

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	6
Введение	8
Глава 1. Нарушения роста у детей	9
Гипопитуитаризм (дефицит соматотропного гормона)	9
Врожденный дефицит соматотропного гормона	10
Приобретенный дефицит соматотропного гормона	11
Синдром Шерешевского—Тернера	18
Задержка внутриутробного развития	20
Остеохондродисплазия	21
Ахондроплазия	22
Гипохондроплазия	23
Резистентность к гормону роста	23
Дефекты рецептора гормона роста (синдром Ларона)	24
Лечение дефицита соматотропного гормона	25
Лечение пациентов с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза	26
Высокорослость и быстрые темпы роста	28
Акромегалия и гигантизм	30
Глава 2. Половое развитие у детей: норма и патология	36
Физиология дифференцировки пола	36
Физиология полового созревания	37
Нарушения половой дифференцировки	39
Гипогонадизм	42
Преждевременное половое созревание	51
Глава 3. Заболевания щитовидной железы	57
Классификация болезней щитовидной железы	57
Врожденный гипотиреоз	59
Вторичный врожденный гипотиреоз	63
Транзиторный гипотиреоз	72
Диффузный токсический зоб	73
Тиреотоксический криз	92
Тиреоидиты	93
Острый тиреоидит	94

Узловой зоб	100
Эндемический зоб.	103
Зоб, обусловленный зобогенными веществами, содержащимися в пище	106
Рак щитовидной железы	107
Глава 4. Болезни паращитовидных желез.	109
Физиология фосфорно-кальциевого обмена.	109
Гипопаратиреоз.	112
Гиперпаратиреоз.	120
Глава 5. Сахарный диабет	132
Сахарный диабет 1-го типа	135
Неотложные состояния	154
Гипогликемия	159
Специфические осложнения сахарного диабета у детей	163
Ограниченная подвижность суставов	170
Липоидный некробиоз.	172
Сахарный диабет 2-го типа	172
Сахарный диабет с аутосомно-доминантным типом наследования (тип MODY)	174
Глава 6. Ожирение у детей и подростков	178
Глава 7. Болезни надпочечников.	195
Гипокортицизм (надпочечниковая недостаточность)	197
Первичная недостаточность коры надпочечников	197
Врожденная дисфункция коры надпочечников	202
Гиперкортицизм	206
Приложение 1. Задачи	209
Сахарный диабет.	209
Заболевания щитовидной железы	211
Заболевания паращитовидных желез	214
Патология роста	216
Ожирение	218
Заболевания надпочечников.	220
Патология полового развития.	222

Приложение 2. Тесты	224
Сахарный диабет	224
Осложнения сахарного диабета	227
Несахарный диабет	228
Заболевания щитовидной железы	229
Патология роста. Ожирение	233
Заболевания надпочечников	235
Патология пола	237
 Приложение 3. Перцентильные кривые роста, массы тела и индекса массы тела	 240
 Предметный указатель	 248

Глава 1

НАРУШЕНИЯ РОСТА У ДЕТЕЙ

Дефицит роста (низкорослость) — рост ниже 3-го перцентиля или ниже двух стандартных отклонений ($< -2,0$ SDS) от популяционной средней для данного хронологического возраста и пола.

Классификация причин низкорослости:

- семейная низкорослость, конституциональная задержка роста и пубертата (на долю первых двух причин приходится около 40% случаев низкорослости);
- гипопитуитаризм (дефицит соматотропного гормона) — 8% наблюдений;
- резистентность к соматотропному гормону (редкие генетические мутации);
- внутриутробная задержка роста (10% случаев);
- остеохондродисплазии (ахондроплазия, гипохондроплазия);
- хромосомные нарушения (синдромы Шерешевского–Тернера, Нунан, Дауна, Прадера–Вилли);
- эндокринные заболевания (гипотиреоз, гипопаратиреоз, гиперкортицизм, преждевременное половое развитие);
- хронические соматические заболевания (врожденные пороки сердца, хроническая почечная недостаточность, целиакия);
- недоедание.

ГИПОПИТУИТАРИЗМ (ДЕФИЦИТ СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНА)

Раньше **гипопитуитаризм** называли гипофизарным нанизмом. В настоящее время, с введением в клиническую практику высокоактивного генно-инженерного гормона роста — соматотропина, люди с врожденным дефицитом данного гормона достигают нормального роста, поэтому карликовость (нанизм) у них отсутствует, но дефицит соматотропного гормона (СТГ) остается.

Секреция гормона роста (ГР) происходит в передней доле гипофиза. Стимулирует его секрецию соматотропин-рилизинг-гормон, ингибирует — соматостатин. ГР циркулирует в крови в связанном состоянии с белком и кисло-лабильной субстанцией. ГР стимулирует выработку инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) в печени. ИФР-1 оказывает непосредственный ростостимулирующий эффект, вызывая рост и созревание костей, мышц, тканей и органов. В процессе эмбрионального развития и созревания гипофиза участвует целый ряд генов, определяющих секрецию и синтез ГР гипофизом.

