

Утверждены
на заседании профильной комиссии
в рамках научно-практической конференции
«Эндокринологические аспекты в педиатрии»
Москва, декабрь 2013 г.

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ИДИОПАТИЧЕСКОЙ НИЗКОРОСЛОСТИ У ДЕТЕЙ И
ПОДРОСТКОВ

Оглавление

	Список сокращений	3
	Методология	4
	Определение, классификация	7
	Диагностика	8
	Лечение	19
	Литература	22

Список сокращений

ИН – идиопатическая низкорослость

ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста

МРТ – магнитно-резонансная томография

СТГ – соматотропный гормон

рГР – рекомбинантный гормон роста

ТТГ – тиреотропный гормон

ИРИ – иммунореактивный инсулин

HbA1c – гликированный гемоглобин

SD – стандартное отклонение

SDS – коэффициент стандартного отклонения

1. Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл.1).

Таблица 1: Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Метаанализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например: описание случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры публикуемых мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл.1).

Таблицы доказательств:

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Таблица 2: Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов, Или группа доказательств, включающие результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов. Или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов. Или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4. Или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Консультации и экспертная оценка:

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии в предварительной версии на Конгрессе эндокринологов 20-22 мая 2013 г (г.Москва), на конференциях детских эндокринологов 22-23 июня 2013 г. (Архангельск) и 5-6 сентября 2013 г. (г.Сочи). Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте ЭНЦ, для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе и конференциях, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций будет рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации будут повторно проанализированы членами рабочей группы, с целью оценить, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Сила рекомендаций (A-D) приводится при изложении текста рекомендаций.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Идиопатическая задержка роста [код по МКБ E34.3] – это **низкорослость** с ростом ниже 3-й перцентили для пола и возраста (SDS роста менее -2), при которой исключены известные причины.

Критерии идиопатической низкорослости

- Нормальные длина и вес при рождении
- Отсутствие диспропорционального телосложения
- Отсутствие хронических системных заболеваний (со стороны сердца, почек и др.)
- Отсутствие психоэмоциональных (стрессорных) факторов
- Отсутствие алиментарных факторов
- Отсутствие других эндокринопатий

К настоящему времени в мире накоплено много данных об эффективности и безопасности лечения гормоном роста детей с идиопатической низкорослостью. В 2008 был опубликован международный консенсус по диагностике и тактике ведения идиопатической низкорослости, созданный в результате совместной работы трех научных обществ: Общества по изучению гормона роста, Общества педиатров-эндокринологов им. Лоусона Вилкинса (США) и Европейского общества педиатров-эндокринологов (В).

По современной классификации, принятой Европейским Обществом педиатров-Эндокринологов (ESPE) в 2007 году и одобренной к применению Международным консенсусом 2008 года, выделяют две формы идиопатической низкорослости - семейную и несемейную (С).

После 13-14 лет обе формы подразделяют на низкорослость с задержкой пубертата и без нее. Задержка пубертата ставится: у девочек в 13 лет - при отсутствии увеличения молочных желез; у мальчиков в 14 лет – при объеме яичек меньше 4 мл. Несемейную низкорослость с задержкой пубертата также называют **конституциональной задержкой роста и пубертата**.

Таким образом, **идиопатическая низкорослость** делится на:

а) Семейная низкорослость

- с задержкой пубертата
- без задержки пубертата

б) Несемейная низкорослость

- с задержкой пубертата (конституциональная задержка роста и пубертата)
- без задержки пубертата.

В качестве отличительного критерия используют рост родителей. Для этого рассчитывается целевой (генетический) рост по формуле Tanner:

Рост отца + рост матери $\pm$ 13 см

2

Границы целевого роста $\pm$ 10 см.

При семейной форме ребенок низкорослый по сравнению с общей популяцией, но в то же время остается в пределах целевого роста для семьи. При несемейной форме ребенок низкорослый как для общей популяции, так и для своей семьи.

Семейную низкорослость можно поставить даже при соответствии роста ребенка целевому росту, при наличии других низкорослых родственников (один родитель, бабушки, дедушки). Низкорослыми в данном случае считаются мужчины менее 165см, женщины менее 154 см.

ДИАГНОСТИКА ИДИОПАТИЧЕСКОЙ НИЗКОРОСЛОСТИ

Идиопатическая низкорослость – диагноз исключения. После установления какого-либо конкретного диагноза, диагноз ”идиопатическая низкорослость” более не применяется.

Анамнез

Оценка любого ребенка с низким ростом всегда должна начинаться с тщательного сбора анамнеза (анамнез жизни, семейный анамнез, анамнез заболевания).

При сборе анамнеза необходимо уточнение наличия **внутриутробной задержки роста, хронические системные заболевания и пороки развития** органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, крови, печени, почек, ЖКТ, которые могут быть причинами низкорослости.

Семейный анамнез необходим для классификации. Обязательно строится родословное древо, указывается национальность, наличие близкородственного брака. Рост родителей необходим для вычисления целевого роста.

Кроме того, оценивается их пропорциональность (для исключения костных дисплазий), а также ищется похожий фенотип (например, характерные черты лица при **синдроме Нунан**). Для этого может потребоваться изучение семейных фотографий.

Помимо этого, выясняется время начала пубертата и динамика роста у родителей и родственников (менархе у женщин, появление оволосения, ростовой скачок, пролонгированный рост у мужчин).

