

Статья поступила в редакцию 29.12.2023 г.

Жданова Н.А., Алексеева А.Д., Болгова И.В., Ляхова М.Н., Рудаева Е.В., Елгина С.И., Мозес К.Б., Рудаева Е.Г., Черных Н.С., Центр Я.

*Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева,
Кузбасская областная детская клиническая больница им. Ю.А. Атаманова,
Кемеровский государственный медицинский университет,*

г. Кемерово, Россия,

Медицинский центр Сорока, г. Беэр Шева, Израиль

РЕЗУЛЬТАТ ЛЕЧЕНИЯ ГОРМОНОМ РОСТА РЕБЕНКА С НИЗКОРОСЛОСТЬЮ СМЕШАННОГО ГЕНЕЗА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Низкорослость у детей является актуальной проблемой, при этом педиатры недооценивают информативность антропометрических показателей, в результате чего поздно диагностируют ряд эндокринных и неэндокринных заболеваний, сопровождающихся задержкой роста. В статье представлен клинический случай лечения гормоном роста ребенка с низкорослостью смешанного генеза. Акцентировано внимание на диагностике и современных принципах заместительной терапии. В последние десятилетия при своевременном выявлении данная патология вполне успешно лечится. В настоящее время перечень нозологий, при которых возможно использование рекомбинантного гормона роста, существенно расширен, а задача врача-педиатра заключается в проведении антропометрического и лабораторного скрининга пациентов с низкорослостью для последующего направления к детскому эндокринологу и генетику.

Ключевые слова: низкорослость; генетические причины; антропометрия; клиническая диагностика; заместительная терапия

Zhdanova N.A., Alekseeva A.D., Bolgova I.V., Lyakhova M.N., Rudaeva E.V., Elgina S.I., Moses K.B., Rudaeva E.G., Chernykh N.S., Center Ya.

*Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev,
Kuzbass Regional Children's Clinical Hospital named after Yu.A. Atamanov,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia,
Soroka Medical Center, Beer Sheva, Israel*

RESULTS OF TREATMENT WITH GROWTH HORMONE IN A CHILD WITH SHORTING OF MIXED GENESIS (CLINICAL CASE)

Short stature in children is an urgent problem, while pediatricians underestimate the information content of anthropometric indicators, as a result of which a number of endocrine and non-endocrine diseases accompanied by growth retardation are diagnosed late. The article presents a clinical case of growth hormone treatment of a child with short stature of mixed origin. Attention is focused on diagnosis and modern principles of replacement therapy. In recent decades, with timely detection, this pathology can be treated quite successfully. Currently, the list of nosologies for which the use of recombinant growth hormone is possible has been significantly expanded, and the task of a pediatrician is to conduct anthropometric and laboratory screening of patients with short stature for subsequent referral to a pediatric endocrinologist and geneticist.

Key words: short stature; genetic causes; anthropometry; clinical diagnosis; replacement therapy

Рост человека представляет собой сложный динамический процесс, который носит ступенчатый характер. Скорость линейного и объемного роста тела и его отдельных частей не совпадают. Периоды, когда происходит ускорение темпа роста, сменяются периодами его снижения [1, 2].

При проведении педиатрического обследования обязательным является оценка роста и массы тела ребенка, это важные параметры оценки его здоровья и самочувствия. При диагностике низкорослости и задержки роста необходимо помнить, что данные патологии часто являются единственными симпто-

мами различных нейроэндокринных, соматических, нутритивных, генетических, психологических и социальных расстройств, что позволяет педиатрам своевременно их диагностировать [3, 4].

Известно, что на линейный рост оказывают влияние разнообразные эндогенные и экзогенные факторы, значение и роль которых на различных этапах развития последовательно меняется [1, 3, 4].

Высокий паритет родов, осложненное течение беременности, низкий уровень образования родителей, отставание роста на первом и третьем годах жизни, врожденную гипоплазию щитовидной желе-

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2024-1-101-104



LVRJGU

Жданова Н.А., Алексеева А.Д., Болгова И.В., Ляхова М.Н., Рудаева Е.В., Елгина С.И., Мозес К.Б., Рудаева Е.Г., Черных Н.С., Центр Я. РЕЗУЛЬТАТ ЛЕЧЕНИЯ ГОРМОНОМ РОСТА РЕБЕНКА С НИЗКОРОСЛОСТЬЮ СМЕШАННОГО ГЕНЕЗА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) // Мать и Дитя в Кузбассе. 2024. №1(96). С. 101-104.



зы относят к факторам риска формирования низкорослости у детей. Выявлена связь между осложненным течением беременности и частотой низкорослости. При этом не выявлено зависимости между составом семьи и параметрами физического развития ребенка. Ряд исследователей считают, что одной из причин снижения показателей физического развития является уменьшение числа детей в семье [2, 3].

