

24. Nakao H., Koda M., Arao M. et al. // Acta Endocrinol. (Copenh.). — 1989. — Vol. 120. — P. 233–238.
25. Peillon F., Vila-Porcile E., Olivier L., Racadot J. // Ann. Endocrinol. — 1970. — Vol. 31. — P. 259–270.
26. Pelletier G. // Histol. Histopathol. — 2000. — Vol. 15. — P. 1261–1270.
27. Saeger W., Schreiber S., Ludecke D. K. // Pathol. Res. Pract. — 2000. — Vol. 196. — P. 771–773.
28. Shupnik M. A., Pitt L. K., Soh A. G. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 3965–3972.
29. Sprangers S. A., West N. B., Brenner R. M., Nethe C. L. // Endocrinology. — 1990. — Vol. 126. — P. 1133–1142.
30. Stefanescu L., Kovacs K., Horvath E. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78. — P. 83–88.
31. Stefanescu L. // Endocr. Pathol. — 1997. — Vol. 8. — P. 91–108.
32. Zafar M., Ezzat S., Ramyar L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 3621–3627.

Поступила 19.05.06

◆ ОБЗОР

© А. В. ВИТЕБСКАЯ, 2007

УДК 616-007.21-053.2-07-08

А. В. Витебская

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ НИЗКОРОСЛОСТИ

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Рост ребенка оказывает значительное влияние на его развитие и адаптацию в современном обществе. В различные периоды жизни процесс роста зависит от множества экзогенных и эндогенных факторов. Нарушение развития на каком-либо из этапов жизни может приводить к задержке роста, от которой страдает до 3% взрослого и детского населения.

Каково же значение низкорослости в жизни ребенка? Зависит ли качество жизни ребенка от его роста? Эти вопросы активно дискутируются. Считается, что рост оказывает влияние на психосоциальную адаптацию как в дошкольном возрасте, так и в начальной школе, но основные эмоциональные проблемы, связанные с нарушением роста, отмечаются в юности [22]. Предполагается, что, кроме психологических особенностей, низкорослость может оказывать влияние на соматический статус ребенка и взрослого. Например, задержка роста повышает риск диареи у детей раннего возраста [34], а мужчины низкого роста имеют повышенный риск коронарной недостаточности [54].

1. Этиологическая структура низкорослости

Этиология низкорослости крайне разнообразна. При обследовании пациентов с задержкой роста дифференциальный диагноз обычно проводится с гипопитарным нанизмом, гипотиреозом, системными заболеваниями, хромосомными нарушениями, различными формами хондродисплазий, психосоциальными нарушениями и идиопатической задержкой роста. В последнее десятилетие в нашей стране основное внимание уделялось изучению вопросов этиологии, клинической картины и терапии гипопитарного нанизма [1, 5]. Однако, по данным литературы, несмотря на полноценное обследование, причина задержки роста остается неясной более чем у 80% детей с низкорослостью [50].

Идиопатическая низкорослость (ИН) — это собирательный термин, применяемый при характеристике пациентов с выраженной задержкой роста, причины которой неизвестны. ИН является диагнозом, для постановки которого необходимо исключить все другие формы низкорослости, и характеризуется задержкой роста без нарушения соотношения верхнего сегмента к нижнему. Пациенты по физическому и умственному развитию ничем, кроме роста, не отличаются от сверстников. Лабораторные показатели также соответствуют норме. Несмотря на это, их рост выходит за рамки нормальных значений (ниже 3-го перцентиля).

По клиническим и анамнестическим признакам среди детей с ИН, как правило, можно выделить пациентов с конституциональной задержкой роста и семейной низкорослостью. Некоторые авторы вместо термина "семейная низкорослость" предпочитают использовать термин "генетическая низкорослость", подчеркивая наследственный характер задержки роста и предполагаемые генетически обусловленные факторы ее развития [9].

Конституциональная задержка роста, как стало известно по результатам ретроспективных исследований, наблюдается примерно у половины детей с отставанием физического развития [33]. Такая низкорослость обычно обусловлена относительно поздними сроками наступления пубертата. Дети, вступающие в половое развитие позже других, к моменту начала пубертата имеют меньший рост, так как скорость их роста до этого момента значительно уступает. Однако рост, при котором начинается ростовой скачок, у них выше, так как они более длительное время росли до начала выработки половых гормонов. Дальнейший ростовой скачок менее интенсивен по сравнению с аналогичными показателями у детей с более ранним половым развитием. В итоге во взрослом возрасте их рост достигает средних популяционных значений [66]. В результате этого ростовая кривая максимально уда-

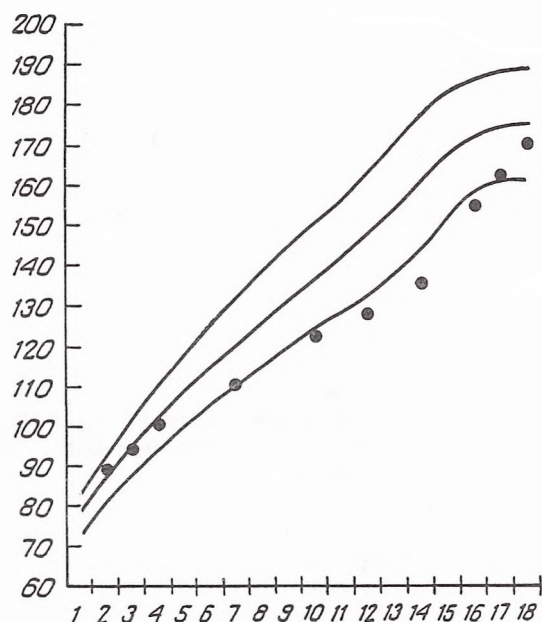


Рис. 1. Ростовая кривая при конституциональной задержке роста.

Здесь и на рис. 2: по оси ординат — рост (в см), по оси абсцисс — возраст (в годах).