Дефицит ГР может быть врожденным и приобретенным; полным или частичным. Дефицит СТГ может быть идиопатическим и органическим, семейным и спорадическим, с выявленным или невыявленным генетическим дефектом, изолированным (изолированный СТГ-дефицит) или сочетаться с дефицитом других тропных гормонов аденогипофиза (множественный дефицит гормонов аденогипофиза).

ВРОЖДЕННЫЙ ДЕФИЦИТ СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНА

Типы наследования при наследственном изолированном дефиците СТГ: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и X-сцепленный. Молекулярной основой множественного дефицита гипофизарных гормонов являются мутации в генах, кодирующих гипофизарные транскрипционные факторы, участвующие в эмбриогенезе аденогипофиза: *POU1F1 (PIT1)*, *PROPI*, *LHX-3*, *LHX-4*, *HESX-1*, *Pitx2*. Для пациентов, имеющих мутации *POU1F1 (PIT1)*, характерен выраженный дефицит СТГ/пролактина, тогда как степень выраженности недостаточности тиреотропного гормона (ТТГ) может варьировать. Наиболее частым из всех известных в настоящее время генетических дефектов, лежащих в основе врожденного гипопитуитаризма, является патология *PROPI*. В отличие от лиц с дефектом *POU1F1 (PIT1)*, пациенты с мутацией *PROPI* имеют сопутствующие гипогонадизм и гипокортицизм. Гипокортицизм развивается постепенно и манифестирует, как правило, не ранее подросткового возраста, чаще на третьем десятилетии жизни, хотя бывают случаи с дебютом в раннем детстве. Около 20% пациентов с мутациями *PROPI* имеют гиперплазию аденогипофиза (при исследовании с помощью магнитно-резонансной томографии) с последующей ее инволюцией в процессе жизни вплоть до пустого турецкого седла. Ранее данную картину гиперплазии аденогипофиза расценивали как опухоле-

вый процесс (краниофарингиому, аденому гипофиза), что приводило порой к оперативным вмешательствам на гипофизе. В настоящее время подобная МРТ-картина у ребенка любого возраста с дефицитом СТГ/пролактина/ТТГ служит показанием к молекулярной диагностике, в первую очередь, для анализа гена *PROPI*.

Патология гена *HESX-1* (*Homeobox gene Expressed in embryonic Stem cells*) описана у детей с гипопитуитаризмом, сочетанным с септооптической дисплазией (синдромом де Морсье). Синдром подразумевает триаду врожденных аномалий среднего мозга, зрительного анализатора и гипофиза:

- гипоплазию зрительных нервов и хиазмы;
- агенезию/гипоплазию прозрачной перегородки и мозолистого тела;
- гипоплазию гипофиза и гипопитуитаризм.

ПРИОБРЕТЕННЫЙ ДЕФИЦИТ СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНА

Наиболее частая причина **приобретенной недостаточности ГР** — опухоли гипоталамо-гипофизарной области. После лечения таких опухолей (операции, лучевая терапия, химиотерапия) часто развивается гипопитуитаризм. Наиболее частой такой опухолью бывает краниофарингиома из остатков эпителия кармана Ратке. Более редки аденома гипофиза, герминома и гамартома. Соматотрофы крайне чувствительны к облучению, которое применяют для лечения пациентов с медуллобластомой, ретинобластомой, лимфогранулематозом, острым лимфобластным лейкозом. Облучение головного мозга в дозе 40 Гр и выше практически в 100% случаев вызывает развитие соматотропной недостаточности.

Соматотропную недостаточность у детей в ряде случаев наблюдают после общего облучения при пересадке костного мозга, у пациентов, получающих химиотерапию по поводу онкологических заболеваний.

Приобретенная соматотропная недостаточность, вне зависимости от причин ее возникновения, в большинстве случаев сочетается с дефицитом других тропных гормонов, однако «выпадение» гипофизарных гормонов происходит не одновременно, а имеет определенную стадийность. Секретция СТГ страдает в первую очередь, и лишь затем может присоединиться недостаточность тирео-, гонадо- и кортикотрофов. Гораздо реже развивается несахарный диабет.

Клиническая картина

Основные клинические черты соматотропной недостаточности (рис. 1.1):

- постнатальное отставание в росте, т. е. рост более чем на 2 SDS ниже популяционной средней для данного хронологического возраста и пола;
- прогрессирующее замедление роста;
- пропорциональное телосложение: размах рук равен росту, окружность головы соответствует росту, коэффициент «верхний сегмент/нижний сегмент» не превышает нормальных значений.



Рис. 1.1. Пациентки с гипофизарным нанизмом по сравнению со здоровой сверстницей 12 лет

При значительном отставании костного созревания при оценке пропорциональности телосложения необходимо учитывать костный возраст ребенка.

