефлексов, брадикардия, запоры, задержка костного возраста. Достаточно редким вариантом нарушения полового созревания при первичном декомпенсированном гипотиреозе является его сочетание с преждевременным половым развитием вследствие перекрестной стимуляции тиреотропного и фолликулостимулирующего

гормонов. Степень выраженности отставания роста больного от его генетического ростового коридора зависит от длительности сниженной функции щитовидной железы до начала лечения.

Учитывая, что гипотиреоз приводит к уменьшению спонтанной и стимулированной секреции ГР, необходимо включать в комплекс обследования детей с низкорослостью обязательное определение уровней тиреоидных гормонов (ТТГ, T_4 свободного, титра антител к тиреоидной пероксидазе/микросомальной фракции).

Псевдогипопаратиреоз типа 1a и 1c

Псевдогипопаратиреоз типа 1a обусловлен генетическим дефектом стимулирующей α -субъединицы регуляторного белка, связывающего гуанидиновые нуклеотиды (G_{sa}), типа 1c - дефектами G_{sa} и аденилатциклазы.

Эти наследственные синдромы проявляются в возрасте 1-5 лет и характеризуются гипокальциемией, гиперфосфатемией на фоне повышенного уровня паратгормона.

Для больных этих типов псевдогипопаратиреоза типичными признаками являются низкорослость, брахидактилия, лунообразное лицо, ожирение, крыловидные складки на шее, множественные очаги подкожных кальцификатов, задержка психического развития.

Синдром Кушинга.

Длительное воздействие избытка глюкокортикоидов любого генеза (гиперсекреция АКТГ, опухоль надпочечника, стероидная терапия) оказывает

тормозящее влияние на скорость роста ребенка. Важно отметить, что задержка роста у детей может быть первым и единственным симптомом гиперкортицизма.

Глюкокортикоиды оказывают прямое влияние на эпифиз кости, поэтому секреция ГР обычно не нарушена, и концентрации ИФР-1 и ИФРСБ-3 не изменены. Это подтверждает наблюдение, что терапия ГР не может полностью преодолеть рост тормозящий эффект избытка кортикостероидов. Токсическое воздействие глюкокортикоидов на эпифиз часто имеет персистирующее течение, вследствие чего, после окончания хронического влияния стероидов больные не достигают генетического роста.

Типичными проявлениями гиперкортицизма у детей являются ожирение с преимущественным отложением жира на туловище, лунообразное лицо, матронизм, стрии, мышечная слабость, артериальная гипертензия и остеопороз.

Синдром Мариака.

Основными признаками синдрома при длительно декомпенсированном сахарном диабете являются низкорослость, задержка полового развития, гепатомегалия.

Витамин Д - резистентный рахит (фосфат-диабет)

Одной из частых форм витамин Д - резистентного рахита является X-сцепленный гипофосфатемический рахит. Частота встречаемости составляет 1:25000. Обусловлен мутациями генов, расположенных на Хр22 и отвечающих за активность Na/P-переносящего белка в почечных канальцах и кишечнике.

Генный дефект приводит к уменьшению почечной реабсорбции фосфата и нарушению его всасывания в кишечнике. Чаще встречается у мальчиков.

Заболевание проявляется на первом году жизни. Основными признаками являются низкорослость и искривление нижних конечностей.

Биохимическими критериями служат гипофосфатемия, нормокальциемия. Сывороточный уровень витамина Д₃ нормальный или понижен. Аминоацидурии нет.

Голодание

Неадекватное возрастным потребностям поступление в организм ребенка белков, микроэлементов (цинк, железо) и витаминов, недостаточная калорийность пищи являются частыми причинами задержки роста.

При низкорослости вследствие белкового/калорийного голодания отмечается повышение базального и/или стимулированного уровней ГР. Синтез ИФР-1 и ИФРСБ-3 снижен. Эти изменения ростовых параметров являются проявлением адаптационного перераспределения белковых резервов, направленных на поддержание существования организма.