ляется от 3-го перцентиля в препубертатном возрасте (9–12 лет), а к концу полового развития это отставание значительно сокращается (рис. 1). Как правило, в семейном анамнезе у подобных пациентов имеются указания на аналогичный характер развития родителей и других близких родственников. Однако в ряде случаев, когда есть члены семьи небольшого роста, эту форму бывает сложно дифференцировать с семейной низкорослостью.

При семейной низкорослости имеется наследственная предрасположенность к задержке роста. В отличие от конституциональной задержки роста отставание костного возраста либо незначительно, либо отсутствует, а индивидуальная ростовая кривая ребенка (рис. 2) расположена параллельно 3-му перцентилю [2].

Такое деление пациентов с ИН весьма условно и, к сожалению, не позволяет руководствоваться этими критериями при определении ростового прогноза.

2. Обследование пациентов с ИН

Учитывая высокую социальную значимость адаптации пациентов с ИН, необходима разработка единого методологического подхода врачей к данной проблеме. Обследование ребенка, обратившегося с жалобами на задержку роста, наряду с изучением анамнеза пациента должно включать антропометрические измерения, рентгенологические и гормональные исследования. В будущем, вероятно, в этот список будет включено и молекулярно-генетическое исследование.

Целью проводимого обследования должно быть установление диагноза — причины задержки роста у конкретного пациента, а также определение ростового прогноза. На основании полученных ре-

зультатов обследования решается вопрос о целесообразности ростостимулирующей терапии.

2. 1. *Антропометрические данные.* Измерение роста необходимо проводить по стандартной методике с использованием ростомера (стадиометра) с делениями 0,1 см. Во избежание индивидуальных погрешностей измерения необходимо проводить в раннее утреннее время, а ноги освободить от обуви и толстых носков.

При измерении роста стоя пациент стоит спиной к ростомеру; пятки вместе, касаются пластины ростомера; колени полностью разогнуты; ягодицы, лопатки и голова касаются ростомера; голова находится в положении, при котором линия, соединяющая центр слухового прохода и наружный угол глаза, параллельна полу.

При измерении роста сидя пациент сидит спиной к ростомеру на табуретке известной высоты; колени и тазобедренные суставы согнуты под прямым углом; ягодицы, лопатки и голова касаются ростомера; голова находится в положении, при котором линия, соединяющая центр слухового прохода и наружный угол глаза, параллельна полу.

Измерение должно проводиться с точностью до 0,1 см. В соответствии с принятыми правилами каждое измерение необходимо проводить трижды, после чего вычисляется среднее значение.

Критерии низкорослости для удобства применения представлены в виде перцентильных таблиц в зависимости от возраста и пола. В настоящий момент существуют 3 основные школы составления перцентильных таблиц: европейская, североамериканская и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Их объединяет один общий принцип — перцентили должны быть симметричны относительно медианы (50-го перцентиля). При этом европейские таблицы используют 3, 10, 25, 50, 75, 90 и 97-й перцентили; американские — те же, кроме 3-го и 97-го, а за нижнюю и верхнюю границы нормы приняты 5-й и 95-й перцентили. В отличие от

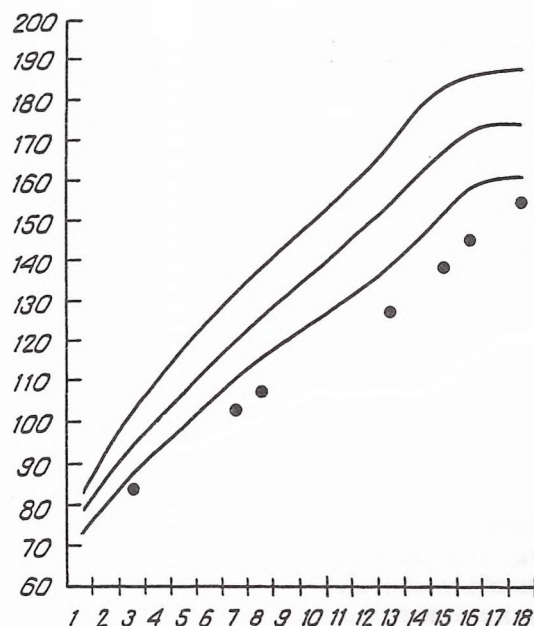


Рис. 2. Ростовая кривая при семейной низкорослости.

этого ВОЗ использует число стандартных отклонений (standard deviation score — SDS): -1, -2, -3, 0, +1, +2, +3 SDS, которые соответствуют перцентилям 0,14, 2,30, 16,00, 50,00, 84,00, 97,70 и 99,86. Эти различия обусловлены подходами к применению таблиц. В то время как в Северной Америке и Европе 94% населения находится между 3-м и 97-м перцентилями, в развивающихся странах, где применяются разработанные ВОЗ таблицы, рост многих детей соответствует значениям ниже 1-го перцентиля. С целью стандартизации в последнее время рекомендовано ориентироваться на -2 SDS, что примерно соответствует 3-му перцентилу, при этом -3 SDS сместить на уровень -2,67 SDS, что соответствует перцентилу 0,40 [19].

Кроме того, ростовые таблицы периодически подвергаются пересмотру. Например, в 2000 г. с целью приведения североамериканских таблиц в соответствие с европейскими в них были дополнительно введены 3-й и 97-й перцентили [43].

На основе общепринятых перцентильных таблиц многие государства разработали собственные стандарты, учитывающие этнические особенности. Так, например, в Саудовской Аравии применялись Гарвардские стандарты, но при популяционном исследовании выяснилось, что медиана роста для детей от 0 до 5 лет статистически значимо выше, чем в используемых стандартах [7].

В России для оценки задержки роста детей используются разработанные в 1976 г. стандарты J. M. Tanner и R. Whitehouse [68] (см. рис. 1, 2).

Для уточнения прогноза роста пациента принято использовать не только перцентильные таблицы, но и показатели целевого и предполагаемого конечного роста.

Целевой рост характеризует "семейный прогноз", он вычисляется в зависимости от роста родителей по формуле [2]

(рост отца + рост матери + 12,5)/2 (см) — для мальчиков;

(рост отца + рост матери - 12,5)/2 (см) — для девочек.