Часто при **конституциональной задержке роста** у родителей (как, правило, у мужчин) наблюдается аналогичный вариант развития: низкий рост с 2 лет чуть ниже 3-й

перцентили на протяжении всего детства, позднее (на 2-4 года) начало пубертата и поздний ростовой скачок с достижением нормального конечного роста.

Антропометрия

Важным моментом в процессе диагностики является сравнение роста ребенка с возрастными нормами с вычислением антропометрических параметров (SDS роста, скорость роста, SDS скорости роста) и обязательным построением кривых роста. Применение перцентильных кривых необходимо не только при диагностике, но особенно важно в процессе наблюдения (для выбора тактики ведения) и лечения (оценки эффективности терапии) таких детей. Перцентильные нормативы роста и веса в зависимости от пола и возраста представлены на рис 1-4.

SDS (Standard Deviation Score) - коэффициент стандартного отклонения - интегральный показатель, применяемый для оценки соответствия индивидуального роста ребенка референсным для соответствующего возраста и пола данным. SDS показывает, сколько стандартных (сигмальных) отклонений составляет разница между средним арифметическим и измеренным значением.

Расчет SDS производится по формуле:

$$\text{SDS}_{\text{роста}} = (x - X)/SD,$$

где x – рост ребенка, X – средний рост для данного хронологического возраста и пола, SD – стандартное отклонение роста для данного хронологического возраста и пола

SDS = -2 соответствует 3-ей перцентили,
SDS = 0 соответствует 50-ой перцентили,
SDS = +2 соответствует 97-ей перцентили

Для оценки генетического компонента рассчитывается «целевой» рост (ЦР):

$$\text{ЦР}_{\text{для мальчиков}} = \frac{\text{рост отца} + \text{рост матери} + 13\text{см}}{2} \pm 7\text{см}$$

$$\text{ЦР}_{\text{для девочек}} = \frac{\text{рост отца} + \text{рост матери} - 13\text{см}}{2} \pm 7\text{см}$$

Для оценки показателей роста в раннем детстве разработаны специальные весо-ростовые перцентильные таблицы (рис.1-4).

Скорость роста

Анализ скорости роста позволяет выявить отклонение от кривой роста в ранние сроки. Для оценки скорости роста необходимо располагать данными как минимум двух точных измерений. Для минимизации погрешностей расчетов предпочтительнее, чтобы интервал между измерениями был не менее 6 месяцев.

Скорость роста рассчитывается по формуле:

$$\text{Скорость роста (см/год)} = (\text{рост 2} - \text{рост 1}) / (\text{хронологический возраст 2} - \text{хронологический возраст 1})$$

При нормальном или незначительно сниженном росте, скорость роста является ключевым показателем патологического процесса.

В современной практике все основные показатели, применяемые детскими эндокринологами (хронологический возраст, SDS роста, SDS скорости роста и многие другие) рассчитываются с помощью специальных электронных программ (Auxology, Growthanalyser).

Скорость роста и SDS скорости роста наиболее информативны у детей допубертатного возраста. У детей старше 10-11 лет оценка данных показателей может быть сопряжена со значительными погрешностями в связи с быстрой динамикой скорости роста в этом возрасте и различными сроками вступления в пубертат.

Пропорциональность телосложения

Оценка пропорциональности телосложения проводится для дифференциальной диагностики с различными формами скелетных дисплазий. С целью выявления стертых, трудно диагностируемых форм, помимо анамнестических и клинических данных требуется проведение рентгенологической диагностики, измерение соотношения «верхний сегмент/нижний сегмент» (табл. 1), окружности головы, размаха рук (при пропорциональном телосложении размах рук равен росту).

Таблица 1.

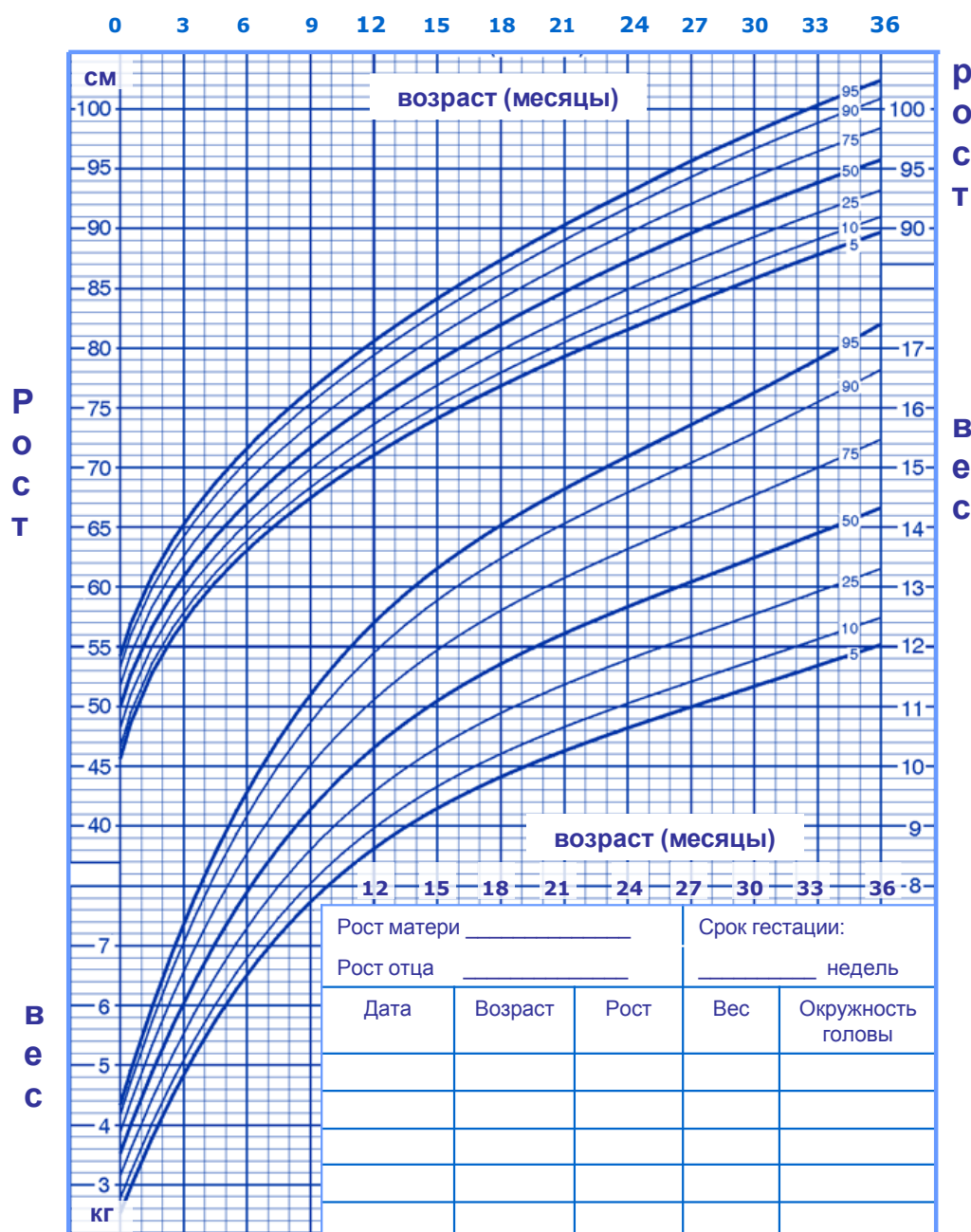
**Средний коэффициент «верхний сегмент/нижний сегмент»
(Kaplan S., 1989)**