Для врожденного дефицита ГР характерны:

- выраженная низкорослость (рост ниже 3 SDS популяционной средней);
- мелкие черты лица («кукольное лицо», «лицо херувима») в сочетании с крупным, нависающим лбом за счет недоразвития костей лицевого скелета при удовлетворительном росте костей мозгового черепа, западающая переносица, мелкие орбиты, микрогнатия;
- ранние постнатальные симптомы СТГ-дефицита: гипогликемия натощак (<3 ммоль/л), длительная желтуха, неонатальный холестаз;
- позднее закрытие большого родничка;
- позднее прорезывание зубов, запоздалая смена зубов, иногда недоразвитие эмали, неправильный рост зубов, нередко множественный кариес;
- усиленная венозная сеть на волосистой части головы у детей раннего возраста;
- микропенис у мальчиков;
- задержка спонтанного пубертата при изолированном дефиците ГР.

Гипогликемии более характерны для пациентов младшего возраста, их выявляют примерно в 10% случаев. На первом году жизни риск развития гипогликемии гораздо выше. Клинические проявления гипогликемии: повышенный аппетит, бледность, повышенную потливость, беспокойство, судорожный синдром, как правило, наблюдают в ранние утренние часы, но они могут возникать и во сне. Риск неонатальной гипогликемии выше при сопутствующей недостаточности адренокортикотропного гормона (АКТГ).

Вторичный гипотиреоз

В отличие от первичного, клинические симптомы вторичного гипотиреоза более стерты (умственная отсталость крайне редка), появляются позднее (обычно после 3-летнего возраста) и сочетаются с недостаточностью других тропных гормонов. При вторичном гипотиреозе в сыворотке крови отмечают низкие значения свободного и/или общего T_4 . При этом концентрации ТТГ могут быть нормальными (у 80–85% пациентов), низкими или несколько повышенными. В связи с этим ориентироваться на уровни ТТГ при вторичном гипотиреозе нельзя.

На фоне заместительной терапии тиреоидными препаратами уровень ТТГ снижается.

Вторичный гипокортицизм

Из всех гипофизарных недостаточностей гипокортицизм наиболее опасен, поскольку способен привести к жизнеугрожающему состоянию. Симптоматика вторичного гипокортицизма — в обычном состоянии или отсутствует, или имеет минимальные проявления: слабость, повышенную утомляемость, склонность к гипотонии. На фоне интеркуррентных заболеваний (инфекционных заболеваний, травмы, хирургического вмешательства) и стрессорных ситуаций дефицит АКТГ/кортизола способен вызвать криз острой надпочечниковой недостаточности, который при отсутствии адекватной терапии может привести к летальному исходу. Вторичный гипокортицизм (дефицит АКТГ/кортизола) можно предположить на основании низких значений кортизола в сыворотке крови в утреннее время при имеющейся у пациента СТГ-недостаточности. Диагноз устанавливают лабораторно путем определения исходного (0') и стимулированного (60') уровня кортизола в ходе инсулинотолерантного теста. В норме, при достижении адекватной гипогликемии (<3 ммоль/л), выброс кортизола должен составить более 540 нмоль/л, выброс ниже 500 нмоль/л свидетельствует о гипокортицизме. Несмотря на то что инсулинотолерантный тест является «золотым стандартом» диагностики, его применение ограничено из-за риска развития тяжелой гипогликемии. Вторичный гипокортицизм может развиваться спустя многие годы после манифестации гипопитуитаризма. Кроме того, назначение заместительной терапии препаратами соматропина и тиреоидными препаратами может привести к манифестации скрытого гипокортицизма.

Вторичный гипогонадизм

Дефицит гонадотропинов не проявляется у детей раннего и препубертатного возраста, поскольку низкие уровни лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов характерны и для здоровых детей этого возраста.

Вторичный гипогонадизм диагностируют на основании совокупных признаков:

- отсутствия признаков начала полового развития при костном возрасте 13 лет у мальчиков и 12 лет — у девочек;
- низких базальных концентраций половых гормонов;
- сниженных ответов ЛГ и ФСГ на стимуляцию ЛГ-РГ (бусерелином).

Дефицит пролактина

Дефицит пролактина характерен для пациентов с мутациями *POU1F1 (Pit1)* (дефицит СТГ/пролактина/ТТГ) и *PROPI* (дефицит СТГ/пролактина/ТТГ/ЛГ, ФСГ/АКТГ). У детей и подростков недостаточность пролактина не имеет клинических проявлений, лечения не требует.

Дефицит антидиуретического гормона

Дефицит антидиуретического гормона (вазопрессина) способствует возникновению несахарного диабета центрального генеза, развивающегося, как правило, вследствие оперативного лечения опухолей гипоталамо-гипофизарной области. Его клинико-лабораторные проявления: полиурия, полидипсия, никтурия, энурез.

Критерии диагностики:

- полиурия (суточный диурез — 2–20 л);
- осмоляльность мочи ниже 200 мосм/л, низкий удельный вес мочи (<1005), при этом цвет мочи варьирует от светло-желтого до бесцветного;
- уровень натрия в плазме (осмоляльность плазмы) нормальный или слегка повышен;
- уровень антидиуретического гормона в плазме снижен и не соответствует ее осмоляльности.

В целях уточнения диагноза проводят тест с ограничением выпиваемой жидкости. При несахарном диабете повышения осмоляльности мочи и уменьшения ее количества не происходит. Проба с ограничением жидкости для постановки диагноза не является обязательной для пациентов с краниофарингиомой, достаточно клинически явной полиурии и низкого удельного веса мочи во всех пробах анализа мочи по Зимницкому.