Предполагаемый конечный рост показывает прогнозируемый рост с учетом реальных показателей роста и развития ребенка на момент обследования. Его можно вычислить по таблицам N. Bayley и S. R. Pinneau [11], исходя из данных роста, хронологического и костного возраста на момент обследования.

Сравнение значений целевого и предполагаемого конечного роста позволяет уточнить семейный характер ИН (при их совпадении), а также судить о целесообразности ростоestimлирующей терапии (если предполагаемый конечный рост ниже целевого). Вычисление предполагаемого конечного роста на различных этапах терапии дает возможность также оценивать ростовой эффект.

Конечный рост достигается пациентом после закрытия зон роста. Сравнение предполагаемого конечного роста до начала терапии с конечным ростом, которого достиг пациент, позволяет проводить объективный анализ эффективности ростоestimлирующей терапии.

2. 2. Рентгенологическое обследование. Рентгенография кистей рук для определения костного воз-

раста является обязательным методом обследования пациента с ИН. Для России традиционно проведение рентгенографии одновременно обеих кистей рук, в то время как в других странах рентгенография одной левой кисти считается достаточной. Сторонники российской методики считают необходимым обращать внимание на асимметричность появления точек окостенения в конечностях, в то время как сторонники "западной школы" не учитывают данную особенность.

При выполнении рентгенограммы кисти рука укладывается ладонью вниз на горизонтальную поверхность. При подготовке к исследованию руки пациентов необходимо освобождать от украшений и предметов одежды, которые могут стать причиной артефактов. На снимке должны быть обязательно отображены все пальцы, запястье и дистальная часть костей предплечья. Радиографическая плотность снимка должна позволять визуализацию трабекул и мягких тканей конечности. Оценка рентгенограммы необходимо проводить с учетом структуры, плотности, диаметра и изогнутости костей для исключения костно-суставных дисплазий верхней конечности.

Вычисление костного возраста может проводиться по одной из традиционных методик, каждая из которых имеет свои преимущества и недостатки. Наиболее распространенным в нашей стране является метод определения костного возраста, предложенный в 1987 г. М. А. Жуковским и А. И. Бухманом [3]. Преимуществами данного метода являются его доступность, простота применения и легкость запоминания критериев, а недостатком — размытость оценки костного возраста. И преимущества, и недостатки данного метода обусловлены тем, что он основан на возрасте появления новых точек окостенения, и костный возраст представлен в виде интервалов между наиболее ранним и наиболее поздним сроком появления данной точки.

Наибольшее распространение в мире получил метод оценки костного возраста по рентгенологическому атласу W. W. Greulich и S. I. Pyle [25]. Вычисление костного возраста проводится путем сравнения конкретной рентгенограммы с возрастными эталонами в зависимости от пола. Данная методика проста в применении, но требует наличия атласа. Кроме того, она неприменима для описания рентгенограмм с неправильным порядком окостенения. В таких случаях необходимо воспользоваться более трудоемкой методикой этих же авторов [25] либо предложенной J. M. Tanner и R. Whitehouse [69]. Каждой точке окостенения в зависимости от размера и формы присваивается определенное количество баллов, костный возраст вычисляется по общей сумме в зависимости от пола пациента. Эти методы позволяют определить костный возраст с точностью до месяца [25] либо до десятих года [69], но требуют наличия специального рентгенологического атласа и значительного времени для расчетов.

Рентгенография турецкого седла у пациентов с задержкой роста является рутинным исследованием, направленным на исключение грубой патологии. Известно, что у здоровых низкорослых детей размер турецкого седла относительно нормативов

хронологического возраста значительно меньше, чем у детей с нормальным ростом, но при этом соответствует росту. У детей с дефицитом гормона роста (ГР) также отмечается статистически значимое уменьшение размеров турецкого седла относительно хронологического возраста, но это уменьшение размеров сохраняется и при сравнении со стандартами относительно роста [71]. К сожалению, данные измерения имеют лишь теоретическое значение.

Было неоднократно продемонстрировано, что объем гипофиза у детей с гипопитуитаризмом статистически значимо меньше, чем у детей с нормальной соматотропной функцией. Несмотря на это, при проведении томографии головного мозга у детей с ИН может быть выявлена гипоплазия аденогипофиза. По данным некоторых исследователей, ее частота среди детей с ИН может достигать 20–33% [52, 73].

Таким образом, стоит подчеркнуть, что у некоторых пациентов с ИН, несмотря на сохранную гормональную секрецию, при рентгенографии могут иногда выявляться уменьшенные размеры турецкого седла, а по результатам томографии — гипоплазия аденогипофиза.

2. 3. Гормональные исследования. Стимулированная секреция ГР при ИН абсолютно нормальна, что подтверждается высоким пиком уровня ГР при проведении стандартных провокационных тестов, однако возможно нарушение спонтанной секреции. Корреляция антропометрических показателей с уровнем стимулированной секреции отсутствует, а зависимость от спонтанной ночной секреции остается спорной [4]. Кроме того, описаны случаи парциальной нечувствительности к ГР [18]. Интересным является также изучение уровня ростовых факторов у детей с ИН, так как пациенты со сниженными значениями инсулиноподобного ростового фактора 1 (ИРФ-1) и ИРФ-связывающего белка 3 являются кандидатами для исследования патологических изменений гена рецептора ГР [23, 64].

2. 4. Молекулярно-генетические исследования. Генетические причины ИН остаются малоизученными, так как ИН представляет собой гетерогенную группу состояний, ассоциированных с различными генами, вовлеченными в процесс роста и внутриутробного развития, возможно, участвующими на разных уровнях в регуляции оси ГР/ИРФ-1. Предполагается, что ИН включает большое число заболеваний и синдромов, не диагностируемых из-за стертости симптоматики. Вероятно, дальнейшее совершенствование методов диагностики позволит уменьшить эту группу. Наиболее перспективными с этой точки зрения являются, например, дисомия 7-й отцовской хромосомы, встречающаяся при низкорослости в рамках синдрома Сильвера—Раселла, мутации гена рецептора фактора роста фибробластов 3, патология которого является причиной развития гипо- и ахондроплазии и др. [40]. К настоящему моменту доказано, что патология по крайней мере двух генов (*SHOX* и рецептора ГР) может являться причиной ИН.