Низкорослость при хронических заболеваниях специфических систем

К патогенетическим механизмам, лежащим в основе задержки роста ребенка при хронических заболеваниях, относятся тканевая гипоксия, недостаточное поступление питательных веществ и калорий, снижение синтеза ИФР-1 и ИФРСБ-3, нарушение периферической чувствительности к ГР и ростовым факторам и др.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Врожденные пороки сердца и заболевания, сопровождающиеся сердечной недостаточностью, связаны с низкорослостью. Врожденная патология сердца у многих больных сочетается с множественными стигмами дисморфогенеза и внутриутробной задержкой роста. Постнатальная скорость роста больного зависит от тяжести и продолжительности сердечной недостаточности, степени выраженности цианоза, легочной гипертензии, адекватности проводимого лечения.

Заболевания легочной системы

Классическим примером низкорослости при заболеваниях органов дыхания в детском возрасте служит муковисцидоз, хотя задержка роста имеет смешанный генез, обусловленный пульмональной и панкреатической дисфункцией. 18% детей, больных муковисцидозом имеют рост ниже 3-й перцентили для данного пола и возраста.

Заболевания почек

Заболевания почек, сопровождающиеся хронической почечной недостаточностью, могут протекать с выраженной задержкой роста. Патогенетические механизмы низкорослости включают в себя дефицит белка и калорий, недостаточное поступление электролитов, метаболический ацидоз, дефект метаболизма витамина Д, инсулинорезистентность, хроническую анемию. Отмечается удлинение периода полувыведения ГР, изменение его

связывания с белками-переносчиками, нарушение синтеза ИФР-1 и его связывания с ИФРСБ-3.

Заболевания желудочно-кишечного тракта

Нарушения функции кишечника являются одной из частых причин задержки роста у детей. У больных с целиакией в патогенезе низкорослости важную роль наряду с малабсорбцией играет анорексия. Сывороточные концентрации ИФР-1 снижены, уровни ГР нормальные. При назначении безглютеновой диеты отмечается нормализация показателей ростовых факторов и увеличение скорости роста. Диагноз целиакии подтверждается при биопсии тощей кишки.

При болезни Крона задержка роста может предшествовать проявлению гастроинтестинальной симптоматики и быть связана с малабсорбцией, анорексией, повышенной потерей белка за счет энтеропатии. Диагноз ставится при проведении эндоскопии и рентгеноконтрастного исследования. На фоне адекватного питания или хирургического лечения наблюдается ускорение роста больного.

Психосоциальный нанизм

Психосоциальный нанизм – это синдром задержки роста у детей на фоне психологического стресса и эмоциональной депривации. Наиболее часто это состояние отмечается при воспитании детей в социально неблагополучных семьях, закрытых детских коллективах.

Нередко психосоциальный нанизм сопровождается нарушением поведенческих реакций, примитивным словарным запасом, энурезом, энкопрезом, полифагией и полидипсией. Скорость роста низкая, 2-3 см/год. Наблюдается отставание костного возраста от нескольких месяцев до 2-4 лет. При проведении стимуляционных проб выявляются низкие показатели ГР. Могут регистрироваться уменьшение концентраций тиреотропного и адренокортикотропного гормонов. Задержка роста при психосоциальном нанизме носит временный характер. При смене неблагоприятной обстановки отмечается нормализация соматотропной функции и скачок роста.

КОНСТИТУЦИОНАЛЬНАЯ ЗАДЕРЖКА РОСТА И ПУБЕРТАТА

Эта форма низкорослости у детей является одной из самых распространенных. КЗРиП встречается у детей обоего пола, но наиболее характерна для мальчиков.

При рождении масса и рост ребенка нормальные. С возраста 1-2 лет такие дети незначительно отстают в росте от сверстников. Скорость роста снижена, особенно в допубертатном возрасте, но составляет не менее 5 см/год. Показатели ростовой оси соответствуют 3-й перцентили для возраста и пола ребенка. Костный возраст отстает от хронологического на 2-4 года, при этом прогнозируемый рост совпадает с генетическим ростом.