Диагностика дефицита соматотропного гормона

1. Антропометрия:

- рост более чем на 2 SDS ниже, а скорость роста более чем на 1 SDS ниже популяционной средней для данного хронологического возраста и пола;
- пропорциональное телосложение.

2. СТГ-стимулирующие тесты играют ключевую роль в диагностике СТГ-дефицита (табл. 1.1). Эти тесты основаны на способности различ-

ных фармакологических препаратов стимулировать секрецию и выброс СТГ соматотрофами аденогипофиза. В качестве первой пробы чаще всего проводят пробу с клонидином (Клофелином*), в качестве второго теста используют пробу с инсулином, глюкагоном или леводопой.

Интерпретация СТГ-стимулирующих тестов:

- максимальная концентрация ГР в двух стимулирующих тестах менее 10 нг/мл — дефицит СТГ (гипофизарный нанизм), в том числе менее 7 нг/мл — тотальный дефицит СТГ, от 7 до 10 нг/мл — парциальный дефицит СТГ;
- при получении максимальной концентрации ГР на первой стимуляционной пробе (>10 нг/мл) вторую стимуляционную пробу не проводят, СТГ-недостаточность исключают.

Таблица 1.1. Пробы для исследования стимулированной секреции гормона роста

Стимуляционная проба	Доза и метод введения препарата	Схема забора крови	Побочные эффекты
Клонидин (Клофелин*)	0,15 мг/м ² внутрь	0, 30, 60, 90, 120 мин	Снижение АД, брадикардия, сонливость
Инсулин короткого действия	0,1 МЕ/кг внутривенно струйно	0, 15, 30, 45, 60, 90 мин	Гипогликемия: повышенная потливость, чувство голода, тахикардия, сонливость, тремор конечностей
Леводопа	125 мг (масса тела — <15 кг); 250 мг (масса тела — 15–35 кг); 500 мг (масса тела — >35 кг) внутрь	0, 30, 60, 90, 120 мин	Тошнота, рвота, головокружение, головная боль, боли в животе
Глюкагон	100 мкг/кг (макс. — 1 мг) внутримышечно	0, 30, 60, 90, 120, 150, 180 мин	Тошнота, рвота, боли в животе
Аргинин	10% раствор, 0,5 г/кг (макс. — 30 г) в изотоническом растворе натрия хлорида внутривенно капельно в течение 30 мин	0, 30, 60, 90, 120 мин	Гипогликемия
Орнитина гидрохлорид	6,25% раствор, 12 г/м ² внутривенно капельно в течение 30 мин	0, 30, 60, 90, 120 мин	Тошнота, рвота
ГР-рилизинг-гормон	1 мкг/кг внутривенно струйно	0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 мин	Транзиторное покраснение лица

3. Рентгенография левой кисти с лучезапястным суставом для определения костного возраста. Как правило, дети с СТГ-дефицитом имеют задержку костного созревания. Отношение костного возраста к хронологическому составляет менее 0,9.

4. Исследование головного мозга с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). При исследовании гипофиза оценивают:

- размеры гипофиза (высоту, продольный и поперечный размеры); при оценке размеров необходимо помнить об их зависимости от возраста, пола и стадии полового созревания, в период детства высота аденогипофиза составляет 2–6 мм, в пубертате увеличивается до 10 мм, особенно у девочек; есть неоднородность структуры аденогипофиза;
- общий объем гипофиза;
- анатомию гипофизарной ножки;
- состояние зрительной хиазмы;
- положение нейрогипофиза.

Патологические изменения гипоталамо-гипофизарной области:

- дефекты развития головного мозга, ассоциированные с гипопитуитаризмом:
 - гипоплазия аденогипофиза;
 - гипоплазия (аплазия) гипоталамо-гипофизарной ножки;
 - эктопия нейрогипофиза;
 - синдром пустого турецкого седла;
 - гипоплазия/аплазия зрительной хиазмы и/или зрительных нервов;
 - гипоплазия/аплазия прозрачной перегородки и/или мозолистого тела;
 - киста кармана Ратке;
 - аномалия Арнольда–Киари;
- объемные образования:
 - краниофарингиома (эндо-, супра-, эндосупраселлярная, стебельная, внутрижелудочковая);
 - гиперплазия аденогипофиза (при мутации гена *PROPI*);
 - глиома зрительного нерва;
 - герминома;
 - гипоталамические астроцитомы;
 - супраселлярные арахноидальные кисты и др.

Классическая триада специфических МРТ-признаков, ассоциированных с гипопитуитаризмом: гипоплазия аденогипофиза, гипоплазия воронки гипофиза, эктопия нейрогипофиза.

5. Кариотипирование. У всех девочек с низкорослостью (рост $< -2,0$ SDS), даже в возрасте младше 2 лет, вне зависимости от наличия или отсутствия клинической симптоматики синдрома Шерешевского–Тернера, необходимо исследовать кариотип.

6. Исследование ИФР-1 и инсулиноподобного ростового фактора связывающего белка 3 (ИФР-1 СБ-3).