Ген *SHOX* (Short stature Homeobox containing gene — ген низкорослости, содержащий гомеобокс) является причиной 1–2% случаев ИН [53, 59]. Его

патология может приводить также к развитию таких состояний, ассоциированных с низкорослостью, как синдром Шерешевского—Тернера и дисхондростеоз Лери—Вейля. Первое описание мутации гена *SHOX* у пациента с ИН совпало с идентификацией и описанием самого гена [57].

Предположения о существовании гена, влияющего на линейный рост человека, локализованного на коротком плече половых хромосом, высказывались на протяжении многих лет. Они возникли после описания и анализа ряда случаев ИН у детей с делециями короткого плеча X- и Y-хромосом [28]. Предполагаемый ген, влияющий на рост, был отнесен к псевдоаутосомному региону. Особенностью этого участка половых хромосом является его участие в кроссинговере, а следовательно, аутосомный тип наследования. Механизм действия гена *SHOX* неизвестен. Предполагается, что он принимает участие в регуляции транскрипции на ранних стадиях эмбриогенеза, приводя к задержке роста уже внутриутробно [58].

Учитывая широкую вариабельность проявлений патологии гена *SHOX* — от тяжелой задержки роста, ассоциированной с выраженными костными дисплазиями, при дисхондростеозе Лери—Вейля до абсолютно здоровых пациентов с ИН, в последнее время исследования направлены на поиск корреляции отдельных мутаций с конкретными клиническими проявлениями.

Ген рецептора ГР кодирует трансмембранный рецептор ГР. Биологически активная молекула ГР связывается с рецептором, что приводит к повышению секреции ИРФ-1, связыванию его с рецептором, митотической активности клетки, ее анаболическому ответу, а в итоге — к стимуляции роста и дифференцировки клетки.

Патология рецептора ГР является причиной развития синдрома Ларона [24], однако публикации последних лет показали, что пациенты не всегда обладают классическим фенотипом данного синдрома. К настоящему времени описаны случаи выявления патологии данного гена при ИН [23, 64] и при аутосомно-доминантной семейной низкорослости [8]. Наиболее перспективным считается поиск мутаций данного гена у низкорослых пациентов с нормальной соматотропной функцией и сниженными значениями ростовых факторов.

Гетерогенность ИН требует более внимательно-го подхода к задержке роста, особенно в семейных случаях. Плохой ростовой прогноз при описанной патологии доказывает целесообразность разработки методов ростостимулирующей терапии. Предполагается, что изучение патогенеза различных синдромов, скрывающихся под маской ИН, позволит в перспективе вести поиск новых методов лечения.

3. Ростостимулирующая терапия при ИН

Ростостимулирующая терапия ИН находится в стадии разработки. Сложность подхода обусловлена тем, что идеальный метод лечения должен не только увеличивать скорость роста ребенка во время лечения, но и не ускорять прогрессирование костного возраста. Результатом подобной терапии

должно быть значительное увеличение конечного роста пациента при отсутствии опасных для жизни побочных эффектов и относительной дешевизне лечения.

3. 1. Анаболические стероидные препараты. Анаболические стероидные препараты, обладающие выраженным ростостимулирующим эффектом, известны на протяжении нескольких десятилетий.

Основные клинические исследования анаболических стероидов в качестве ростостимулирующей терапии были связаны в 1970—1980-е годы с синтезом препаратов нового поколения, в частности оксандролона. В отличие от ранее известных препаратов эти вещества в процессе метаболизма избегали ароматизации, в результате чего предполагалось, что они не оказывают влияния на закрытие зон роста. Кроме того, они обладали меньшей андрогенной активностью [42].

Во всех работах было отмечено увеличение скорости роста в течение первых месяцев терапии, но параллельно с этим некоторыми исследователями было выявлено ускорение костного возраста, и поэтому значимых изменений SDS роста при оценке по костному возрасту выявлено не было [65]. Терапия в течение одного года не влияла на пубертатный ростовой скачок, скорость прогрессирования полового развития и конечный рост пациентов с ИН [10, 35]. Кроме того, при начале терапии в препубертатном возрасте и продолжении во время пубертата различий в скорости роста и костном возрасте по сравнению с контрольной группой обнаружено не было [49]. Было неоднократно показано, что стероидные препараты не влияли на характер секреции ГР [17].

При длительном применении анаболических стероидов было описано транзиторное подавление гонадотропинов и тестостерона [20, 32], у мальчиков отмечено временное замедление темпов увеличения объема тестикул [70]. Выявлено также атерогенное влияние терапии на липиды крови [27, 48]. При передозировках отмечалось иммуносупрессивное [51] и гепатотоксическое действие [74].

Среди побочных эффектов, описанных к настоящему моменту, особого внимания заслуживает один случай индукции раннего пубертата у 9-летнего мальчика, получавшего терапию с 6 лет в течение 22 мес. Результатом терапии явилось двукратное ускорение прогрессирования костного возраста, сохранявшееся даже после отмены препарата [21].

Следует отметить, что описания тяжелых побочных реакций на анаболические стероиды единичны и, как правило, связаны с намеренной передозировкой препаратами. Кроме этого, большинство упомянутых нежелательных реакций были обратимы и купировались самостоятельно после отмены препарата. Таким образом, многолетний опыт применения анаболических стероидов свидетельствует об относительной безопасности их назначения в стандартных дозах. Но, несмотря на увеличение скорости роста на фоне приема препаратов, значительное влияние подобной терапии на конечный рост не доказано.