Возраст	Мальчики	Девочки	Возраст	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 – 5.4	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

Рисунок 1. Весо-ростовые перцентильные таблицы для мальчиков в возрасте 0-36 месяцев

Перцентильные кривые роста и веса для мальчиков

Имя _____

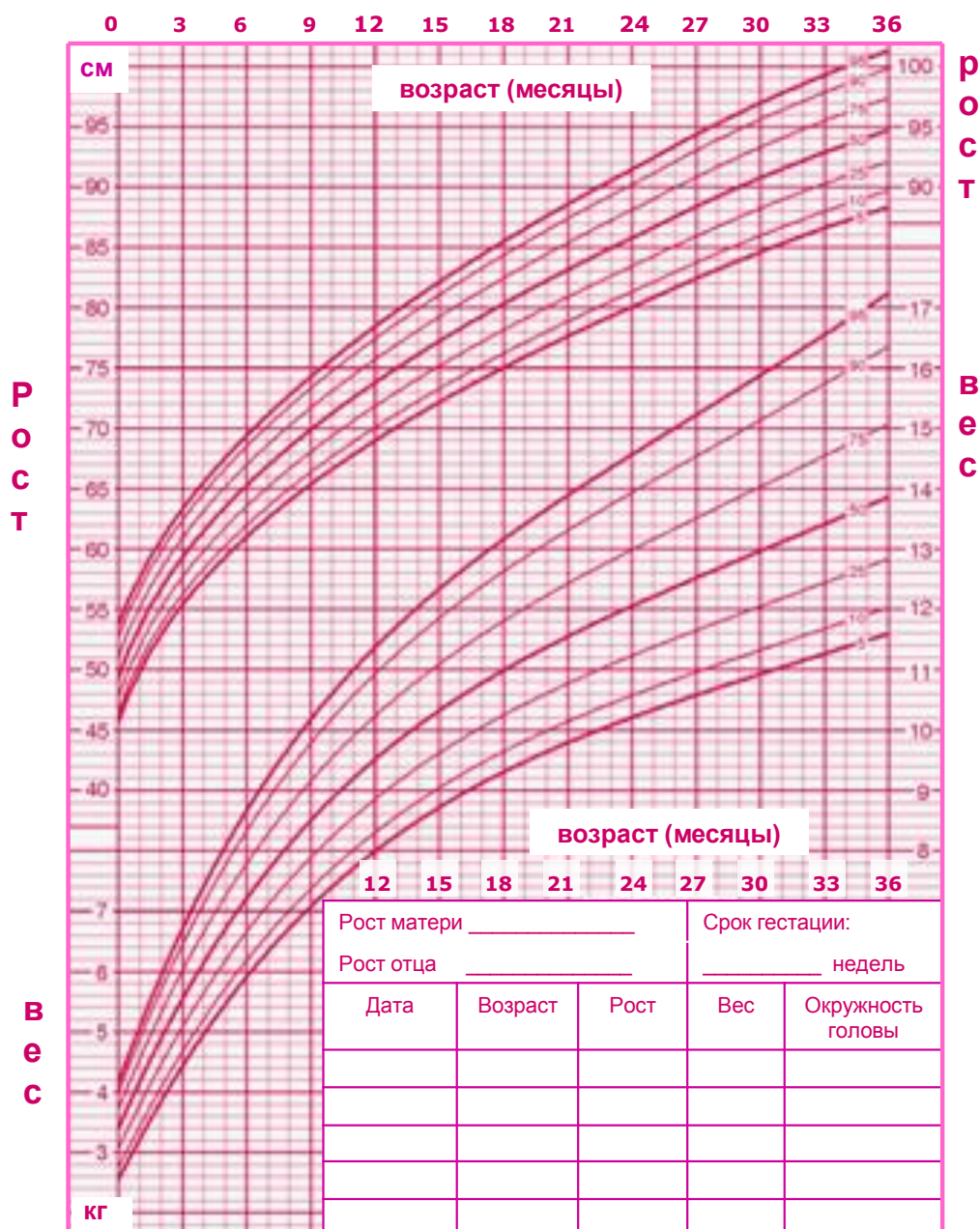


National Center for Health Statistics,
National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, США 2000
<http://www.cdc.gov/growthcharts>

