

12. Соколов А. В., Мейстер Я. В. // Клинико-инструментальная диагностика в хирургии. — М., 1996. — С. 203—205.
13. Стручкова Т. Я., Ветшев П. С., Габайдзе Д. И., Банний Д. А. // Ультразвук и функц. диагн. — 2002. — № 2. — С. 291.
14. Трапезников Н. Н., Аксель Е. М., Бармина Н. М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения стран СНГ в 1996 г. — М., 1997. — С. 5—7.
15. Трапезников Н. Н. // Кремлев. мед. — 1999. — № 1. — С. 7—10.
16. Щетинин В. В., Абалмасов В. Г., Ионова Е. А., Тамбовцева Н. М. // Мед. визуализация. — 2006. — № 3. — С. 21.
17. Щетинин В. В., Абалмасова В. Г., Ионова Е. А., Тамбовцева Н. М. // Материалы 1-го съезда врачей ультразвуковой диагностики Уральского федерального округа, посвящ. актуальным проблемам ультразвуковой диагностики в медицине. — Екатеринбург, 2006. — С. 76.
18. Appetecchia M., Solivetti F. // Horm. Res. — 2006. — Vol. 66, N 5. — P. 249—256.
19. Bartolotta T., Midiri M., Runza G. et al. // Radiol. Med. (Torino). — 2006. — Vol. 111, N 7. — P. 989—998.
20. Baskin H. // Thyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNA Biopsy / Ed. H. Baskin. — Boston, 2000. — P. 71—86.
21. Bruneton J., Balu-Maestro C., Geoffray A. et al. // J. Ultrasound Med. — 1996. — Vol. 9. — P. 81.
22. Cerbone G., Spiezia S., Colao A. et al. // Horm. Res. — 1999. — Vol. 52, N 1. — P. 19—24.
23. Chan B. K., Dessler T. S., McDougall I. R. et al. // J. Ultrasound Med. — 2003. — Vol. 22. — P. 1083—1090.
24. Giammanco M., Di Gesu G., Massenti M. F. et al. // Minerva Endocrinol. — 2002. — Vol. 27, N 1. — P. 1—10.
25. Gorges R., Eising E. G., Fotesco D. et al. // Eur. J. Ultrasound. — 2003. — Vol. 16, N 3. — P. 191—206.
26. Hegedus L. // Clin. Endocrinol. — 1998. — Vol. 48. — P. 9—10.

Поступила 05.11.08

◆ ДИСКУССИЯ

© Э. П. КАСАТКИНА, 2009
УДК 616-053.6:572.512.11-02-08

Э. П. Касаткина

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ НИЗКОРОСЛОСТЬ: НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА, ТЕРМИНОЛОГИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — доктор мед. наук, проф. Э. П. Касаткина)
ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования

Статья посвящена одной из проблем детской эндокринологии — идиопатической низкорослости. Обсуждаются нозологическая структура и причины идиопатической низкорослости. Представлены рекомендации по обследованию и возможности лечения детей с самыми частыми формами низкорослости, такими как синдром позднего пубертата и семейная низкорослость.

Ключевые слова: идиопатическая низкорослость, семейная низкорослость, синдром позднего пубертата.

E. P. Kasatkina

IDIOPATHIC SHORT STATURE: NOSOLOGICAL ENTITY, TERMINOLOGY, CAPABILITIES OF THERAPY

Department of Child and Adolescent Endocrinology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education

The paper deals with idiopathic short stature, one of the problems of pediatric endocrinology, and discusses the pattern and causes of this condition. Recommendation are given on the examination and treatment of children with the most common forms of short stature, such as late puberty, family short stature.

Key words: idiopathic stature, family short stature, late puberty.

Термин "идиопатическая низкорослость", который официально принят и широко используется в настоящее время, объединяет довольно большую группу (до 80%) пациентов с низким (ниже 3-го перцентиля) ростом неизвестной этиологии. Непременными условиями для диагностики идиопатической низкорослости являются: нормальный уровень в крови гормона роста на фоне стимуляционных тестов, нормальные показатели роста и массы тела при рождении, отсутствие какой-либо эндокринной патологии, синдромальных и тяжелых хронических заболеваний, различных вариантов хондродисплазий. Под термином "идиопатическая низкорослость" объединяются несколько нозологических форм низко-

рослости, нередко значительно различающихся по клиническим проявлениям, ростовому прогнозу и, безусловно, по этиологическим факторам и терапевтической тактике. Все это определяет необходимость скорейшего уточнения нозологической структуры идиопатической низкорослости. Только в этом случае станет возможным провести исследования, которые позволят уточнить причину задержки роста в каждом варианте идиопатической низкорослости и решить вопрос терапевтической тактики с учетом нозологической формы заболевания [1, 5, 7].