3. 2. Гормон роста. Терапия генно-инженерным рекомбинантным ГР человека показала свою высо-

кую эффективность при задержке роста, обусловленной соматотропной недостаточностью. Наличия с середины 1980-х годов проводились работы по исследованию эффективности применения ГР при выраженных формах задержки роста с сохраненной соматотропной функцией, относящихся к группе ИН [56].

Влияние терапии ГР на скорость роста бесспорно. Общеизвестно, что терапия ГР увеличивает скорость роста в первые годы терапии [26, 30], причем в 1-й год больше, чем во 2-й, а во 2-й больше, чем в 3-й [44].

Кроме того, индивидуальный ответ на терапию ГР весьма вариабелен. Для стандартизации ростовых показателей ведется разработка моделей, позволяющих предсказывать ожидаемый ростовой скачок. Для этого требуется использование большого числа анамнестических и антропометрических показателей, таких как масса и длина тела при рождении, рост родителей, возраст и рост пациента, уровни ГР и ростовых факторов и др. Среди биохимических показателей наилучшим предиктором эффективности терапии является уровень ИРФ-1 в первые месяцы лечения [38]. Применение таких показателей, как спонтанная ночная секреция ГР и пик стимулированной секреции, спорно [63, 72].

Влияние терапии ГР на ускорение прогрессирования костного возраста также необходимо учитывать для ростового прогноза. По результатам нескольких исследований терапия ГР способствовала подобному ускорению, что в итоге приводило к более ранним срокам наступления полового развития [39, 41, 67]. Известно, что ранний пубертат может приводить к снижению конечного роста, что наглядно продемонстрировано на примере детей с преждевременным половым развитием. В противоположность этому мальчики с поздней инициацией полового развития при гипогонадизме вырастают относительно высокими [14]. Однако существуют также работы, опровергающие влияние терапии ГР на ускорение костного возраста. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании, в котором принимали участие только девочки, было показано отсутствие влияния терапии ГР на прогрессию костного возраста и сроки наступления полового развития [47]. Возможно, противоречивость результатов исследований обусловлена различиями в дозе ГР. Так, в одной из последних работ, показавших наряду с увеличением скорости роста ускорение костного возраста, изучалось влияние высоких доз ГР, в 2—3 раза превышающих общепринятые [39].

Влияние терапии ГР на конечный рост неоднозначно. Большинство работ, проведенных до 1997 г., демонстрировали незначительное увеличение конечного роста — на 3—5 см [12, 26, 29, 46, 60, 77, 79]. В более поздних исследованиях было отмечено более выраженное изменение — на 7 см [15, 31, 47]. Для подобной вариабельности результатов терапии существует несколько причин.

Во-первых, ИН является гетерогенной группой, включающей пациентов с семейной низкорослостью, отставание роста у которых соответствует семейному целевому росту, а также детей с другими

формами и причинами низкорослости. Время наступления и скорость прогрессирования полового развития у этих детей могут отличаться, поэтому соотношение целевого и предполагаемого конечного роста в этих группах различно.

Во-вторых, в работах исследовалось влияние различных доз ГР, а зависимость ростового эффекта от дозы ГР считается доказанной [76]. Кроме того, исследования значительно различались по срокам терапии ГР. В большинстве работ изучалось влияние терапии, начатой в допубертатном возрасте, однако существуют исследования, не принимавшие во внимание стадии пубертата [79] либо намеренно изучавшие конечный рост как результат терапии ГР в процессе полового развития [55].

В-третьих, большинство ранних исследований были нерандомизированными и неконтролируемыми [12, 26, 29, 46, 60, 75, 79]. В более поздних работах в качестве "исторического контроля" использовались результаты наблюдения пациентов за предыдущие годы [15, 31, 47]. Однако в проведении подобных сравнений невозможно избежать влияния посторонних факторов, так как скорость роста детей может отличаться в зависимости от года рождения и факторов, повлиявших на выбор терапии.

В-четвертых, в большинстве публикаций учитываются не все пациенты, принимавшие участие в исследовании, а лишь те, кто достиг конечного роста. При этом не анализируются причины "отсева" пациентов.

Выбор дозы ГР при терапии ИН является одним из ключевых вопросов. В проанализированных опубликованных исследованиях изучалось влияние различных доз. В исследовании, где отмечено наибольшее изменение конечного роста у детей с ИН на фоне терапии ГР, была показана прямая зависимость прибавки конечного роста от увеличения дозы. В работе, продемонстрировавшей такую зависимость, сравнивались пациенты, получавшие 14 МЕ (4,6 мг)/м², 18 МЕ (6 мг)/м² и 27 МЕ (9 мг)/м² в неделю. Ростовой ответ детей в препубертатном возрасте на дозу 27 МЕ/м² в неделю был значительно лучше (6,9 см), чем при других режимах терапии (2,8 см) [76].

Учитывая этот опыт, стоит отдать предпочтение более высоким дозам ГР. Однако в другом рандомизированном контролируемом исследовании было показано, что в ответ на терапию ГР в очень высокой дозе — 6,0 МЕ (2,0 мг)/м² в сутки, что соответствует 42,0 МЕ (14 мг)/м² в неделю, ускорялось прогрессирование костного возраста. И как следствие этого пациенты, получавшие лечение ГР, вступили в пубертат в значительно более ранние сроки по сравнению с группой контроля [39]. Ради справедливости стоит отметить, что пациенты, наблюдавшиеся в данном исследовании, пока не достигли конечного роста, поэтому выводы об отсутствии положительного влияния очень высоких доз ГР на конечный рост детей с ИН делать преждевременно.

Длительность терапии ГР при ИН также оказывает значительное влияние на результат. Терапия ГР обычно начинается до начала полового развития и продолжается до достижения пациентом ко-

нечного роста. Существуют работы, подтверждающие наибольшую эффективность терапии ГР до пубертата [36, 45], строгую корреляцию между ростом в момент наступления полового развития и конечным ростом [13, 62].