Наследственные факторы определяют темпы роста, размеры тела, внутренних органов, а также некоторые особенности телосложения [5, 6].

Важную роль в оценке характеристики роста занимают генетические факторы. В регуляции скорости линейного роста принимают участие гены, отвечающие за центральные механизмы: ген гормона роста, ген рецептора, ген ГР-рилизинг гормона, ген рецептора к ГР-рилизинг гормону, ген соматостатина и его рецепторов, гены гипофизарно-специфических транскрипционных факторов. Также на скорость роста влияют грелин, белки, участвующие в ГР-сигнальной трансдукции, активность генов инсулиноподобных факторов роста-1, -2, инсулиноподобных факторов роста – связывающих белков, гена рецепторов к инсулиноподобному фактору роста. Мутации каждого из этих генов и их комбинации могут приводить к низкорослости и другим эндокринным нарушениям, таким как гипокортицизм, гипогонадизм, гипотиреоз [5-11].

Особое внимание отводят фактору питания. Характер вскармливания на первом году жизни оказывает влияние на интеллектуальное и соматическое развитие ребенка. Пищевой дефицит служит одной из причин задержки роста. Дефицит нутриентов отрицательно влияет на процессы дифференцировки органов и систем, являясь причиной функциональных и органических изменений [3, 5, 11].

Низкорослость – это не только синдром, отражающий гормональные, метаболические и генетические расстройства, но и заболевание, влияющее на психологическую, социальную и эмоциональную адаптацию человека в обществе и окружающей среде [3, 4, 11, 12].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ребенок 2008 года рождения, наблюдался в ГАУЗ КОКБ с июля 2019 года с диагнозом: Низкорослость смешанного генеза.

Из анамнеза: Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности, хронической гипоксии плода, хронической никотиновой интоксикации, носительства вируса гепатита С. Родился в сроке 40 недель гестации, с массой тела 2340 грамм, ростом 46 см, массо-ростовой коэффициент составил 51 %, ЗРП 2 степени.

С 2014 года мальчик проживает с бабушкой (оформлено опекуновство). Со слов законного представителя, низкие темпы роста с раннего возраста. В возрасте одного года масса тела составила 7300 г,

длина 67 см (-2,58 sds). В дальнейшем в амбулаторной карте данных о росте нет.

Перенесенные заболевания: ОРВИ один раз в год, контакт с больным открытой формой туберкулеза в 2016 году, было проведено профилактическое лечение.

Наследственность отягощена: низкорослость у ближайших родственников (рост мамы 150 см, папы – 164 см, бабушки – 155 см). Эндокринной патологии в семье нет.

На низкий темп роста ребенка обратил внимание тренер спортивной секции. Мальчик стал все больше отставать от сверстников в росте.

Впервые обратились к эндокринологу в возрасте 10 лет 11 месяцев.

Объективно: рост – 125 см, вес – 25 кг (-2,7 sds), ИМТ = 20 кг/м², физическое развитие низкое, гармоничное. Состояние удовлетворительное, самочувствие не страдает. Пропорциональное телосложения, кожа чистая, щитовидная железа не увеличена, клинически эутиреоз, тоны сердца ясные, ритмичные, гемодинамика стабильная, патологических шумов нет. Живот безболезненный, печень у края реберной дуги, стул один раз в день, половое развитие Tanner 1, яички в мошонке, 0,5 см³. Множественный кариес зубов.

Параклинически: Костный возраст соответствует возрасту 7,5 лет. Тиреоидный профиль: ТТГ 1,93 ммоль/л, свТ4 13,96 ммоль/л. Биохимический анализ крови: АСТ 78 ЕД/л, АЛТ 70 ЕД/л, сывороточное железо 7,8 мкмоль/л, ферритин 68 мкг/л, соматомедин 71,7 нг/мл, в анализе периферической крови – эозинофилия, моноцитоз.

Рекомендовано пройти обследование у педиатра, проведена беседа о режиме дня, питания, назначен йодомарин, левокарнитин, ферротерапия, контроль роста в динамике.

Повторный осмотр проведен в возрасте 11 лет 11 месяцев. Мальчик получал назначенную терапию, была проведена санация полости рта. Динамика роста: плюс 4 см за год. В течение года не болел. Диагноз оставлен прежним, рекомендована госпитализация в педиатрическое отделение с целью проведения проб на соматотропную недостаточность.

При госпитализации в педиатрическое отделение в июле 2020 года состояние стабильное, самочувствие не страдает, активен. Нервно-психическое развитие соответствует возрасту. Физическое развитие низкое, соответствует 8 годам 9 месяцам, рост 129 см, масса 33 кг, дисгармоничное, ИМТ 19,8, SDS массы +1,5, SDS роста – 2,55, S поверхности тела 1,06, хронологический возраст 11,9 лет. Костный возраст соответствует 7-7,5 годам: есть дистальный эпифиз локтевой кости, нет гороховидной кости (11-12 лет) и шиловидного отростка локтевой кости (9,5-10 лет). Наружные половые органы сформированы правильно, по мужскому типу, объем яичек 3 мл, длина полового члена 3 см (референс на возраст 3,5 ± 0,6), Tanner 1.