В течение последних 10—15 лет, в основном, очень активно обсуждается вопрос лишь о возможности улучшения ростового прогноза детей с идиопатической низкорослостью на фоне лечения препаратами соматотропного гормона (СТГ). Уточняется финальный рост детей в зависимости от сроков начала и длительности терапии, дозы препарата. Задача осложняется тем, что подавляющее большинство таких пациентов в начале лечения препаратами СТГ достаточно активно растут, но вследствие более раннего на фоне терапии старта пубертата и ускоренной дифференцировки скелета в конечном итоге ос-

Для контактов:

Касаткина Эльвира Петровна
Адрес: 123480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28, Тушинская детская городская больница.
Телефон: 8(495) 493-45-04
elvkasatkina@yandex.ru

таются низкорослыми. В связи с этим возникает вопрос о целесообразности подобного лечения, так как в данном случае затраты на лечение явно не оправдываются. Обращает на себя внимание тот факт, что в исследованиях, предпринятых именно с целью решения вопроса о методике лечения СТГ детей с идиопатической низкорослостью, не было соблюдено очень важное, с нашей точки зрения, условие: при формировании групп исследования не учитывалась нозологическая форма идиопатической низкорослости [1, 5, 6]. Без соблюдения этого условия невозможно создать максимально равноценные группы обследуемых и, следовательно, ответить на вопрос о целесообразности и характере лечения СТГ пациентов с различными вариантами низкорослости. Очевидно, что дифференцирование нозологических форм низкорослости, объединенных под понятием идиопатической низкорослости, является в настоящее время чрезвычайно актуальной проблемой [3].

Большая часть детей с идиопатической низкорослостью представлена двумя клинически довольно четко очерченными синдромами: конституциональной задержки роста и пубертата и семейной низкорослостью.

Конституциональная задержка роста и пубертата, или синдром позднего пубертата, — наиболее частая причина задержки роста у детей препубертатного возраста. У мальчиков данный вариант задержки роста встречается (по обращаемости) приблизительно в 10 раз чаще, чем у девочек. Более половины подростков, которых беспокоят отставание в росте и отсутствие вторичных половых признаков, имеют типичные данные анамнеза и симптомы, характерные для синдрома позднего пубертата. Чрезвычайно важным признаком этого синдрома является позднее вступление в пубертат многих членов семьи (родителей, близких родственников — чаще по мужской линии). Отставание в росте начинает обращать на себя внимание лишь в препубертатном периоде. Костный возраст у детей и подростков данной группы отстает, как правило, на 2—4 года. Этот признак уже в детском возрасте дает основание предполагать, что старт пубертата у ребенка будет более поздним, а препубертатный период — длительным. В препубертатном периоде жизни, как известно, темпы роста несколько снижаются. Поздний старт пубертата и длительный период препубертата при данном синдроме и являются причиной временной задержки роста у подростков с синдромом позднего пубертата. На фоне пубертата прибавка в росте у подростков оказывается в пределах нормы и финальный рост мужчины с этим синдромом составляет в среднем 175 см. Вторичные половые признаки, потенция и фертильность у взрослых пациентов в течение всей последующей жизни соответствуют возрасту.

Эти клинические признаки позволяют связать задержку роста в данной группе низкорослых пациентов с конституциональными особенностями функционирования системы гонадостата, т. е. с поздним стартом пубертата. В то же время известны данные об участии СТГ (и/или инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1)) в активации системы гонадостата и, вероятно, старта пубертата, что не позволяет полностью исключить возможность влияния и соматотропной функции на становление пубертата у таких пациентов [3, 4]. Учитывая вышесказанное, следует признать, что термин "синдром позднего пубертата" более соответствует сути данного синдрома.

В настоящее время вопрос о целесообразности лечения таких пациентов очень активно обсуждается. Однако при этом прежде всего возникает вопрос: по какому поводу конкретный ребенок требует лечения. Известно, что взрослые пациенты с синдромом позднего пубертата и без лечения имеют нормальный рост и нормальное функционирование половой системы. Это очень веский аргумент против проведения лечения. Основной аргу-

мент, свидетельствующий, по мнению некоторых специалистов, о необходимости ускорения старта пубертата, — формирование комплекса неполноценности у подростков с выраженной (пусть даже и временной) задержкой роста. В то же время практика показывает, что в полной семье подросток, наблюдая своих здоровых родственников, которые на фоне пубертата имели подобные особенности развития, правильно оценивает свое состояние и не страдает по поводу временной задержки роста. В неполных семьях, если дети не имеют таких примеров и поэтому беспокоятся по поводу задержки роста и старта пубертата, их необходимо проинформировать о благоприятном прогнозе данного состояния. Возможно, некоторым из них потребуется и психологическая помощь.