Влияние терапии ГР в период пубертата на конечный рост не считается доказанным. К сожалению, этому вопросу уделяется незаслуженно мало внимания. В большинстве работ, анализировавших влияние ГР на пубертатный ростовой скачок, терапия начиналась в допубертатном возрасте, а следовательно, ее влияние к моменту наступления полового развития нивелировалось. В таких исследованиях пубертатный ростовой скачок у пациентов на терапии ГР не отличался от группы контроля [61]. В одной из работ, изучавших влияние комбинированной терапии ГР и аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона, в качестве группы контроля рассматривались девочки, получавшие монотерапию ГР с момента вступления в пубертат. Терапия продолжалась до достижения ими конечного роста. В результате у девочек, получавших монотерапию ГР, было отмечено увеличение конечного роста на 4–6 см по сравнению с предполагаемым [55]. Однако недостатком данного примера является отсутствие сравнения с группой аналогичных пациентов без терапии.

Принимая во внимание все приведенные выше результаты исследований, а также высокую стоимость лечения, необходимо ответить на вопрос: как долго должно продолжаться лечение пациентов и возможна ли отмена терапии ГР до достижения конечного роста? К сожалению, после отмены ежедневной терапии ГР у пациентов с ИН отмечается выраженное падение скорости роста до показателей, более низких, чем до начала терапии [6, 16, 44]. Такое снижение скорости роста зависит от длительности предшествовавшей терапии и не зависит от дозы. Например, после прекращения терапии, длившейся около 30 мес, снижение скорости отмечалось на протяжении 18 мес [44].

Интересно, что подобное снижение скорости роста никак не связано с подавлением секреции ГР. Как во время увеличения скорости роста на фоне терапии, так и при ее снижении при прекращении терапии уровни ГР и ростовых факторов остаются в пределах нормы [44]. Более того, ритм секреции ГР сохраняется даже при длительной терапии [78]. Вероятно, толерантность может развиваться в органах-мишенях в ответ на нефизиологический фармакокинетический профиль ГР в крови.

Для преодоления синдрома отмены ГР в одной из клинических работ был предложен альтернативный режим приема ГР — через день, так как при таком режиме физиологическая секреция сохраняется, что, вероятно, должно помочь избежать последующего снижения скорости роста. В рандомизированном исследовании было показано, что на протяжении 2 лет скорость роста при назначении терапии ГР с ежедневным режимом введения не отличалась от таковой при введении ГР через день в той же недельной дозе. При отмене терапии отмечалось выраженное снижение скорости роста в обеих группах, причем в группе с альтернативным режимом введения она снизилась до исходных зна-

чений, а при традиционном режиме — значительно ниже. Нормализация скорости роста в этой группе была отмечена лишь к концу 2-го года после прекращения терапии. Как результат этого, средняя скорость роста за 4 года была статистически значимо выше в группе с введением ГР через день, что отразилось на увеличении предполагаемого конечного роста [44].

Данное исследование с альтернативным режимом введения ГР является уникальным и пока не было воспроизведено другими исследователями. Кроме того, у пациентов, принимавших участие в этой работе, еще открыты зоны роста, поэтому анализ влияния подобного режима терапии на конечный рост пока невозможен.

Современные взгляды на терапию ГР при ИН, как было продемонстрировано, весьма противоречивы. Это обусловлено незначительным мировым опытом применения ГР у детей с этой патологией. Рандомизированные исследования, позволяющие объективно оценить эффективность подобной терапии при ИН, крайне малочисленны. Так как исследования проводились преимущественно в последние годы, не все пациенты, принимавшие в них участие, достигли конечного роста, а следовательно, выводы являются предварительными. Несмотря на это, стоит отметить формирование нескольких тенденций применения ГР у детей с ИН.

Во-первых, большинство авторов считают необходимым начало терапии ГР до наступления полового развития. При необходимости назначения ростостимулирующей терапии в период пубертата перспективным считается применение ГР в сочетании с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона [37, 55, 77].

Во-вторых, в последние годы наиболее широко применяются высокие дозы ГР. Однако вопрос об ускорении прогрессирования костного возраста на фоне применения очень высоких доз ГР требует дальнейшего изучения.

В-третьих, учитывая резкое снижение скорости роста после отмены терапии ГР, большинство авторов рекомендуют продолжение терапии до достижения пациентами конечного роста. Существующие на настоящий момент попытки удешевления терапии ГР путем разработки новых альтернативных режимов введения требуют дальнейшего изучения.