Уровень ИФР-1 имеет лишь незначительные суточные колебания, поэтому его однократное определение — важный параметр в диагностике дефицита СТГ. Кроме этого уровень ИФР-1 зависит от возраста, пола, стадии пубертата. Существует зависимость уровня ИФР-1 от питания ребенка, тиреоидного статуса и хронических эндокринных (сахарного диабета) и неэндокринных (патологии печени, почек) заболеваний. Для повышения специфичности диагностики дефицита гормона роста уровень определяемого ИФР-1 можно использовать в совокупности с результатами СТГ-стимуляционных проб. У взрослых пациентов нормальный уровень ИФР-1 (нижняя граница нормы) в сыворотке крови не исключает дефицита СТГ.

7. Молекулярно-генетическое исследование. Исследуют гены, участвующие в формировании гипоталамо-гипофизарной оси, развитии передней доли гипофиза, регулирующие синтез и секрецию гормона роста. У пациентов с изолированным дефицитом гормона роста — *GH-1*, у пациентов с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза — *HESX-1*, *LHX-3*, *PROP1*, *POU1F1*.

СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСКОГО–ТЕРНЕРА

Синдром Шерешевского–Тернера (СШТ) — клиническое проявление аномалии одной из X-хромосом у женщин. Встречается с частотой 1:2000–2500 новорожденных девочек. Чаще бывает моносомия — кариотип 45X0, однако возможны различные варианты мозаицизма: 45X/46XX; 45X/46X, I (Xq); 45X/46Xdel (X); 45X/46XY и многие другие (рис. 1.2).

Для СШТ характерны:

- низкорослость;
- характерные фенотипические особенности;
- пороки развития внутренних органов;
- гипергонадотропный гипогонадизм.

Низкорослость при СШТ встречается в 98% случаев, в связи с чем обследование любой низкорослой девочки начинают с кариотипирования.

Характер роста у девочек с СШТ:

- при рождении — умеренная задержка внутриутробного развития (средний рост и масса тела новорожденных примерно на 1 SDS ниже нормальных показателей);
- первые 3 года жизни темпы роста относительно стабильны, от нормы отличаются незначительно;
- с 3 до 14 лет — прогрессивное и постепенное снижение темпов роста;
- в возрасте старше 14 лет — низкая скорость роста, отсроченное закрытие зон роста.

Фенотипические особенности при СШТ:

- отечность кистей/стоп при рождении;
- множественные пигментные невусы, дисплазия ногтей;
- бочкообразная грудная клетка, широко расставленные втянутые соски;
- короткая шея с крыловидными кожными складками;
- микрогнатия, готическое нёбо, нарушения прикуса;
- вальгусная девиация локтевых суставов, деформация Маделунга;
- короткие метакарпальные кости, сколиоз;
- птоз, эпикант, миопия, нистагм;
- деформация ушных раковин.

Сопутствующая патология при СШТ:

- пороки аорты и аортальных клапанов (коарктация аорты, двустворчатый аортальный клапан, аневризма аорты);



Рис. 1.2. Фенотип девочки 14 лет с синдромом Шерешевского–Тернера, карриотип 45X0: низкорослость, короткая шея с крыловидными складками, бочкообразная грудная клетка, широко расставленные втянутые соски, отсутствие признаков пубертата

- пороки мочевыводящей системы: подковообразная почка, удвоение чашечно-лоханочной системы, вторичный пиелонефрит;
- аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз;
- нарушенная толерантность к углеводам;
- остеопороз;
- частые средние отиты/нарушение слуха;
- эмоциональная лабильность, проблемы с обучением;
- гипергонадотропный гипогонадизм (95–98% случаев): отсутствие менструаций, вторичных половых признаков, яичников на УЗИ, недоразвитие матки, бесплодие.

ЗАДЕРЖКА ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

Задержку внутриутробного развития (ЗВУР) определяют как задержку роста, выявляемую при УЗИ в антенатальном периоде. Чаще используют следующее определение: малая масса тела/рост при рождении — масса тела и /или рост при рождении меньше -2 SDS (или ниже 3-го перцентиля) для соответствующего гестационного возраста. Около 1/3 случаев ЗВУР вызваны генетическими изменениями, 70% — материнскими и плацентарными факторами. Фетальные факторы включают генетические нарушения, врожденные аномалии, инфекции, многоплодную беременность. Материнские факторы: тяжелые хронические заболевания матери, недоедание, курение, прием алкоголя, наркотических средств.

ЗВУР встречается примерно у 10% новорожденных. У 85% детей, родившихся с ЗВУР, нормализуются показатели линейного роста в первые 2–3 года жизни. Однако 15% остаются низкорослыми. У таких детей отсутствуют догоняющие темпы роста, позволяющие вернуться ребенку на его генетическую кривую. При отсутствии спонтанного ускорения роста дети остаются низкорослыми, составляя 14–22% взрослых, чей рост меньше -2 SDS: 145–150 см у женщин и 155–160 см у мужчин. Взрослые пациенты с ЗВУР в анамнезе имеют более высокий риск развития артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, метаболического синдрома, чем в общей популяции. Большинство низкорослых детей с ЗВУР не имеют дефицита СТГ в соответствии с классическими критериями. Тем не менее для них характерна аномальная модель секреции СТГ, которая включает повышенную частоту СТГ-пиков и сниженную их амплитуду, со-

четающуюся с повышенным уровнем базальной секреции. Данные особенности наиболее выражены у маленьких детей. Средние уровни ИФР-1 снижены.