При КЗРиП рутинные общеклинические анализы нормальные, тиреоидная функция не изменена. Показатели ростовой оси (сывороточные концентрации ИФР-1 и ИФРСБ-3 и /или стимулированный ГР) находятся в

пределах нормальных значений, хотя спонтанная секреция ГР может быть незначительно снижена.

Для КЗРиП характерно отсроченное пубертатное ускорение роста, обусловленное более поздним началом полового развития. Так мальчики достигают 2-й стадии по Таннеру в возрасте 13,8 лет, девочки – в 13,3 года. Сроки начала пубертата и сопутствующее ему ускорение роста зависят от степени отставания костного возраста. Как правило, в семейном анамнезе имеется указание на задержку полового развития у отца или родственников по отцовской линии.

СЕМЕЙНАЯ НИЗКОРОСЛОСТЬ

При СН имеется наследственная предрасположенность к задержке роста. Один или оба родителя и/или родственники по материнской/отцовской линии имеют низкий рост. С первых месяцев жизни у ребенка с СН отмечается равномерное отставание в росте. Скорость роста соответствует нижней границе нормы, и в допубертатном возрасте составляет 4,5-5 см/год. Кривая роста ребенка входит в коридор роста родителей и идет ниже 3-й перцентили, параллельно ей. Пубертатный скачок роста при СН менее выражен, отмечается в обычные сроки, при этом ростовые показатели достигают 3-й перцентили для этого возраста. Костный возраст совпадает с хронологическим. Конечный рост таких пациентов составляет для девочек 150-155 см, для мальчиков – 163-165 см.

Стимулированная секреция ГР, состояние других функций гипофиза соответствует нормальным показателям. В настоящее время дискутируется вопрос о возможной частичной резистентности к ГР у некоторых пациентов с СН, связанной с гетерозиготными мутациями гена рецептора ГР.

ДЕФИЦИТ ГОРМОНА РОСТА

Врожденные формы

Врожденный дефицит ГР (изолированный или множественный) встречается у 1 ребенка на 3500 детей, что составляет около 1% от всех детей, имеющих дефицит роста. В 30% случаях врожденная недостаточность ГР представлена наследственными генетически обусловленными формами. У 70% детей с дефицитом ГР установить причину заболевания на сегодняшний день не удается, это так называемые идиопатические формы недостаточности ГР.

Врожденный наследственный дефицит ГР обусловлен наличием молекулярных аномалий, передающихся по наследству. Различают несколько наследственных форм соматотропной недостаточности (табл.1).

Дефект гена ГР развивается вследствие различных мутаций и делеций и приводит к изолированной недостаточности ГР. Выделяют несколько типов ИНГР.

ИНГР тип 1А обусловлена делецией/точечной мутацией гена ГР, имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Особенностью является тяжелая

недостаточность ГР и повышенный риск образования антител к экзогенному ГР, с резким снижением эффекта последнего.

ИНГР тип 1Б развивается вследствие мутации гена ГР, передающейся по аутосомно-рецессивному типу наследования. Характерно наличие остаточной стимулированной секреции ГР, отсутствие образования антител при заместительной терапии экзогенным ГР.

ИНГР тип 2 обусловлена мутацией гена ГР, которая наследуется по аутосомно-доминантному типу.

При ИНГР тип 3 наследование сцеплено с X-хромосомой. Полная форма заболевания включает в себя агаммаглобулинемию и ИНГР.

Патология (мутации) ГР-РГ-рецепторного гена приводит к пангипопитуитаризму.

Множественная недостаточность гормонов аденогипофиза

Дефицит PIT-1- гена - это дефицит гипофизарно-специфического транскрипторного фактора-1, ответственного за транскрипцию гена, отвечающего за синтез трех гипофизарных гормонов: **ГР, пролактина и ТТГ**.
Приводит к недостаточности вышеуказанных гормонов.

Дефицит фактора Prop-1 и другие формы наследственного пангипопитуитаризма

Дефект гена Prop-1 (активатор транскрипции) является одной из самых частых причин недостаточности ГР в сочетании с дефицитом всех тропных

гормонов гипофиза (пролактина, ТТГ, АКТГ, гонадотропных гормонов) и антидиуретического гормона.