Рисунок 2. Весо-ростовые перцентильные таблицы для девочек в возрасте 0-36 месяцев

Перцентильные кривые роста и веса для девочек

Имя _____

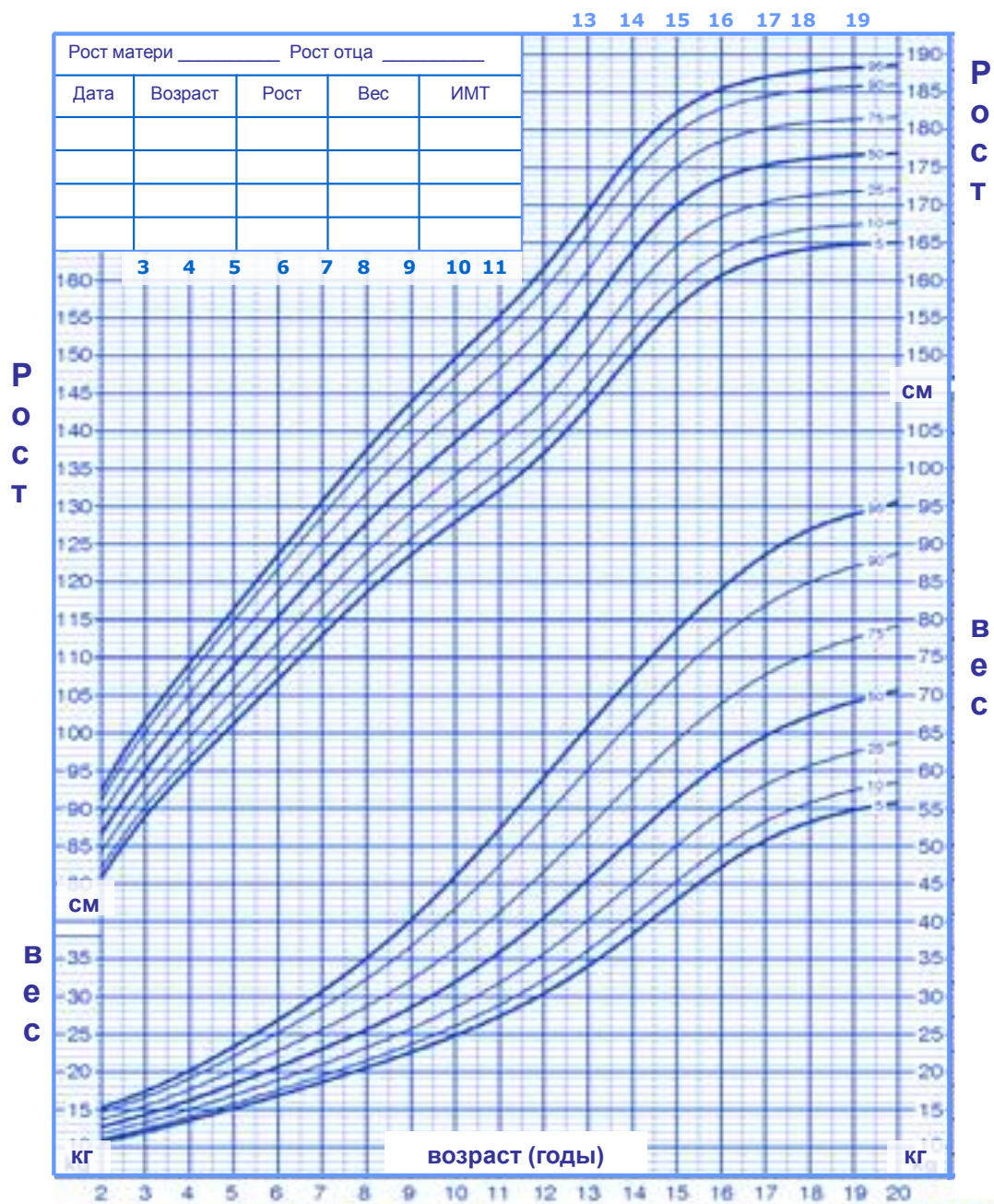


National Center for Health Statistics,
National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, США 2000
<http://www.cdc.gov/growthcharts>

