

Э. П. Касаткина

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ НИЗКОРОСЛОСТИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: КЛАССИФИКАЦИЯ, ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ВАРИАНТОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина) Центрального института усовершенствования врачей МЗ РФ, Москва

Задержка роста является частой причиной обращаемости детей к эндокринологу: примерно около 3 % детского населения имеют выраженную задержку роста. При этом дефицит гормона роста (ГР) как причина низкорослости выявляется не более чем у 8,5 %. У остальных детей наиболее часто выявляют конституциональные особенности роста и развития, реже — дефицит других анаболических гормонов, тяжелые соматические заболевания, генетические и хромосомные заболевания.

В последние годы проблема выявления больных с дефицитом ГР как причины задержки роста становится особенно актуальной. Обусловлено это тем обстоятельством, что в качестве заместительной гормональной терапии у данной группы больных используют рекомбинантный человеческий ГР. Препарат дает хороший ростовой эффект. Особенно выражен этот эффект у больных с задержкой роста, обусловленной дефицитом ГР. В связи с этим выявление подобных больных среди детей с нанизмом является очень важным этапом в цепи мероприятий, направленных на нормализацию роста детей. Данное обстоятельство диктует необходимость напомнить педиатрам широкого профиля о гетерогенности нанизма у детей, представить все многообразие форм заболевания, протекающих с задержкой роста, дать ключевые симптомы каждого варианта заболевания, облегчающие диагностику, дифференциальную диагностику нанизма и отбор больных для лечения ГР.

1. Эндокринно-зависимые варианты задержки роста

Наиболее тяжелые нарушения процессов роста наблюдаются при патологии эндокринной системы. Известно, что гормоны непосредственно или перmissивно участвуют в процессах роста. Наиболее выраженный ростовой эффект дает соматотропный гормон (ГР). Он ускоряет синтез аминокислот и включение их в молекулу белка, что осуществляется с помощью соматомединов — инсулиноподобных факторов роста (ИФР). Помимо выраженного ростового эффекта ГР оказывает липолитическое и гликогенолитическое действие, а также стимулирует выделение инсулина поджелудочной железой, т. е. улучшает энергетический обмен.

Тиреоидные гормоны (ТГ) в физиологических количествах дают значительный анаболический эффект. В отличие от ГР эти гормоны в большей степени влияют на дифференцирование (созревание) тканей, прежде всего костной. В то же время ТГ, активно влияя на уровень ГР, ускоряют и линейный рост ребенка.

Инсулин играет важную роль в регуляции процессов роста, так как, с одной стороны, обеспе-

чивает анаболические процессы энергетически, с другой — непосредственно усиливает синтез белка.

Половые гормоны обладают мощным анаболическим действием, ускоряя как линейный рост, так и дифференцировку костей скелета. Однако следует помнить, что ростовой эффект половых гормонов осуществляется лишь в присутствии ГР.

Глюкокортикоиды, усиливая процессы глюконеогенеза, оказывают выраженное катаболическое действие. Отрицательное влияние на процессы роста кортизол в больших дозах оказывает по той причине, что активно тормозит выделение ГР.

Совместное действие вышеперечисленных гормонов обеспечивает нормальные процессы роста и развития. Окончательный рост взрослого человека во многом определяется также сроками начала и продолжительностью пубертатного периода, т. е. сроками окончательного слияния эпифизарных щелей.

Итак, задержка роста и отставание костного возраста являются симптомом многих эндокринных заболеваний, для которых характерен дефицит анаболических или избыток катаболических гормонов.

Церебрально-гипофизарный нанизм (ЦГН) характеризуется выпадением всех тропных гормонов (пангипопитуитаризм). Различают идиопатический и органический варианты заболевания.

При идиопатическом варианте ЦГН признаков органического поражения ЦНС нет, патологический процесс формируется на уровне гипоталамических структур. У мальчиков заболевание встречается в 2—4 раза чаще, чем у девочек.

Клиническая картина заболевания обусловлена дефицитом тропных гормонов и нарушением в силу этого функции эндокринных желез. При этом доминируют симптомы дефицита ГР, т. е. имеет место выраженная пропорциональная задержка роста. При отсутствии лечения рост взрослых больных не превышает 120 см у женщин и 130 см у мужчин. При рождении и в первые месяцы жизни физическое развитие детей с ЦГН не отличается от такового у здоровых детей. Задержка роста становится заметной на 2-м году жизни. Постепенно темпы роста снижаются, и после 4 лет жизни дети прибавляют в год не более 2—3 см. Костный возраст значительно отстает от хронологического.

Помимо задержки роста у детей с дефицитом ГР имеет место склонность к гипогликемическим состояниям (снижены процессы гликогенолиза). Гипогликемия у некоторых детей может быть первым признаком заболевания и нередко выявляется уже в период новорожденности.