Вопрос целесообразности ускорения старта пубертата у детей с поздним пубертатом до сих пор остается открытым. В настоящее время с целью ускорения старта пубертата используют половые гормоны. Какие сложности могут возникать при проведении подобного лечения? Бесконтрольное лечение половыми гормонами может быть причиной преждевременного закрытия зон роста и задержки роста. Однако даже при хорошем контроле лечения половыми гормонами возможны неблагоприятные последствия подобного вмешательства. Известно, что становление пубертата — очень сложный и тонкий механизм, который до настоящего времени до конца не изучен. В связи с этим нельзя исключить, что насыщение половыми гормонами в препубертатном периоде может отразиться на функциональном состоянии системы в последующем. Учитывая данные обстоятельства, мы глубоко убеждены в том, что пока не известна этиология отсроченного пубертата, но известен благоприятный прогноз роста и полового развития при данном синдроме без лечения, мы не должны активно стимулировать старт пубертата.

Итак, синдром позднего пубертата — наиболее частая причина задержки роста у подростков (в основном у мальчиков), имеет четкую клиническую симптоматику и характерную семейную особенность в плане позднего пубертата, благоприятный прогноз финального роста и полового развития. Данное обстоятельство позволяет выделить эту нозологическую форму низкорослости в самостоятельный синдром. Это необходимо прежде всего для глубокого изучения причин задержки полового развития у пациентов с синдромом позднего пубертата и решения вопроса о целесообразности их лечения.

Семейная низкорослость — вторая по частоте нозологическая форма, входящая в состав идиопатической низкорослости. По клиническим проявлениям и прогнозу заболевания, в плане сроков вступления в пубертат и финального роста, дети с семейной низкорослостью значительно отличаются от детей с синдромом позднего пубертата. Отставание в росте у них наблюдается с детства, показатели роста в препубертатном периоде несколько ниже, чем у пациентов с синдромом позднего пубертата. Костный возраст при данном варианте низкорослости, как правило, соответствует хронологическому. В связи с этим старт пубертата происходит в нормальные сроки и пациенты остаются низкорослыми в течение всей последующей жизни. Заболевание имеет явно семейный характер: родители ребенка и/или другие близкие родственники имеют рост в пределах 150—160 см. Девочки с данным синдромом обращаются по поводу задержки роста редко.

Значительная распространенность этого варианта низкорослости, неблагоприятный ростовой прогноз, отсутствие данных об этиологии и патогенезе заболевания, а следовательно, и о патогенетической терапии были причиной проведения нами исследования соматотропной функции у пациентов с четкими клиническими и анамnestическими признаками семейной низкорослости [2]. В работах, которые посвящены этому вопросу, как

правило, представлены данные о состоянии соматотропной функции в сборной группе детей с идиопатической низкорослостью, без выделения групп детей с синдромом позднего пубертата и синдромом семейной низкорослости. Поэтому результаты этих исследований малоинформативны, так как этиология и патогенез задержки роста в данных группах детей, без сомнения, различаются. В связи с этим в нашей работе было уделено особое внимание подбору группы детей с безусловными признаками семейной низкорослости:

1) наличие низкорослых родственников с нормальными сроками полового развития;

2) отставание в росте с первых лет жизни и не более чем на 3 стандартных отклонения;

3) соответствие темпов полового развития хронологическому возрасту или вступление в пубертат не позднее 14 лет;

4) отсутствие другой эндокринной, соматической и костной патологии.

На основании этих признаков была сформирована группа из 50 низкорослых детей в возрасте 6—14 лет (34 мальчика и 16 девочек). Исследование соматотропной функции включало изучение спонтанной (ночной) и стимулированной (по двум пробам) секреции СТГ в сыроворотке крови. У 29 из 50 пациентов (случайная выборка) был исследован базальный уровень ИФР-1. При анализе данных об уровне секреции СТГ у пациентов с четко очерченной симптоматикой семейной низкорослости были получены неожиданные результаты.