Рисунок 3. Весо-ростовые перцентильные таблицы для мальчиков в возрасте 2-20 лет

Перцентильные кривые роста и веса для мальчиков

Имя _____

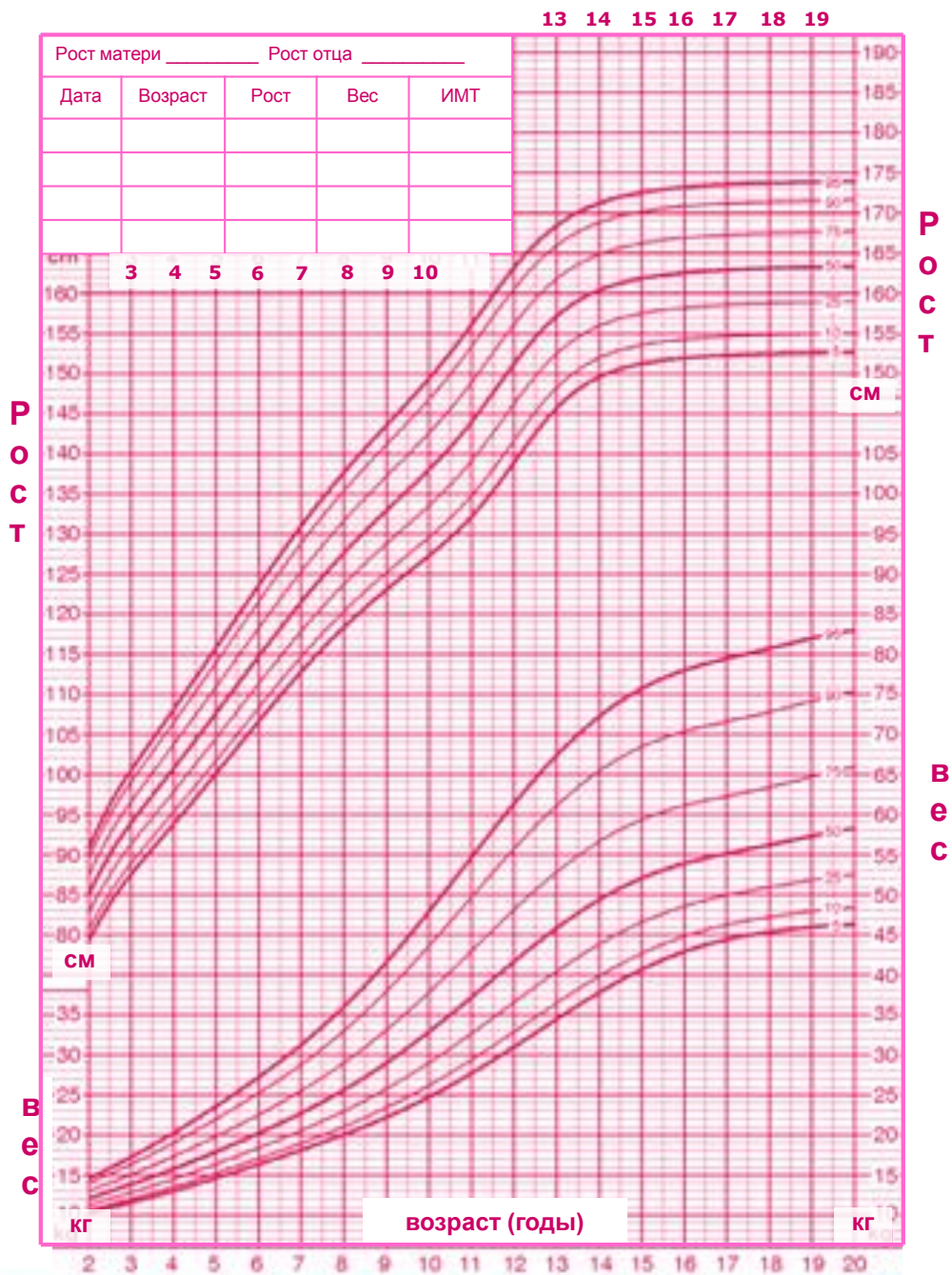


National Center for Health Statistics,
National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, США 2000
<http://www.cdc.gov/growthcharts>

Рисунок 4. Весо-ростовые перцентильные таблицы для девочек
в возрасте 2-20 лет

Перцентильные кривые роста и веса для девочек

Имя _____



National Center for Health Statistics,
National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, США 2000
<http://www.cdc.gov/growthcharts>

Клинический осмотр включает в себя, помимо общетерапевтического осмотра, оценку фенотипа, пропорций тела, полового и психологического статуса.

- **При осмотре ребенка** могут быть выявлены фенотипические признаки врожденных синдромов.
- **Измерение роста сидя с оценкой** пропорциональности необходимо для исключения **костных дисплазий (гипохондроплазия, спондилоэпифизарная дисплазия)**. При наличии диспропорции необходимы специальные рентгенологические исследования, консультация генетика и специалиста по костной патологии.
- **Оценка полового статуса (по Таннеру)** позволяет определить отставание в половом развитии. **Задержка пубертата** при отставании в росте может быть как конституциональной (**при конституциональной задержке роста и пубертата**), так и патологической (**при гипогонадизме**), требующей дополнительного обследования.
- При неправильном строении гениталий у мальчика возможна **дисгенезия гонад**, и требуется исследование кариотипа. При дисгенезиях, как у мальчиков, так и у девочек, наблюдается отставание в росте.
- **Оценивается социальная адаптация** (черты характера, успеваемость в школе, интересы).

Лабораторная диагностика

Рекомендуемые **лабораторные исследования** показаны в табл.2.

Табл. 2. Лабораторные показатели при идиопатической низкорослости.

Лабораторные исследования	Диагностика
Общий анализ крови	Анемии, инфекционные болезни
Общий анализ мочи	Патология почек
Железо, ферритин	Анемии, нарушение питания
Кальций ионизированный, фосфор, щелочная фосфатаза	Нарушения фосфорно-кальциевого обмена
Креатинин, мочеви́на	Хроническая почечная недостаточность
АЛТ, АСТ, билирубин, общий белок	Патология печени
Антитела к глиадину, трансклутаминазе, общий IgA	Целиакия
св.Т ₄ , ТТГ	Гипотиреоз

Кроме того, в процессе лечения, исследуются глюкоза, ИРИ, HbA1c (для контроля углеводного обмена).