Дефицит тиреотропного гормона у больных ЦГН является причиной гипотиреоза, что определяет комплекс характерных симптомов: психическая вя-

лость, сухость кожных покровов, брадикардия, гипотония, запоры, позднее появление и поздняя смена зубов. Выраженный дефицит ТГ еще более ухудшает процессы роста и дифференцировки костей скелета у больных с ЦГН.

Дефицит гонадотропных гормонов (ГТГ) является причиной развития гипогонадизма. У части мальчиков с ЦГН уже при рождении имеются признаки внутритрубного дефицита ГТГ: крипторхизм и микрофаллос. В дальнейшем у всех больных выявляются симптомы тяжелого гипогонадизма: вторичные половые признаки отсутствуют, зоны роста остаются открытыми. Выраженный дефицит половых гормонов и отсутствие вследствие этого пубертатного скачка в росте у подобных детей еще более усугубляет задержку роста.

У большинства больных ЦГН имеют место дефицит АКТГ и гипокортицизм, однако вне стрессовых ситуаций симптомы гипокортицизма у больных, как правило, не выявляются. На фоне терапии тиреоидными и анаболическими препаратами потребность в глюкокортикоидах возрастает и могут выявляться симптомы надпочечниковой недостаточности, чаще — в ответ на стрессовую ситуацию.

При органическом варианте ЦГН может иметь место повреждение гипоталамо-гипофизарной системы вследствие врожденных дефектов (аплазия или гипоплазия, аневризма) или деструктивных повреждений. Однако наиболее часто у таких больных выявляется врожденная опухоль — краниофарингиома. Помимо задержки роста у больных с органическим вариантом ЦГН обращают на себя внимание выраженная неврологическая симптоматика, признаки повышения внутричерепного давления, ограничение полей зрения. По мере прогрессирования процесса и выпадения других тропных гормонов появляются симптомы гипотиреоза, гипокортицизма, гипогонадизма. Характерен для данного варианта заболевания несахарный диабет, иногда транзиторный.

При изолированном дефиците ГР другие тропные гормоны выделяются в нормальных количествах, в связи с чем наблюдается более благоприятное течение заболевания: рост взрослых больных несколько выше (у женщин — 125, у мужчин — 145 см), симптомов гипотиреоза нет, половое созревание наступает обычно на 2—4 года позже, но протекает нормально, больные, как правило, фертильны. Костный возраст отстает от хронологического, но дифференцировка костей скелета нарушается в меньшей степени, чем при ЦГН. По окончании пубертатного периода зоны роста у больных закрываются.

В настоящее время известны еще три варианта изолированного дефицита СТГ: частичный дефицит ГР, селективный дефицит ГР и психологическая карликовость.

Частичный дефицит ГР встречается примерно у 10 % больных с изолированным дефицитом ГР. Этот вариант заболевания характеризуется неполным выпадением ГР и более легким клиническим течением заболевания.

Нейросекреторная дисфункция характеризуется нарушением регуляции синтеза ГР и снижением в силу этого спонтанной секреции ГР. При этом может нарушаться лишь один из регуляторных

механизмов (катехоламинный, серотониновый или допаминовый).

Психологическая карликовость может иметь место у детей из неблагополучных семей. У подобных детей развивается выраженная задержка роста, костного возраста, психического развития, доказано наличие дефицита ГР. При изоляции этих детей из неблагоприятных условий уровень ГР самостоятельно восстанавливается, дети начинают расти, однако отставание интеллектуально-го развития остается на всю жизнь.

Редкий вариант задержки роста — синдром Ларона — обусловлен дефектом рецепторов ГР. Клиническая картина у больных с подобным синдромом идентична клинической картине изолированного дефицита ГР. Однако уровень ГР у больных обычно превышает нормальные показатели. Отсутствие эффекта ГР объясняют снижением уровня соматомединов (прежде всего ИФР1), синтез которых не повышается при введении экзогенного ГР. Описаны семейные случаи заболевания, часто в этих семьях регистрируются кровные браки.

Нельзя исключить возможность развития вариантов задержки роста, обусловленных также нарушением биологической активности ГР.

Ключевым клиническим симптомом дефицита ГР является выраженная пропорциональная задержка роста: темпы роста детей не превышают 4 см в год, отставание в росте превышает 2 сигмальных отклонения, костный возраст значительно отстает от хронологического и отношение костного возраста к хронологическому составляет менее 0,9. Уровень ГР в крови (базальный и стимулированный) у больных данной группы не превышает 15 мЕД/л, чаще он значительно ниже.