Для низкорослых детей с ЗВУР в анамнезе характерны следующие особенности:

- резко сниженный аппетит в допубертатном возрасте;
- крайне низкая масса тела относительно роста;
- ускоренные темпы костного созревания при хронологическом возрасте 8–10 лет и, соответственно, более быстрое начало пубертата (в среднем на 1 год раньше);
- гиперактивность.

Диагноз «низкорослость вследствие ЗВУР» ставят не ранее 2–3-летнего возраста, после исключения всех других возможных причин низкорослости.

ОСТЕОХОНДРОДИСПЛАЗИЯ

Остеохондродисплазии представляют гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся патологией хряща или кости или того и другого. Описано более 100 остеохондродисплазий, классификация которых включает:

- патологию длинных трубчатых костей и позвоночника, проявляющуюся с рождения (танатоформную дисплазию, ахондроплазию, хондрэктодермальную дисплазию и др.) или в более позднем возрасте (гипохондроплазию, метафизарные хондродисплазии);
- дефекты развития хряща и фиброзного компонента скелета (множественные хрящевые экзостозы, фиброзную дисплазию);
- дефекты толщины кортикального слоя диафизов и / или моделирования диафизов (несовершенный остеогенез, диафизарную дисплазию и др.).

В большинстве случаев клиническая симптоматика (диспропорциональное телосложение) позволяет установить диагноз. Как правило, заболевание имеет семейный анамнез. В целях выявления стертых, трудно диагностируемых форм, помимо анамнестических и клинических данных, необходимы рентгенологическая диагностика скелета, измерение соотношения «верхний сегмент/нижний сегмент», окружности головы, размаха рук (при пропорциональном телосложении размах рук равен росту) (табл. 1.2).

Таблица 1.2. Средний коэффициент «верхний сегмент/нижний сегмент» (Kaplan S., 1989)

Возраст, годы	Мальчики	Девочки	Возраст, годы	Мальчики	Девочки
0,5–1,4	1,81	1,86	9,5–10,4	1,12	1,11
1,5–2,4	1,61	1,80	10,5–11,4	1,10	1,08
2,5–3,4	1,47	1,44	11,5–12,4	1,07	1,07
3,5–4,4	1,36	1,36	12,5–13,4	1,06	1,07
4,5–5,4	1,30	1,29	13,5–14,4	1,04	1,09
5,5–6,4	1,25	1,24	14,5–15,4	1,05	1,10
6,5–7,4	1,20	1,21	15,5–16,4	1,07	1,12
7,5–8,4	1,16	1,16	16,5–17,4	1,08	1,12
8,8–9,4	1,13	1,14	17,5–18,4	1,09	1,12

АХОНДРОПАЗИЯ

Ахондроплазия — аутосомно-доминантное заболевание, одна из наиболее частых форм остеохондродисплазий. Заболеваемость — 1 на 26 000 новорожденных.



Рис. 1.3. Фенотип мальчика 2,5 лет с ахондроплазией: низкорослость, диспропорция скелета (укорочение плеч и бедер), крупная голова, нависающий лоб, седловидная переносица, поясничный лордоз

Характерные особенности:

- при рождении: крупная голова с большой мозговой частью, большие роднички;
- диспропорциональное телосложение за счет укорочения конечностей (коэффициент «верхний сегмент/нижний сегмент» больше нормы), короткие широкие кисти и стопы (рис. 1.3);
- «разболтанность» суставов в первый год жизни;
- в более старшем возрасте: большая голова, нависающий лоб, седловидный нос, прогнатизм, укорочение и утолщение пальцев, поясничный лордоз, раскачивающаяся походка; половое развитие не нарушено;
- выраженная низкорослость (средний рост мужчин — 130, женщин — 125 см);

- характерный рентгенологический признак — сужение расстояния между корнями дужек поясничных позвонков в каудальном направлении.

ГИПОХОНДРОПАЗИЯ

Гипохондроплазия — аутосомно-доминантное заболевание, однако высокая частота спорадических случаев. В основе лежат мутации гена *FGFR3*. Характерные особенности:

- задержка роста, более выраженная после 3–4 лет;
- диспропорциональное телосложение (укорочение конечностей), нередко проявляющееся только в пубертате;
- поясничный лордоз;
- половое развитие не нарушено;
- конечный рост — 130–150 см;
- характерный рентгенологический признак — отсутствие увеличения расстояния между отростками позвонков в поясничном отделе позвоночника L_1 – L_5 , сужение расстояния между корнями дужек поясничных позвонков в каудальном направлении.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ГОРМОНУ РОСТА

Известно, что реализация биологического эффекта гормона роста осуществляется посредством его связывания с внеклеточными доменами двух мембранных рецепторов, последующей димеризацией внутриклеточных доменов этих рецепторов и каскадом реакций внутриклеточных пострецепторных взаимодействий. Нарушение любого из этих этапов обуславливает нечувствительность к гормону роста.