Основные симптомы, характерные для всех форм врожденного дефицита ГР у детей

- Выраженная низкорослость; дефицит роста ребенка по отношению к среднему показателю для возраста больше 3 стандартных отклонений.
- Скорость роста менее -1 стандартного отклонения/год; при полном дефиците ГР ребенок растет не более 2-3 см/год .
- Выраженная задержка костного возраста (на 4-5 лет).
- Позднее прорезывание и смена зубов.
- Нормальные пропорции тела или увеличение отношения длины туловища к длине нижнего сегмента тела (детские пропорции).
- Акромикрия.
- Избыток массы тела по отношению к росту, часто с видимым отложением подкожного жира.
- Окружность головы пропорциональна росту; но рост лицевых костей может отставать, характерно наличие большого выступающего лба, впавшей переносицы (“кукольное лицо”).
- Высокий тембр голоса.
- Тонкая кожа; ее преждевременное старение.
- Новорожденные и дети раннего возраста могут иметь тяжелые гипогликемии с судорогами (при сочетании с дефицитом АКТГ).

- У мальчиков микропенис, или микрогенитализм.

Особенности клинической картины при аутосомно-рецессивных формах ИНГР

- Отличается тяжестью дефицита ГР.
- Новорожденные имеют рост ниже средне популяционной нормы.
- Характерны выраженные постнатальные гипогликемии, связанные с сопутствующим дефицитом АКТГ и развитием гипокортицизма.
- Скорость роста резко замедлена, в 1-2 года жизни ребенка рост ниже –5 стандартных отклонений.
- ГР в сыворотке не определяется, стимуляционные тесты отрицательные.
- Значительно снижен ИФР-1.
- Заместительная терапия ГР эффективна только в течение нескольких месяцев, в дальнейшем развивается резистентность к лечению вследствие выработки блокирующих антител против экзогенного ГР.

Особенности клинической картины при аутосомно-доминантных формах ИНГР

- Нанизм менее тяжелый.
- Уровень сывороточного ГР определяется, но очень низкий.
- Стимуляционные пробы дефицитарные.

- Отсутствие образования антител при заместительной терапии экзогенным ГР, лечение эффективно.

Особенности клинической картины при патологии PIT-1

- Выраженный нанизм.
- Гипотиреоз.

Особенности клинической картины при патологии Prop-1

- Тяжелое течение заболевания.
- Недостаточность всех тропных гормонов гипофиза и антидиуретического гормона.

Особенности клинической картины при врожденных пороках гипоталамо- гипофизарной системы

- Новорожденные с нормальным ростом.
- Часто при рождении гипогликемия.
- Выраженная желтуха.
- Рост заметно замедляется, начиная с 2-3 лет жизни, сопровождается множественными челюстно-лицевыми аномалиями, которые характерны для данной формы патологии (срединной линии ЦНС).
- Низкорослость часто сочетается с другими клиническими проявлениями врожденного гипопитуитаризма.

Идиопатический дефицит ГР

60-70% полных дефицитов ГР на сегодняшний день относят к идиопатическим. По данным одного из последних эпидемиологических

исследований популяционная частота ИДГР достигает 1 случай на 4000. При этом недостаточность ГР может быть изолированной, либо в сочетании с дефицитом других гипофизарных гормонов (ТТГ, АКТГ и др.). От 40 до 77% больных с ИДГР имеют гипоталамическую форму недостаточности ГР. Не исключено, что в ряде случаев дефицит ГР может быть обусловлен и дисфункцией вышележащих отделов ЦНС, но в настоящий момент провести топическую верификацию такого процесса невозможно.

ИДГР является этиологически разнородной группой заболеваний, связанных, чаще всего, с перинатальным повреждением гипоталамо-гипофизарной области. К факторам риска родовой травмы у таких детей относятся относительно высокая частота ножного или ягодичного предлежания в родах, более низкий рост матери.