Помимо дефицита ГР (или нарушения механизма его действия) выраженная задержка роста у детей может быть обусловлена дефицитом и других анаболических гормонов (тиреоидных, половых, инсулина). Так, для гипотиреоза, гипогонадизма (в подростковом возрасте) и синдрома Мориака (у больных с тяжелым течением сахарного диабета) характерна задержка роста и костного возраста. Выраженная низкорослость как результат преждевременного закрытия зон роста всегда имеет место у больных с преждевременным половым созреванием любой этиологии. Высокий уровень глюкокортикоидов (болезнь Иценко — Кушинга), дающих катаболический эффект, также может быть причиной задержки роста у детей. Диагностика подобных вариантов задержки роста нетрудна, так как на первый план в клинической картине выступают характерные симптомы основного эндокринного заболевания.

Сложность при дифференциальной диагностике этих состояний может возникнуть лишь в том случае, когда у больного с легким вариантом первичного врожденного гипотиреоза имеет место пропорциональная задержка роста и костного возраста (моносимптомный вариант заболевания) и нет других типичных симптомов врожденного гипотиреоза. Особенности гормонального профиля этих заболеваний позволяют без труда установить правильный диагноз. Повышение уровня ТТГ и нормальный на фоне стимуляции уровень ГР (после насыщения ТГ) позволяют исключить у больного дефицит СТГ как причину задержки

роста и установить диагноз первичного гипотиреоза (моносимптомный вариант).

II. Эндокринно-независимые варианты задержки роста

Значительно чаще у больных с задержкой роста признаки нарушения функции эндокринных желез отсутствуют, т. е. у большинства детей задержка роста обусловлена неэндокринными факторами.

Тяжелые соматические заболевания, в результате которых возникают состояния длительной гипоксии (врожденные пороки сердца, анемия, заболевания легких), нарушения всасывания (целиакия, муковисцидоз). Тяжелые метаболические нарушения (хронические заболевания печени и почек), а также **патология костной системы** (хондродистрофия, гарголизм и другие врожденные синдромы) часто сопровождаются выраженной задержкой роста. При данных вариантах нанизма признаки первичного нарушения функции эндокринных желез отсутствуют, костный возраст, как правило, соответствует хронологическому. На первый план выступают симптомы основного заболевания, что позволяет без труда установить причину задержки роста.

Примордиальный нанизм (внутриутробный, первичный). Особенностью данного варианта задержки роста является нарушение процессов роста с периода внутриутробной жизни. Доношенные новорожденные с этой патологией имеют недостаточную длину и массу тела. На всех этапах жизни дети с примордиальным нанизмом значительно отстают от своих сверстников в росте. Однако в отличие от детей с эндокринно-обусловленной задержкой роста костный возраст у этих детей соответствует хронологическому, пубертатный период, как правило, наступает в обычные сроки. Уровень ГР соответствует нормальным показателям. Не вызывает сомнения факт, что группа детей с примордиальным нанизмом гетерогенна. В этой группе объединяются больные по одному главному признаку — нарушение процессов роста с периода внутриутробной жизни: генетические синдромы (Секкеля, Рассела — Сильвера и др.), внутриутробная инфекция (краснуха, сифилис, токсоплазмоз, цитомегалия), «плод алкоголика» и др.

Характерным признаком синдрома Шерешевского — Тернера является выраженная задержка роста. При классическом варианте синдрома (кариотип 45X0) рост больных не превышает 142—145 см, при мозаицизме (45X0/46XX) рост может быть несколько выше.

При рождении дети с этим синдромом имеют нормальные показатели длины и массы тела, задержка роста начинает обращать на себя внимание с 2—3-летнего возраста. С этого времени темпы роста снижаются до 2—3 см в год. Костный возраст, как правило, до 11—12 лет соответствует хронологическому, в дальнейшем из-за выраженного гипогонадизма отстает от хронологического. При классическом варианте заболевания вторичные половые признаки отсутствуют, при мозаицизме — могут быть выражены в разной степени. Большое количество характерных диспластических симптомов, отрицательный или низкий процент полового хроматина подтверждают диагноз.

Синдром Шерешевского — Тернера — наиболее

частая (~20—30 %) причина задержки роста у девочек.

У мальчиков с задержкой роста наиболее часто имеет место конституциональная задержка роста и полового созревания (синдром позднего пубертата) или семейная низкорослость.

Конституциональная задержка роста и полового созревания — синдром позднего пубертата — характеризуется особенностями роста и развития наследственного характера.