У большинства пациентов (у 33 (66%) из 50) выявлено парциальное снижение спонтанной и/или стимулированной (на одной из проб) секреции СТГ. У 11 детей со сниженным уровнем секреции СТГ, у которых был исследован ИФР-1, уровень данного тканевого посредника гормона роста оказался также сниженным, что подтверждает наличие соматотропной недостаточности у этой группы пациентов.

У 17 (34%) из 50 детей дефицит секреции СТГ не выявлен. Однако у 9 пациентов этой группы с достаточной секрецией СТГ был обнаружен низкий уровень ИФР-1, а у 3 из них — низкий уровень ИФР-1 сочетался с высоким уровнем секреции гормона роста. Сочетание нормального и, тем более, высокого уровня СТГ с низким содержанием ИФР-1 позволило заподозрить у данной группы пациентов нарушение рецепторной чувствительности к гормону роста.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о наличии у большинства детей с семейной низкорослостью патологии соматотропной функции. У части детей нарушение роста обусловлено парциальным снижением секреции гормона роста по типу нейросекреторной дисфункции, у части — снижением эффектов гормона на периферии. Безусловно, для окончательного решения вопросов этиологии и патогенеза данного варианта низкорослости потребуются проведение многоцентрового исследования с жесткими требованиями к критериям включения пациентов в исследование и адекватным уровнем обследования, позволяющим дифференцировать варианты периферической нечувствительности к гормону роста. Актуальность такого исследования не вызывает сомнения, так как обусловлена востребованностью патогенетически обоснованной терапии для группы детей с достаточно распространенным вариантом низкорослости. В случае подтверждения полученных нами данных о состоянии соматотропной функции при семей-

ной низкорослости потребуются проведение дополнительного исследования с целью решения вопроса о методике лечения подобных детей гормоном роста: сроках начала терапии, ее длительности, дозировки препарата.

Итак, в заключение следует отметить, что гетерогенность идиопатической низкорослости ни у кого не вызывает сомнения. Признано, что наиболее часто в группе пациентов с этим диагнозом встречаются дети с синдромом позднего пубертата и семейной низкорослостью, значительно реже — с другими синдромальными заболеваниями. По клиническим признакам, ростовому прогнозу, этиологии и патогенезу заболевания пациенты с синдромом позднего пубертата и синдромом семейной низкорослости значительно различаются. Это обстоятельство требует выделения детей с данными синдромами из общей группы пациентов с идиопатической низкорослостью и обязательного проведения дифференциальной диагностики между этими вариантами низкорослости, так как подходы к методам обследования и лечения при них различны.

Так, детям с синдромом позднего пубертата, подтвержденным клиническими и анамнестическими данными, по нашему глубокому убеждению, не требуется ни дополнительного обследования, ни лечения. Они нуждаются лишь в наблюдении детским эндокринологом до периода старта пубертата и при необходимости (в случае формирования комплекса неполноценности) — в психологической коррекции.

Детям с синдромом семейной низкорослости, с учетом наших данных о наличии у большинства из них патологии соматотропной функции, напротив, требуется серьезное исследование соматотропной функции гипоталамуса по данным спонтанной секреции СТГ и уровня гормона на фоне двух стимуляционных проб.

При выявлении соматотропной недостаточности (обычно по типу нейросекреторной дисфункции) необходимо проводить лечение гормоном роста. Однако при этом следует помнить о возможности ускоренной дифференцировки костей скелета и, в связи с этим, ускоренного старта пубертата. Учитывая данное обстоятельство, целесообразно начинать лечение в более раннем возрасте и проводить терапию при тщательном контроле костного возраста.

В том случае, когда у пациента с семейной низкорослостью выявлена нормальная секреция СТГ, необходимо исключить (или подтвердить) наличие нарушенной чувствительности тканей к гормону роста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Витебская А. В. // Пробл. эндокринол. — 2007. — № 1. — С. 46—52.
2. Солтаханов Э. М. Семейная низкорослость: патогенез, оптимизация методов диагностики и лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1996.
3. Clayton P. E. // Arch. Dis. Childh. — 2002. — Vol. 87. — P. 219—221.
4. Franks S. // Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 12. — P. 311—340.
5. Kamp G. A., Wallkens J. J. et al. // Arch. Dis. Childh. — 2002. — Vol. 87. — P. 215—219.
6. Leschek E. W., Rose S. R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 7. — P. 3140—3148.
7. Wit J. M., Ranke M. B., Kelnar Cr. J. // Horm. Res. — 2007. — Vol. 68. — Suppl. 2. — P. 1—5.

Поступила 21.11.08