Диагноз полного ИДГР выставляется на основании следующих критериев:

- отставание в росте не менее чем $-2,0$ стандартных отклонения;
- скорость роста после 2-х летнего возраста ребенка должна быть менее $-1,0$ стандартных отклонения для хронологического возраста (т.е. не и более 5 см /год);
- уровень ГР в сыворотке крови меньше 5 нг/мл после минимум 2-х стимуляционных тестов;
- определение низкой спонтанной секреции ГР в течение ночи (25% детей имеют низкий уровень ГР).

Периферическая нечувствительность к ГР

Периферическая нечувствительность к ГР обусловлена нарушениями связывания молекулы соматотропного гормона с рецепторами и/или последующей димеризации внутриклеточных фрагментов рецепторов.

Синдром Ларона

Это синдром резистентности к соматотропному гормону вследствие мутации ГР-рецепторного гена. В настоящее время диагностировано более 200 больных с синдромом Ларона. Большинство случаев выявлено в странах Ближнего Востока и Средиземноморья. Как при семейных, так и при спорадических случаях заболевания имеются указания на наличие близкородственных браков.

Клинические проявления сходны с таковыми при тяжелых врожденных формах изолированного дефицита ГР. Длина тела при рождении меньше -2 стандартных отклонения от средне популяционных показателей. С первых месяцев жизни отмечается выраженная пропорциональная низкорослость, в старшем возрасте отставание в росте составляет от 4,0 до 11,5 стандартных отклонений. Характерна акромикрия. Кожа истончена, выражена подкожная венозная сеть, редкий рост волос, голубые склеры. Костный возраст значительно отстает от хронологического. Отмечается позднее прорезывание и неправильный рост зубов. У половины больных наблюдается задержка полового развития, у мальчиков - микрогенитализм. Интеллект сохранен. Рост нелеченных мужчин 118-124 см, женщин – 111,5-119 см.

Гормонально отмечается нормальный или повышенный базальный уровень ГР, низкие показатели ИФР-1 и ИФРСБ-3, характерно значительное повышение секреции соматотропного гормона при проведении стимуляционных проб. Для диагностики используют ИФР-1 стимулирующий тест: вводят рекомбинантный ГР в дозе 0,1 ЕД/кг/сут подкожно в течение 4-х дней. Определяют уровни ИФР-1 и ИФРСБ-3 до и после окончания пробы. При синдроме Ларона в отличие от дефицита ГР, нет повышения уровней ИФР-1 и ИФРСБ-3 на фоне стимуляции рекомбинантным ГР. Эффективно лечение только рекомбинантным ИФР-1.

Приобретенный дефицит ГР

Опухоли гипоталамо-гипофизарной системы

Клиника приобретенной недостаточности ГР аналогична таковой у детей с врожденными формами заболевания, однако для нее характерны некоторые особенности.

Отсутствуют признаки, обусловленные перинатальным дефицитом ГР: недоразвитие костей лицевого скелета, акромикрия, микрогениализм. Нет гипогликемических реакций. Характерно острое начало заболевания, т.е. резкой задержки роста, при отсутствии каких-либо прогрессирующих отклонений роста от перцентильной кривой с рождения. Как правило, рост ребенка длительное время соответствует генетическому ростовому коридору и только на фоне манифестации основного заболевания происходит его замедление. В редких случаях при раннем или врожденном опухолевом повреждении

гипоталамо-гипофизарной системы соматограмма напоминает таковую при врожденном дефиците ГР.

При развитии недостаточности ГР после завершения пубертатного скачка роста низкорослость отсутствует, клиническая симптоматика обусловлена метаболическими нарушениями такими, как ожирение, уменьшение мышечной массы, снижение минеральной плотности костной ткани и замедление остеоформирования, инсулинорезистентность.

Краниофарингиома является одной из частых причин приобретенного дефицита ГР в детском возрасте. Доброкачественная опухоль, может быть локально инвазивна. Чаще диагностируется в возрасте 5-10 лет. В 30-40% случаев опухоль имеет гипофизарное происхождение, в 60-70% - супраселлярное. Размеры объемного образования варьируют от 0,5 см до 10 см.