Обычно родители и/или ближайшие родственники этих детей имеют те же особенности развития. Так, длина и масса тела при рождении не отличаются от таковых у здоровых детей. Наиболее низкие показатели темпов роста имеют место в первые годы жизни и, следовательно, наиболее выраженная задержка роста наблюдается у детей в возрасте 3—4 лет. С 4—5 лет темпы роста восстанавливаются (5—6 см в год), однако, имея исходно низкий рост, дети остаются в школьном возрасте низкорослыми. Костный возраст несколько (в среднем на 2 года) отстает от хронологического. Этим обстоятельством можно объяснить позднее вступление в пубертат: обычно половое развитие и, следовательно, пубертатный скачок в росте запаздывают у этих детей на 2—4 года. В связи с этим подростки с синдромом позднего пубертата резко отстают в своем развитии от сверстников. Позднее вступление в пубертат в данном случае следует признать благоприятным фактором, так как оно позволяет пациентам с подобными особенностями конституционального развития иметь в конечном итоге нормальный рост. При проведении дифференциальной диагностики вариантов задержки роста у мальчиков следует помнить, что около 80 % подростков с задержкой роста и полового развития имеют эту конституциональную особенность роста и развития.

Семейная низкорослость. Среди родственников детей с подобным вариантом задержки роста всегда имеются низкорослые. При рождении дети имеют нормальные показатели роста и массы тела, но темпы роста после 3—4 лет составляют 2—4 см в год. Принципиальным является то, что костный возраст этих детей обычно соответствует хронологическому и, следовательно, вступление детей в пубертат соответствует нормальным срокам. Данное обстоятельство является причиной низкорослости взрослых пациентов с этими особенностями развития. Нельзя исключить, что причиной семейной низкорослости являются конституциональные особенности синтеза и секреции ГР.

На основании изложенных данных классификация нанизма у детей может быть представлена следующим образом.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАДЕРЖКИ РОСТА У ДЕТЕЙ

1. Эндокринно-зависимые варианты
 - 1.1. Дефицит ГР
 - 1.1.1. ЦГН
 - 1.1.1.1. Идиопатический вариант (пангипопитуитаризм)
 - 1.1.1.2. Органический вариант
 - 1.1.2. Изолированный дефицит ГР
 - 1.1.2.1. Значительный дефицит ГР
 - 1.1.2.2. Частичный дефицит ГР
 - 1.1.2.3. Нейросекреторная дисфункция

- 1.1.2.4. Психологическая карликовость
- 1.1.3. Синдром Ларона
- 1.2. **Дефицит ТГ**
- 1.2.1. Гипотиреоз
- 1.2.2. Моносимптомный вариант врожденного первичного гипотиреоза
- 1.3. **Дефицит инсулина**
- 1.3.1. Синдром Мориака, Нобекура
- 1.4. **Дефицит половых гормонов**
- 1.4.1. Первичный гипогонадизм
- 1.4.2. Вторичный гипогонадизм
- 1.5. **Избыток половых гормонов**
- 1.5.1. Преждевременное половое созревание (после окончания полового созревания)
- 1.6. **Избыток глюкокортикоидов**
- 1.6.1. Болезнь Иценко — Кушинга
- 2. **Эндокринно-независимые варианты**
- 2.1. **Соматогенно-обусловленные**
Врожденные и приобретенные заболевания, сопровождающиеся:
 - 2.1.1. хронической гипоксией
 - 2.1.2. хронической анемией
 - 2.1.3. нарушением процессов всасывания
 - 2.1.4. нарушением функции почек
 - 2.1.5. нарушением функции печени
- 2.2. **Патология костной системы**
- 2.3. **Генетические и хромосомные синдромы**
- 2.3.1. Примордиальный нанизм
- 2.3.2. Синдром Шерешевского — Тернера

3. **Конституциональные особенности физического развития**

- 3.1. Синдром позднего пубертата
- 3.2. Семейная низкорослость

Итак, задержка роста у детей — состояние гетерогенное. Наиболее выраженные формы заболевания обусловлены дефицитом ГР. В прошлом больные с дефицитом ГР были наиболее бесперспективными в плане лечения. В настоящее время ситуация изменилась. Именно эта группа детей на фоне заместительной гормональной терапии рекомбинантным человеческим ГР дает наиболее выраженную прибавку в росте. Более того, известны случаи нормализации роста у больных на фоне длительной заместительной гормональной терапии. В связи с этим дифференциальная диагностика нанизма, выявление детей с дефицитом ГР, т. е. отбор больных для лечения препаратом, является очень актуальной задачей современной клинической эндокринологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васюкова Е. А., Касаткина Э. П. Нарушения роста.— М., 1981.— С. 1—15.
2. Evaluation of growth hormone secretion: Physiology and clinical application. // *Pediatric and Adolescent Endocrinology* Karger, 1983.— Vol. 12 — P. 1—199.
3. *Growth* // *Pediatric Endocrinology* / Ed. F. Lifshitz.— New York, 1985.— P. 1—139.