Кариотипирование. Проводится всем девочкам с отставанием в росте, мальчикам с неправильным строением наружных гениталий и при подозрении на хромосомные синдромы.

СТГ- стимуляционные тесты

Золотым стандартом для исключения СТГ-дефицита во всем мире является проведение стимуляционных тестов (D).

В случае гипотиреоза необходим предварительный курс тиреоидными препаратами в течение 3-4 недель.

У детей с задержкой пубертата необходим “прайминг” (предварительный курс половых стероидов) для имитирования секреции СТГ в период пубертата и снижения ложноотрицательных результатов (D).

Согласно Российскому консенсусу 2005 года, а также по международному и национальным консенсусам разных стран, нормальным выбросом СТГ на стимуляции считается выброс выше 10 нг/мл. Тотальный СТГ-дефицит ставится при пике выброса менее 7 нг/мл, парциальный СТГ-дефицит – при пике выброса от 7 до 10 нг/мл. (D).

При наличии нормального выброса хотя бы на одном из тестов, ставится **идиопатическая низкорослость**. После получения пика выброса более 10 нг/мл, необходимости в проведении второй пробы нет, диагноз “СТГ-дефицит” исключен.

Инсулиноподобный ростовой фактор-1 (ИФР-1)

ИФР-1 является важным параметром в оценке любого ребенка с низкорослостью.

Однако, его уровень зависит от возраста, пола, питания ребенка, тиреоидного статуса, наличия пубертата, эндокринных (сахарный диабет) и соматических заболеваний (патология печени и почек).

ИФР-1 снижен у 25-50 % детей с идиопатической низкорослостью, что является показанием к проведению теста на генерацию. Нормальный уровень ИФР-1, с другой стороны, ставит под сомнение, хотя и не исключает СТГ-дефицит. (D).

Измерение ИФР-1 необходимо также в процессе лечения для оценки комплаентности и чувствительности к ГР, а также для контроля безопасности терапии. Надо отметить, что для правильной интерпретации результатов измерения ИФР-1 у одного ребенка, необходимо использовать одни нормативные стандарты, которые часто сильно отличаются в зависимости от методики определения ИФР-1.

Тест на генерацию ИФР-1

Тест на генерацию ИФР-1 проводится только при сниженном (< -2 SDS) уровне ИФР-1, если при этом выброс СТГ на стимуляции выше 10 нг/мл. При нормальном или повышенном уровне ИФР-1 тест на генерацию не проводят. (D).

Тест проводят в расчетной дозе 0,033 мг/кг/сут, измеряется базальный уровень ИРФ-1 (иногда с ИФР-СБЗ и КЛС) и стимулированный после 4-7 дней инъекций гормона роста.

Отсутствие повышения ИФР-1 менее, чем на 15 нг/мл (или менее 2 SD), говорит о тяжелой резистентности к гормону роста и неэффективности лечения.

Помимо этого, тест на генерацию ИФР-1 можно применять для оценки чувствительности к терапии, как показано на рис. 5. За положительный (+) результат принято повышение ИРФ-1 более, чем 15 нг/мл, на 5 день инъекций рГР.



Рис. 5. Тест на генерацию ИРФ-1 и его интерпретация (Шандин А.Н., 2009).

Рентгенография кистей.

Определение костного возраста важно как для постановки диагноза, так и для прогноза конечного роста. При нарушениях на уровне ростовой пластинки кости (костные дисплазии, синдромальная патология) костный возраст практически не отстает от паспортного. Напротив, для вторичного дефицита роста, особенно для СТГ-дефицита, а также при идиопатической низкорослости, характерно значительное отставание костного возраста от паспортного (более 2 лет).

Кроме того, костный возраст позволяет оценить имеющийся у ребенка ростовой потенциал, т.е. предсказать конечный рост. Перцентиль, на которой расположены данные костного возраста, примерно совпадает с конечным ростом.

Более точно рассчитать прогнозируемый конечный рост можно по таблицам и формулам Bayley-Pinneau (по методу Greulich-Pyle) или по методу Tanner-Whitehouse.

МРТ головного мозга

МРТ головного мозга проводится до СТГ-стимулирующих проб только в случае подозрения на объемный процесс. После подтверждения диагноза СТГ-дефицита по результатам одной стимуляционной пробы всем детям необходимо провести МРТ с прицельным вниманием на гипоталамо-гипофизарную область. (D).

По данным международного консенсуса проведение МРТ при идиопатической низкорослости не показано, мы все же считаем обязательным его проведение любому ребенку с низкорослостью до начала терапии гормоном роста (для исключения объемных образований).

Алгоритм диагностики идиопатической низкорослости представлен на рис.6.



Рис. 6. Алгоритм диагностики идиопатической низкорослости (Шандин А.Н., 2009).

ЛЕЧЕНИЕ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ НИЗКОРОСЛОСТИ

Показания к ростстимулирующей терапии гормоном роста.

Лечение гормоном роста рекомендовано у детей ниже -2,25 SDS (ниже 1 перцентиля). Оптимальный возраст для начала терапии - от 5 лет до раннего пубертата.

При начавшемся пубертате можно рассмотреть вопрос о применении аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (для торможения пубертата) в сочетании с терапией гормоном роста.