Характерными клиническими проявлениями являются:

- замедление роста;
- задержка полового развития;
- частые головные боли;
- сужение полей зрения, острота зрения не изменена;
- атрофия зрительного нерва;
- типичный рентгенологический признак - наличие кальцинатов;
- отсутствует повышенное внутричерепное давление.

Первоочередным диагностическим мероприятием при подозрении на приобретенный дефицит ГР вследствие объемного образования гипоталами-

гипофизарной области является выполнение КТ/МРТ головного мозга, не ожидая получения результатов гормонального исследования.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОИСК ДЕФИЦИТА ГР

1-Я СТУПЕНЬ - ОПРЕДЕЛЕНИЕ РИСКА ДЕФИЦИТА ГР/ИФР-1 и ИФРСБ-3

1. Факторы риска:

- в анамнезе - опухоль, краниальные воздействия или другие органические поражения гипофиза;
- МРТ - признаки поражения гипофиза.

2. Клиническое обследование (антропометрия):

- выраженная низкорослость (рост ниже 3 стандартных отклонений);
- выраженное снижение скорости роста более -2 стандартных отклонения на протяжении 12 месяцев;
- рост ниже 2 стандартных отклонений и скорость роста менее 1 стандартного отклонения на протяжении 12 месяцев;
- рост ниже 1,5 стандартных отклонений и скорость роста менее 1,5 стандартного отклонения на протяжении 2-х лет.

2-Я СТУПЕНЬ – СКРИНИНГ ДЕФИЦИТА ГР/ ИФР-1 и ИФРСБ-3

1. Лабораторные исследования:

- R-грамма левой кисти и лучезапястного сустава;

- КТ/МРТ головного мозга;
- тиреоидная функция (ТТГ, Т4 св);
- кортизол, АКТГ;
- кариотип (девочки).

2. Определение ИФР-1 и ИФРСБ-3

- ИФР-1/ИФРСБЗ <-1 стандартного отклонения, рекомендуется клиническое наблюдение и возврат к 1-й ступени через 6 месяцев.
- ИФР-1/ИФРСБЗ <-2 стандартных отклонения, то переходим на ступень 4; если на КТ/МРТ головного мозга выявлена патология, то проведение ГР-стимуляционных тестов является факультативным. При отсутствии патологии на КТ/МРТ головного мозга переходим на ступень 3.

3-Я СТУПЕНЬ – ОПРЕДЕЛЕНИЕ СЕКРЕЦИИ ГР

- Однократное измерение базального уровня ГР в сыворотке крови не имеет диагностического значения.
- Обязательно проводят 2-х из следующих стимуляционных тестов (с клофелином, аргинином, инсулином, глюкагоном, леводопой).
- Диагностический уровень пика ГР в крови составляет менее 10 нг/мл; тотальный дефицит ГР – до 7 нг/мл; частичный дефицит ГР – 7-10 нг/мл.
- Если ГР в 2-х тестах <10 нг/мл, то переходим к ступень 5.

- При выявлении в первой пробе пика выброса ГР > 10 нг/мл, вторая проба не проводится и диагноз дефицита ГР исключается.

4-Я СТУПЕНЬ – ОБСЛЕДОВАНИЕ ГИПОФИЗА

- МРТ;
- при необходимости тесты исследования гипоталамо-гипофизарной системы.

5-Я СТУПЕНЬ – ЛЕЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА ГР.

Список литературы

1. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. – М.: ИндексПринт, 1998. – 302 с.
2. Эндокринология. Под ред. Н. Лавина. – М.:Практика. – 1999. – с.151-159, 480-518.
3. Sperling M.A. Pediatric Endocrinology. - New York: Alan R.Liss, 2002. - 796 p.
4. Ranke M.B. Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents. - Leipzig Heidelberg, 1996. - 448 p.
5. Pfaeffle R., Blum W.F. Understanding the genetics of growth hormone deficiency. – UK TMG Healthcare Communications, 2000. – P. 87.
6. Leiber B. Die Klinischen Syndrome. - Muenchen, Wien, Baltimore: Urban&Schwarzenberg, 1990. - P. 805.