На синдром нечувствительности к гормону роста указывают нормальные или высокие уровни СТГ и сниженные концентрации ИФР-1 в крови. По клиническим проявлениям нечувствительность к гормону роста может варьировать от тотальной нечувствительности к СТГ (классический синдром Ларона) до парциальной.

Первичный дефицит ИФР может быть следствием трех видов дефектов:

- нарушений в рецепторе СТГ;
- патологии СТГ-сигнального каскада;
- патологии гена ИФР-1.

ДЕФЕКТЫ РЕЦЕПТОРА ГОРМОНА РОСТА (СИНДРОМ ЛАРОНА)

Дефекты рецептора гормона роста (GHR), или синдром Ларона, — аутосомно-рецессивное заболевание, вызывающее резистентность к гормону роста на уровне тканей-мишеней. Патологию описал Цви Ларон в 1966 г.

Характерны дефицит роста при рождении (38–48 см при доношенной беременности), выраженная постнатальная задержка роста, склонность к гипогликемиям с частыми приступами гипогликемических состояний в раннем детстве. Встречаются врожденные пороки развития (в большом проценте случаев): стеноз аорты, дегенерация головки бедренной кости, нистагм, катаракта, укорочение фаланг пальцев. Также отмечают малую окружность головы, недоразвитие нижней челюсти, выступающий лоб, запавшую переносицу, голубые склеры, патологически маленькие кисти, стопы, подбородок, множественный кариес зубов, истончение волос, медленный рост ногтей, высокий голос вследствие узкой гортани, отставание костного созревания на 1–2 года от паспортного возраста (рис. 1.4).

Может быть задержка моторного и умственного развития различной степени. Также бывают задержка полового созревания и отсутствие (в большинстве случаев) пубертатного ускорения темпов роста; фертильность сохранена.

Возможно развитие ожирения, гиперлипидемии (развивается прогрессивно до выраженной степени), относительной гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. В ряде случаев нарушена толерантность к глюкозе вплоть до развития сахарного диабета.

Конечный рост у мужчин — 119–142 см, у женщин — 108–136 см, что составляет от –4 до –10 SDS. В зрелом возрасте — мышечная слабость и остеопороз. Данные пациенты имеют низкий социальный статус. Эффект от лечения гормоном роста отсутствует.

Диагностика:

- концентрации СТГ (базальные и стимулированные) в сыворотке повышены или нормальные;
- уровни ИФР-1, ИФР СБ-3 низкие;
- концентрации ГР-СБ низкие (в большинстве случаев), но могут быть нормальными или повышенными;
- реакция ИФР-1 и ИФР СБ-3 на стимуляцию ГР (тест на генерацию ИФР-1) отсутствует.



SDS роста $-6,8$ и $-6,7$; недоразвитие лицевого скелета, выступающий лоб, запавшая переносица, голубые склеры. Максимальная концентрация СТГ на стимуляции клофелином 112 и 200 нг/мл. Неопределяемые уровни ИФР-I.

Рис. 1.4. Синдром Ларона, семейная форма у сестер 4 и 6 лет

ЛЕЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНА

С 1985 г. в клинической практике применяют исключительно препараты соматропина, синтезируемые методом рекомбинантной ДНК. При рано начатой и адекватно проводимой терапии соматропином возможно достижение популяционных значений конечного роста.

Противопоказания к лечению соматропином:

- закрытые зоны роста (справедливо для ростостимулирующей, детской дозы);
- активные злокачественные новообразования;
- прогрессирующий рост интракраниальных опухолей;
- гиперчувствительность к составляющим препарата или растворителя.

До назначения соматропина интракраниальные опухоли должны быть инактивированы, противоопухолевая терапия завершена. Стандартная заместительная доза соматропина, используемая в настоящее время у детей с соматотропной недостаточностью, составляет 0,025–0,050 мг/кг (в среднем 0,033 мг/кг). Соматропин назначают в виде ежедневных подкожных инъекций в вечернее время (21:00–23:00). При подкожном способе введения концентрация ГР в крови достигает максимальных значений через 2–6 ч после инъекции и снижается до исходных значений примерно через 12 ч, что наиболее приближено к физиологическому ритму секреции СТГ.

Побочные эффекты соматропина

Результаты многолетних международных исследований по изучению побочных эффектов применения соматропина у детей с дефицитом СТГ, а также данные многолетней рутинной практики его применения свидетельствуют о безопасности данного лечения. Серьезные побочные эффекты на фоне заместительной терапии соматропином у детей крайне редки. Могут встречаться доброкачественная внутричерепная гипертензия, артралгии, отеки, препубертатная гинекомастия.

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННЫМ ДЕФИЦИТОМ ГОРМОНОВ АДЕНОГИПОФИЗА

У детей с дефицитом ГР следует помнить о возможной недостаточности других тропных гормонов. При этом необходимо замещение всех имеющихся гипофизарных недостаточностей. Это особенно актуально при эктопии нейрогипофиза или других аномалиях развития sellarной области.