Сниженный (или нормальный) уровень ИРФ-1 не является показанием (или противопоказанием) к терапии гормоном роста при идиопатической низкорослости.

Кроме того, при принятии решения о начале терапии, необходимо учитывать психологический критерий. Терапия не рекомендуется ребенку, который не беспокоится по поводу своего роста (D).

Доза гормона роста

Предполагается, что у большинства детей с идиопатической низкорослостью снижена чувствительность к собственному СТГ, и ее можно преодолеть добавлением экзогенного ГР в заместительных дозах (плюс частично подавленная собственная спонтанная секреция СТГ).

Рекомендуемая доза для лечения идиопатической низкорослости – 0,05 мг/кг/сут (D). Большие дозы (0,07 мг/кг/сут и выше) приводят к быстрому прогрессированию костного созревания и сводят на нет эффективность терапии.

Ответ детей с идиопатической низкорослостью на гормон роста очень сходен с ответом при синдроме Шерешевского-Тернера или внутриутробной задержке роста.

Прибавка к конечному росту составляет в среднем + 7-8 см (на дозе 0,05 мг/кг/сут) и + 3-4 см (на дозе 0,033 мг/кг/сут).

Критерии эффективности терапии.

Наилучшим критерием эффективности терапии является изменение SDS роста (Δ SDS роста). Кроме того, оценивается изменение скорости роста (в см/год и SDS). Абсолютную прибавку роста (в см) как критерий не учитывают, так как она зависит от возраста.

Терапию считают эффективной при:

- Δ SDS роста $> 0,3$ - $0,5$ через год терапии,
- увеличении скорости роста более, чем на 3 см/год,
- SDS скорости роста $> +1$.

Плохой ростовой ответ может быть следствием либо плохой комплаентности, либо нечувствительности к гормону роста. При подозрении на резистентность к гормону роста следует провести тест на генерацию ИРФ-1 на фоне отмены терапии. После этого решается вопрос об увеличении дозы или прекращении лечения..

При **хорошем ростовом ответе**, лечение продолжается в той же дозе.

Продолжительность терапии

Лечение продолжается до достижения роста, близкого к конечному (до закрытия зон роста), т.е. скорость роста менее 2 см/год, и/или костный возраст >16 лет у мальчиков и >14 лет у девочек. (D).

Терапию гормоном роста можно прекращать при достижении “нормального” роста (выше -1,5 SDS). Лечение можно остановить раньше, если ребенок или его родители удовлетворены достигнутым ростом или не желают продолжать терапию по другим причинам. (D).

Возможные побочные эффекты

Частота побочных эффектов при терапии гормоном роста детей с идиопатической низкорослостью не выше, чем при терапии гормоном роста других состояний. Однако, учитывая возможный риск, необходим тщательный мониторинг.

Параметры, контролируемые на фоне лечения гормоном роста, приведены в табл.3.

Табл. 3. Мониторинг эффективности и безопасности лечения гормоном роста (Шандин А.Н., 2011)

Параметр	Частота	Клиническое значение
Динамика роста: -SDS роста, Δ SDS роста -скорость роста (см и SDS)	1 раз в 6-12 мес	Оценка эффективности терапии
Рост сидя с оценкой пропорциональности	1 раз в 6-12 мес	Профилактика усиления диспропорций
Стадия пубертата (по Таннер)	1 раз в 6 мес	Контроль за началом и течением пубертата
Клинический мониторинг: -сколиоз -гипертрофия миндалин -папилледема	при каждом визите	Профилактика клинической безопасности

-некроз эпифиза головки бедренной кости		
Рентгенография кистей	1 раз в год	Контроль динамики костного возраста
ИФР-1	1 раз в 6-12 мес	Оценка комплаентности, адекватности дозы, эффективности и безопасности терапии
Глюкоза (ИРИ, HbA1c)	1 раз в 6 мес	Контроль за углеводным обменом
Консультация окулиста	1 раз в год	Признаки повышения ВЧД
МРТ головного мозга	при подозрении на объемный процесс	Профилактика опухолей

Решение о тактике ведения ребенка с идиопатической низкорослостью должны принимать совместно врач-эндокринолог и родители. Главная цель лечения – достижение нормального конечного роста. Независимо от выбранной тактики она должна иметь четкие обоснования.

Врач обязан активно привлекать семью в обсуждение тактики ведения ребенка, а также давать реалистичную оценку ожидаемых результатов лечения, учитывая изменчивость клинического результата.

В процессе терапии необходимо проводить обязательный контроль с оценкой эффективности и безопасности лечения. Лечение может быть прекращено при плохом ростовом эффекте, при достижении приемлемого роста, или нежелании продолжать лечиться.

Альтернативные методы лечения идиопатической низкорослости

Анаболические стероиды (оксандролон и тестостерон).

Оба этих препарата используют при конституциональной задержке роста и пубертата с невыраженным отставанием в росте ($>-2,5$ SDS). (D).

Цель лечения – ускорение темпов роста и достижение нормального роста в периоде детства за счет стимуляции полового созревания. Конечный рост при этом не изменяется.

Тестостерон применяют только у мальчиков старше 14 лет, с ростом ниже 3 перцентили, в препубертате или ранней стадии G2 по Таннеру, с базальным уровнем тестостерона менее 3,5 нмоль/л. Используют тестостерона энантат по 50-200 мг в/м каждый месяц.