В данном обзоре продемонстрирована широкая вариабельность результатов опубликованных исследований и предпринята попытка проанализировать причины, повлиявшие на результаты ростостимулирующей терапии. Однако показатели эффективности применения ГР у конкретных пациентов могут различаться в еще большей степени, что требует индивидуального подхода к каждому случаю назначения препаратов ГР пациентам с ИН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волеводз Н. Н. Состояние соматотропной функции гипофиза у детей с гипопитарным нанизмом и идиопатической низкорослостью: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1996.
2. Дедов И. И., Тольпаков А. Н., Петеркова В. А. Соматотропная недостаточность. — М., 1998.
3. Жуковский М. А. Детская эндокринология: Руководство для врачей. — М., 1995.
4. Солтаханов Э. М. Семейная низкорослость: патогенез, оптимизация методов диагностики и лечения: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1996.
5. Фофанова О. В. Клинический полиморфизм и молекулярно-генетическая гетерогенность соматотропной недостаточности у детей: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2001.
6. Ackland F. M., Jones J., Buckler J. M. // Acta Paediatr. Scand. — 1990. — Suppl. 366. — P. 32–37.
7. Al-Mazrou Y., al-Amood M. M., Khoja T. et al. // J. Trop. Pediatr. — 2000. — Vol. 46, N 4. — P. 212–218.
8. Ayling R. M., Ross R., Towner P. et al. // Nat. Genet. — 1997. — Vol. 16. — P. 13–14.
9. Basic and Clinical Endocrinology / Eds F. S. Greenspan, G. J. Stewler. — 5-th Ed. — Stanford, 1997.
10. Bassi F., Neri A. S., Gheri R. G. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1993. — Vol. 16, N 2. — P. 133–137.
11. Bayley N., Pinneau S. R. // J. Pediatr. — 1952. — Vol. 40. — P. 432–441.
12. Bierich J. R., Nolte K., Drews K., Brugmann G. // Acta Endocrinol. (Copenh.). — 1992. — Vol. 127. — P. 392–396.
13. Bourguignon J. P., Vandeweghe M., Vanderschueren-Lodeweyckx M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1986. — Vol. 63. — P. 376–382.
14. Bourguignon J. P. // Endocr. Rev. — 1988. — Vol. 9. — P. 467–488.
15. Buchlis J. G., Irizarry L., Crotzer B. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 1075–1079.
16. Chanoine J. P., Vanderschueren-Lodeweyckx M., Maes M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 73. — P. 1269–1275.
17. Clayton P. E., Shalet S. M., Price D. A. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1988. — Vol. 29, N 2. — P. 123–130.
18. Clayton P. E., Freeth J. S., Normann M. R. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1999. — Vol. 50. — P. 275–283.
19. Cole T. J. // Br. Med. J. — 1994. — Vol. 308. — P. 641–642.
20. Crowne E. C., Wallace W. H., Moore C. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1997. — Vol. 46, N 2. — P. 209–216.
21. Doeker B., Muller-Michaels J., Andler W. // Horm. Res. — 1998. — Vol. 50, N 1. — P. 46–48.
22. Downie A. B., Mulligan J., Stratford R. J. et al. // Br. Med. J. — 1997. — Vol. 314, N 7074. — P. 97–100.
23. Goddard A. D., Covello R., Luoh S. M. et al. // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333. — P. 1093–1098.
24. Godowski P. J., Leung D. W., Meacham L. R. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1989. — Vol. 86. — P. 8083–8087.
25. Greulich W. W., Pyle S. I. Radiographic Atlas of Skeleton Development of the Hand and the Wrist. — 2-nd Ed. — Stanford, 1979.
26. Guyda H. J. // Clin. Pediatr. Endocrinol. — 1996. — Vol. 5. — Suppl. 7. — P. 11–18.
27. Hara T., Miller J. P., Gotto A. M. Jr. et al. // Artery. — 1981. — Vol. 9, N 5. — P. 328–341.
28. Henke A., Wapenaar M., van Ommen G.-J. et al. // Am. J. Hum. Genet. — 1991. — Vol. 49. — P. 811–819.
29. Hindmarsh P. C., Brook C. G. // Lancet. — 1996. — Vol. 348. — P. 13–16.
30. Hintz R. L. // Horm. Res. — 1996. — Vol. 46. — P. 208–214.
31. Hintz R. L., Attie K. M., Baptista J. et al. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340. — P. 502–507.
32. Hopwood N. J., Kelch R. P., Zipf W. B. et al. // J. Pediatr. — 1979. — Vol. 94, N 4. — P. 657–662.
33. Horner J. M., Thorsson A. V., Hintz R. L. // Pediatrics. — 1978. — Vol. 62, N 4. — P. 529–534.
34. Ibrahim M. M., Wall S., Persson L. A. // Southeast Asian J. Trop. Med. Publ. Hlth. — 1998. — Vol. 18, N 2. — P. 145–154.
35. Joss E. E., Schmidt H. A., Zuppinger K. A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1989. — Vol. 69, N 6. — P. 1109–1115.
36. Kamp G. A., Wit J. M. // Horm. Res. — 1998. — Vol. 49. — Suppl. 2. — P. 67–72.
37. Kamp G. A., Mul D., Waelkens J. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 7. — P. 2969–2975.
38. Kamp G. A., Zwinderman A. H., Van Doorn J. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2002. — Vol. 57, N 3. — P. 315–325.
39. Kamp G. A., Waelkens J. J., de Muinck Keizer-Schrama S. M. et al. // Arch. Dis. Childh. — 2002. — Vol. 87. — P. 215–220.