Тиреоидная недостаточность сопровождается замедлением темпов роста и, следовательно, влияет на успешность терапии соматропином. Лечение следует начинать сразу после установления диагноза. Дозу подбирают индивидуально, но, как правило, она составляет 50 мкг/м² в сутки, или около половины дозы, используемой при лечении первичного гипотиреоза. Препарат заместительной терапии при вторичном гипотиреозе — левотироксин натрия. Его принимают внутрь 1 раз в сутки, утром, за 20 мин до еды. Адекватность дозы контролируют по уровням

свободного или общего T_4 в сыворотке крови. Доза оптимальна, если удается поддерживать концентрацию свободного или общего T_4 ближе к верхней границе нормы. На фоне лечения соматропином потребность в тиреоидных препаратах может увеличиться.

Заместительную терапию гипокортицизма у детей с гипопитуитаризмом проводят гидрокортизоном для приема внутрь (Кортефом[®]). Препарат назначают ежедневно в три приема: утром, днем и ранним вечером, при этом утренняя доза должна быть выше дневной и вечерней. Доза гидрокортизона, применяемая при вторичном гипокортицизме, должна быть максимально приближенной к минимальной заместительной дозе, что составляет около 10–12 мг/м² в сутки; в настоящее время ряд авторов рекомендуют дозу 5–10 мг/м². Чувствительность к глюкокортикоидам крайне вариабельна, и даже небольшая доза может замедлить темпы роста. Необходимости назначения минералокортикоидов при вторичном гипокортицизме нет. Адекватность проводимой терапии оценивают по общему состоянию, анализу темпов роста и выявлению симптомов недостаточности или избытка глюкокортикоидов. Вследствие короткого периода полувыведения экзогенных глюкокортикоидов определение уровня кортизола в сыворотке неинформативно. При присоединении интеркуррентных заболеваний, на фоне стрессовых ситуаций дозу гидрокортизона увеличивают в 2–3 раза в течение нескольких дней в зависимости от тяжести состояния с последующим возвращением на поддерживающую дозу.

Жидкие формы гидрокортизона (Солу-кортеф[®], суспензию гидрокортизона, преднизолон для инъекций) применяют при необходимости парентерального введения препарата (криз надпочечниковой недостаточности, тяжелое интеркуррентное заболевание, оперативное вмешательство, рвота). Применяют раствор Гидрокортизона сукцината[®] (внутривенно или внутримышечно) или Гидрокортизона ацетата[®] (только внутримышечно) в дозе 40–150 мг/м², разделив ее на 3–4 введения. Все оперативные вмешательства проводят на фоне внутримышечного введения гидрокортизона, которое начинают за 12 ч до планируемой операции.

При своевременном начале и адекватной заместительной терапии соматропином ребенок к моменту начала пубертата приходит с хорошими показателями линейного роста. В этом случае начало заместительной терапии половыми стероидами начинают при обычном возрасте начала пубертата: в 11–12 лет у девочек и в 12–13 лет у мальчиков. При неадекватном росте индукцию пубертата можно отложить до достижения костного роста 12,5–13 лет у девочек и 13,5–14 лет у мальчиков.

Мониторинг терапии гормоном роста у детей

Заместительную терапию соматропином в ростовой дозе прекращают при закрытии зон роста, скорости роста менее 2 см в год на фоне лечения, достижении социально приемлемого роста, сравнимого со средним ростом родителей.

После достижения конечного роста и прекращения ростостимулирующей терапии соматропином обязательно ретестирование на соматотропную недостаточность (инсулинотолерантный тест).

При подтверждении сохраняющейся соматотропной недостаточности лечение соматропином продолжают в меньшей метаболической дозе. Начальная метаболическая доза ГР выше, чем у взрослых, и составляет у молодых 0,020 мг/кг в сутки (средняя поддерживающая метаболическая доза — 0,0035 мг/кг в сутки). Постепенная титрация дозы соматропина от начальной до поддерживающей под контролем ИФР-1 позволяет достичь оптимальных результатов при минимальных побочных эффектах.

ВЫСОКОРОСЛОСТЬ И БЫСТРЫЕ ТЕМПЫ РОСТА

По данным статистики, у многих детей рост составляет более +2 SDS, но при этом по поводу высокого роста к врачам обращаются гораздо реже, чем по поводу низкорослости. Если в социальном плане для юношей рост более 200 см является вполне приемлемым, то для девушек рост более 180 см может быть весьма нежелателен. Высокий рост и, главным образом, быстрые темпы роста могут быть признаком различных эндокринных заболеваний, таких как соматотропинома и преждевременное половое развитие.

Причины высокорослости у детей:

- варианты нормы:
 - семейная высокорослость;
 - раннее созревание (в основном семейный вариант, но этому также могут содействовать питание детей младшего возраста и ожирение, при этом конечный рост не сильно превышает верхнюю границу нормы, поскольку есть ускорение костного возраста);
- гормональные нарушения:
 - преждевременное половое развитие;