Оксандролон применяется у детей более младшего возраста (10-14 лет). Принимают оксандролон per os, по 0,1 мг/кг в сут в течение от 3 месяцев до 4 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Витебская А.В. Антропометрические, гормональные, рентгенологические и молекулярно-генетические проявления идиопатической низкорослости у детей. Диссертация канд. мед. наук. Москва, 2003.
2. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология: руководство. Москва, 2006.
3. Солтаханов Э.М. Семейная низкорослость: патогенез, оптимизация методов диагностики и лечения. Диссертация канд. мед. наук. Москва, 1996.
4. Шандин А.Н. Клинические варианты и молекулярные основы идиопатической низкорослости у детей. Диссертация канд. мед. наук. Москва, 2011.
5. Шандин А.Н., Нагаева Е.В., Петеркова В.А., Дедов И.И. Эффективность и безопасность применения рекомбинантного гормона роста у детей с идиопатической низкорослостью. Проблемы эндокринологии. 2010; 56(6):14-23.
6. Шандин А.Н., Петеркова В.А. Классификация, диагностика и лечение идиопатической низкорослости. Проблемы эндокринологии. 2009; 55(4):36-43.
7. Национальный консенсус. Диагностика и лечение соматотропной недостаточности у детей. - М, 2005.
8. Blair JC, Camacho-Hübner C, Miraki Moud F, Rosberg S et al. Standard and low-dose IGF-I generation tests and spontaneous growth hormone secretion in children with idiopathic short stature. Clin Endocrinol (Oxf). 2004 Feb;60(2):163-8
9. Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: A Summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop / J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008 Sep 9.
10. De Luca F, Argente J, Cavallo L, Crowne E et al. International Workshop on Management of Puberty for Optimum Auxological Results. Management of puberty in constitutional delay of growth and puberty. J Pediatr Endocrinol Metab. 2001; 14 Suppl 2:953-7.
11. Hero M, Wickman S, Dunkel L. Treatment with the aromatase inhibitor letrozole during adolescence increases near-final height in boys with constitutional delay of puberty. Clin Endocrinol (Oxf). 2006; 64:510-3.
12. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J et al. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. J Pediatr. 1994; 125:29-35.
13. Mauras, N Gonzalez de Pijem L, Hsiang HY, Desrosiers P et al. Anastrozole Increases Predicted Adult Height of Short Adolescent Males Treated With Growth Hormone: A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial For One To Three Years. J Clin Endocrinol Metab 2007 Dec 28
14. Pediatric Endocrinology (5th edition), by F.Lifshitz, Informa Healthcare USA, Inc., 2007.
15. Quigley CA, Gill AM, Crowe BJ, Robling K et al. Safety of growth hormone treatment in pediatric patients with idiopathic short stature. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:5188-96.
16. Ranke M.B., Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature, Summary, Horm. Res. 45 (Suppl. 2) (1996) 64–66.
17. Rekers-Mombarg L.T.M., Wit J.M., Massa G.G. et al. Spontaneous growth in idiopathic short stature, Arch. Dis. Child. 75 (1996) 175–180.
18. Rosenfeld R.G., The molecular basis of idiopathic short stature, Growth Hormone IGF Res. 15 (2005) S3–S5.
19. Rosenfeld R.G., Albertsson-Wikland K., Cassorla F. et al. Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited, J. Clin. Endocrinol. Metab. 80 (1995) 1532–1540.
20. Ross JL, Sandberg DE, Rose SR, Leschek EW et al. Psychological adaptation in children with idiopathic short stature treated with growth hormone or placebo. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:4873-8.
21. Selva KA, Buckway CK, Sexton G, Pratt KL et al. Reproducibility in patterns of IGF generation with special reference to idiopathic short stature. Horm Res. 2003;60(5):237-46
22. Smoczyńska J, Lewiński A, Hilczer M, Stawarska R et al. Partial growth hormone deficiency (GHD) in children has more similarities to idiopathic short stature than to severe GHD. Endokrynol Pol. 2007 May-Jun;58(3):182-7.

23. Tanaka T. Sufficiently long-term treatment with combined growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogue can improve adult height in short children with isolated growth hormone deficiency (GHD) and non-GHD short children. *Pediatric Endocrine Reviews*. 2007; 5:471-481.
24. van Gool SA, Kamp GA, Visser-van Balen H, Mul D et al. Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:1402-8.
25. Visser-van Balen H, Geenen R, Kamp GA, Huisman J et al. Long-term psychosocial consequences of hormone treatment for short stature. *Acta Paediatr*. 2007; 96:715-9
26. Walenkamp MJ, Wit JM: Genetic disorders in the growth hormone- insulin-like growth factor-1-axis. *Horm Res* 2006; 66:221-230.
27. Walton-Betancourth S., Martinelli C.E., Thalange N.K.S., Dyke M.P. et al. Excellent growth response to growth hormone therapy in a child with PTPN11-negative Noonan syndrome and features of growth hormone resistance. *J. Endocrinol. Invest*. 30: 439-441, 2007.
28. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO et al. Idiopathic short stature: Definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. */Growth Horm IGF Res*. 2008 Jan 5.
29. Wit J.M., Ranke M.B., Kelnar C.J.H. ESPE classification of paediatric endocrine diagnoses, *Horm. Res*. 68 (Suppl. 2) (2007) 1–120.
30. Wit JM, Reiter EO, Ross JL, Saenger PH et al. Idiopathic short stature: Management and growth hormone treatment. */Growth Horm IGF Res*. 2008 Jan 4.
31. Yanovski JA, Rose SR, Municchi G, Pescovitz OH et al. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature. *N Engl J Med*. 2003; 348:908-17.