40. Kant S. G., Wit J. M., Breuning M. H. // *Horm. Res.* — 2003. — Vol. 60, N 4. — P. 157–165.
41. Kawai M., Momoi T., Yorifuji T. et al. // *J. Pediatr.* — 1997. — Vol. 130. — P. 205–209.
42. Kelley V. C., Ruvacaba R. H. // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 1982. — Vol. 11, N 1. — P. 25–39.
43. Kuczmarski R. J., Ogden C. L., Grummer-Strawn L. M. et al. // *Adv. Data.* — 2000. — Vol. 8, N 314. — P. 1–27.
44. Lampit M., Hochberg Z. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87, N 8. — P. 3573–3577.
45. Lesage C., Walker J., Landier F. et al. // *J. Pediatr.* — 1991. — Vol. 119. — P. 29–34.
46. Loche S., Cambiaso P., Setzu S. et al. // *J. Pediatr.* — 1994. — Vol. 125. — P. 196–200.
47. McCaughey E. S., Mulligan J., Voss L. D. et al. // *Lancet.* — 1998. — Vol. 351. — P. 940–944.
48. Malmendier C. L., van den Bergen C. J., Emplitt G. et al. // *J. Clin. Pharmacol.* — 1978. — Vol. 18, N 1. — P. 42–53.
49. Marti-Henneberg C., Niiranen A. K., Rappaport R. // *J. Pediatr.* — 1975. — Vol. 86, N 5. — P. 783–788.
50. Marttila P., Stene M. // *Esoterix Endocrinology.* — 2001. — P. 1–10.
51. Mendenhall C. L., Grossman C. J., Roselle G. A. et al. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 1990. — Vol. 37, N 1. — P. 71–76.
52. Nagel B. H. P., Palmbach M., Petersen D. et al. // *Eur. J. Pediatr.* — 1997. — Vol. 156. — P. 758–763.
53. Ogata T. // *Growth Horm. IGF Res.* — 1999. — Vol. 9. — Suppl. B. — P. 53–57 (Discussion P. 57–58).
54. Parker D. R., Lapane T. M., Lasater T. M. et al. // *Int. J. Epidemiol.* — 1998. — Vol. 27, N 6. — P. 970–975.
55. Pasquino A. M., Pucarelli L., Roggini M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85, N 2. — P. 619–622.
56. Ranke M. B. // *Horm. Res.* — 1996. — Vol. 45. — Suppl. 2. — P. 64–66.
57. Rao E., Weiss B., Fukami M. et al. // *Hum. Genet.* — 1997. — Vol. 100. — P. 236–239.
58. Rao E., Blanshke R. J., Maschini A. et al. // *Hum. Mol. Genet.* — 2001. — Vol. 15, N 26. — P. 3083–3091.
59. Rappold G. A., Fukami M., Niesler B. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87. — P. 1384–1388.
60. Rekers-Mombarg L. T., Massa G. G., Wit J. M. // *Lancet.* — 1996. — Vol. 348. — P. 681.
61. Rekers-Mombarg L. T., Kamp G. A., Massa G. G. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84. — P. 611–622.
62. Rikken B., Massa G. G., Wit J. M. // *Horm. Res.* — 1995. — Vol. 43. — P. 135–137.
63. Rogol A. D., Blethen S. L., Sy J. P. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxford).* — 2003. — Vol. 58, N 2. — P. 229–237.
64. Sanchez J. E., Perera E., Baumbach L. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83. — P. 4079–4083.
65. Stanhope R., Brook C. G. // *Arch. Dis. Childh.* — 1985. — Vol. 60, N 4. — P. 379–381.
66. Stanhope R., Preece M. A., Grant D. B. et al. // *Acta Paediatr. Scand.* — 1988. — Suppl. 347. — P. 30–37.
67. Stanhope R., Albanese A., Hindmarsh P. et al. // *Horm. Res.* — 1992. — Vol. 38. — Suppl. 1. — P. 9–13.
68. Tanner J. M., Whitehouse R. // *Arch. Dis. Childh.* — 1976. — Vol. 51. — P. 170–179.
69. Tanner J. M., Whitehouse R. H., Cameron N. et al. // *Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height.* — 2nd Ed. — London, 1985.
70. Thompson C. G., Cummings C. E., Ruvalcaba R. H. // *Andrologia.* — 1991. — Vol. 23, N 2. — P. 163–165.
71. Underwood L. E., Van Wyk J. J. // *Williams Textbook of Endocrinology* / Eds J. D. Wilson, D. W. Foster. — 8th Ed. — Philadelphia, 1992. — P. 1079–1138.
72. Van den Broeck J., Arends N., Hokken-Koelega A. // *Horm. Res.* — 2000. — Vol. 53, N 6. — P. 267–273.
73. Vanelli S., Avataneo T., Benso L. et al. // *Acta Paediatr. Scand.* — 1993. — Vol. 82. — P. 155–161.
74. Winwood P. J., Robertson D. A., Wright R. // *Postgrad. Med. J.* — 1990. — Vol. 66, N 780. — P. 860–865.
75. Wit J. M., Boersma B., de Muinck Keizer-Schrama S. M. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxford).* — 1995. — Vol. 42. — P. 365–372.
76. Wit J. M., Rekers-Mombarg L. T. M. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87, N 2. — P. 604–611.
77. Wit J. M., Balen H. V., Kamp G. A. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 151. — Suppl. 1. — P. S41–S45.
78. Wu R. H., St. Louis Y., DiMartino-Nardi J. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1990. — Vol. 70. — P. 1612–1615.
79. Zadik Z., Mira U., Landau H. // *Horm. Res.* — 1992. — Vol. 37. — P. 150–155.

Поступила 30.11.05

◆ РЕЦЕНЗИЯ

© С. А. АБУСУЕВ, 2007

УДК 616.441-02:574.2(049.32)

В. В. Фадеев. **Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита.** — М., 2005. — 240 с.

В издательском доме "Видар" в 2005 г. вышла из печати монография доктора медицинских наук, доцента кафедры эндокринологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова В. В. Фадеева "Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита".

Монография, посвященная одному из важнейших разделов эндокринологии — тиреоидологии, написана на основе собственных материалов автора, накопленных в процессе работы над докторской диссертацией, и во многом отражает личные взгляды автора.

Книга состоит из 8 глав, заключения и приложений.

В 1-й главе рассматриваются общие особенности развития йоддефицитных тиреопатий в регионе легкого йоддефицита. В. В. Фадеев приводит убедительные данные о связи структуры йоддефицитных заболеваний со степенью тяжести йоддефицита. Автор излагает свои взгляды также на связь аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) с йоддефицитом.

2-я глава посвящена "клинической эпидемиологии заболеваний щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита". Следует заметить, что это одна из интереснейших глав монографии; в ней автор дает глубокий анализ собственных материалов, полученных на территории Москвы и Московской области. Известно, что заболевания ЩЖ распространены преимущественно среди женщин. В связи с этим автор уделяет значительное внимание особенностям клинической эпидемиологии заболеваний ЩЖ среди женщин репродуктивного возраста. При этом затрагиваются такие аспекты проблемы, как связь функции ЩЖ с общими закономерностями ее изменений, носительством антител, формированием зоба и узловых образований. Какой бы аспект проблемы не поднимался, автор проводит как бы ревизию существующих установок и приходит к выводам, порою прямо противоположным устоявшимся взглядам. Интересен подраздел этой главы "Патология щитовидной железы и основные соматические заболевания", в котором не только эндокринолог, но и врач общей практики найдет весьма нужные для своей практики сведения. Особую ценность представляет и другой подраздел главы "По данным аутопсийных исследований". Возможно, это единственная за последнее десятилетие публикация, которая основана на таком большом аутопсийном материале (629 аутопсий). С интересом читается также подраздел данной главы "Этиологическая структура узловых зобов по данным цитологического исследования".

В 3-й главе рассматривается проблема тиреотоксикоза. Автор дает глубокий анализ патогенетических механизмов развития болезни Грейвса, многоузлового токсического зоба (функциональной автономии). Только перечень разделов этой главы дает представление о затронутых проблемах: "Антитела к рецеп-