Проведено обследование. Гормональный профиль (гонадотропные, половые, надпочечниковые,

тиреоидные гормоны) без патологии. ТТГ 3,3 мкМЕ/мл, свТ4 13,4 пмоль/л, пролактин 168,4 мМЕ/л, ФСГ 0,57 мМЕ/мл, ЛГ 0,11 мМЕ/мл, тестостерон 0,43 нмоль/л, СТГ 0,68 нг/мл. 17-ОНП 2,7 нмоль/л, ДГЭА-сульфат 131,2 нмоль/л, кортизол 475,9 нмоль/л. Снижен уровень гормона роста – 0,68 нг/мл. Нарушений белкового, липидного обмена не выявлено, цитолиза нет. Сывороточное железо в пределах референсных значений, АСТ 52 Е/л, АЛТ 43 Е/л, креатинин 51,6 мкмоль/л, общий белок 65,7 г/л, мочевины 4,8 ммоль/л, сахар 5,3 ммоль/л, сывороточное железо 17,9 мкмоль/л. Гуморальной активности нет, ростки кроветворения в норме.

УЗИ щитовидной железы: суммарный объем 3,1 см³, без структурных нарушений.

УЗИ мошонки – V левого яичка 0,48 см³, V правого – 0,57 см³ (норма). СКФ по Шварцу 121 мл/мин (норма).

Проба с клофелином: СТГ 0,19 нг/мл – 0,24 нг/мл – 0,8 нг/мл – 12,9 нг/мл – 6,84 нг/мл. По данным стимуляционной пробы, имеет место низкорослость смешанного генеза (примордиальный нанизм и семейная низкорослость), с учетом пика выброса СТГ (12,91 нг/мл).

Назначено лечение и даны рекомендации: левокарнитин 75 мг/кг/с, йодомарин 150 мкг/с 3 месяца, кальций Д3 никомед 500 мг/с 2 месяца, контроль роста 1 раз в 6 месяцев.

В динамике через 6 месяцев прибавка роста 1 см – 130 см (-2,9 sds), веса – 6 кг (39 кг), ИМТ = 23 кг/м².

Решено провести пробное лечение гормоном роста (омнитроп) в дозе 0,03 мг/кг, 1,2 мг/с. За

2 месяца лечения прибавка в росте составила 1,7 см, ИФР-1 – 263,0 нг/мл, ФСГ – 0,60 мМЕ/мл, ЛГ – 0,26 мМЕ/мл, тестостерон общий – 0,410 нмоль/л.

Динамика роста за первый год лечения составила 9 см. Костный возраст соответствует 12 годам, ИФР-1 238,0 нг/мл. Лечение проводится под контролем ИФР-1 каждые 3-4 месяца.

Через 1,5 года от начала лечения рост ребенка составил 147 см.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данный клинический пример демонстрирует положительный результат терапии гормоном роста у ребенка с диагнозом смешанный нанизм. Низкорослость у детей часто является не основным симптомом разнообразных по этиологии и патогенезу заболеваний и требует от педиатров грамотного клинического подхода и анализа параклинических данных. Дифференциальную диагностику причин задержки роста, тактику наблюдения и целесообразность медикаментозной коррекции у ребенка осуществляет детский эндокринолог. Тем не менее, своевременная диагностика, обследование и направление к специалисту зависит от квалификации и настороженности врача первичного звена.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / LITERATURE:

1. Baron J, Säwendahl L, De Luca F, Dauber A, Phillip M, Wit JM, Nilsson O. Short and tall stature: a new paradigm emerges. *Nat Rev Endocrinol.* 2015; 11(12): 735-746. DOI: 10.1038/nrendo.2015.165
2. Marouli E, Graff M, Medina-Gomez C, Lo KS, Wood AR, Kjaer TR, et al. Rare and low-frequency coding variants alter human adult height. *Nature.* 2017; 542(7640): 186-190. DOI: 10.1038/nature21039
3. Atanesyan RA, Klimov LYa, Uglova TA, Vdovina TM, Semenova TB, Stoian MV, et al. Short stature in children and adolescents: diagnostic algorithm and modern treatment options. *Pediatrics. Appendix to the journal Consilium Medicum.* 2017; 1: 103-108. Russian (Атанесян Р.А., Климов Л.Я., Углова Т.А., Вдовина Т.М., Семенова Т.Б., Стоян М.В., и др. Низкорослость у детей и подростков: диагностический алгоритм и современные возможности терапии // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2017. № 1. С. 103-108.)
4. Endocrine diseases in children and adolescents: a guide for doctors / EB Bashnina (ed.). М.: GEOTAR-Media, 2017. 416 p. Russian (Эндокринные заболевания у детей и подростков: руководство для врачей / Е.Б. Башнина (ред.). М.: ГЕОТАР-Медиа, 2017. 416 с.)
5. Jee YH, Andrade AC, Baron J, Nilsson O. Genetics of Short Stature. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017; 46(2): 259-281. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.01.001
6. Nilsson O, Weise M, Landman EB, Meyers JL, Barnes KM, Baron J. Evidence that estrogen hastens epiphyseal fusion and cessation of longitudinal bone growth by irreversibly depleting the number of resting zone progenitor cells in female rabbits. *Endocrinology.* 2014; 155(8): 2892-2899. DOI: 10.1210/en.2013-2175
7. Murray PG, Clayton PE, Chernausek SD. A genetic approach to evaluation of short stature of undetermined cause. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6(7): 564-574. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30034-2
8. Gkourogianni A, Andrew M, Tyzinski L, Crocker M, Douglas J, Dunbar N, et al. Clinical Characterization of Patients With Autosomal Dominant Short Stature due to Aggrecan Mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(2): 460-469. DOI: 10.1210/jc.2016-3313
9. Hauer NN, Sticht H, Boppudi S, Büttner C, Kraus C, Trautmann U, et al. Genetic screening confirms heterozygous mutations in ACAN as a major cause of idiopathic short stature. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 12225. DOI: 10.1038/s41598-017-12465-6

10. Hisado-Oliva A, Ruzafa-Martin A, Sentchordi L, Funari MFA, Bezanilla-López C, Alonso-Bernáldez M, et al. Mutations in C-natriuretic peptide (NPPC): a novel cause of autosomal dominant short stature. *Genet Med.* 2018; 20(1): 91-97. DOI: 10.1038/gim.2017.66
11. Grimberg A, Allen DB. Growth hormone treatment for growth hormone deficiency and idiopathic short stature: new guidelines shaped by the presence and absence of evidence. *Curr Opin Pediatr.* 2017; 29(4): 466-471. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000505
12. Al Shaikh A, Daftardar H, Alghamdi AA, Jamjoom M, Awidah S, Ahmed ME, Soliman AT. Effect of growth hormone treatment on children with idiopathic short stature (ISS), idiopathic growth hormone deficiency (IGHD), small for gestational age (SGA) and Turner syndrome (TS) in a tertiary care center. *Acta Biomed.* 2020; 91(1): 29-40. DOI: 10.23750/abm.v91i1.9182

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЕЛГИНА Светлана Ивановна

650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.

Тел: 8 (3842) 73-48-56 E-mail: elginas.i@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

ЖДАНОВА Наталья Александровна, врач детский эндокринолог, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: skynsic1@mail.ru	ZHDANOVA Natalya Aleksandrovna, pediatric endocrinologist, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: skynsic1@mail.ru
АЛЕКСЕЕВА Алла Дмитриевна, врач детский эндокринолог, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: alekseeva.1956@internet.ru	ALEXEEVA Alla Dmitrievna, pediatric endocrinologist, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: alekseeva.1956@internet.ru
БОЛГОВА Ирина Владимировна, зав. детской поликлиникой, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: mdkb5zavpol@mail.ru	BOLGOVA Irina Vladimirovna, head of the children's clinic, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: mdkb5zavpol@mail.ru
ЛЯХОВА Марина Николаевна, зав. педиатрическим отделением, ГАУЗ КОДКБ им. Ю.А. Атаманова, г. Кемерово, Россия. E-mail: pediatr.dgkb@odkbko.ru	LYAKHOVA Marina Nikolaevna, head of the pediatric department, Kuzbass Regional Children's Clinical Hospital named after Yu.A. Atamanov, Kemerovo, Russia. E-mail: pediatr.dgkb@odkbko.ru
РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rudaeva@mail.ru	RUDAeva Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaeva@mail.ru
ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru	ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru
МОЗЕС Кира Борисовна, ассистент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kbsolo@mail.ru	MOZES Kira Borisovna, assistant, department of polyclinic therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: kbsolo@mail.ru
ЧЕРНЫХ Наталья Степановна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последипломной подготовки, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: nastep@mail.ru	CHERNYKH Natalya Stepanovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of polyclinic pediatrics, propaedeutics of childhood diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: nastep@mail.ru
РУДАЕВА Елена Германовна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры детских болезней, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: 626519@rambler.ru	RUDAeva Elena Germanovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of childhood diseases, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: 626519@rambler.ru
ЦЕНТЕР Яэль, патологоанатом, Медицинский центр Сорока, Беэр Шева, Израиль. E-mail: tsenter1998@mail.ru	CENTER Yael, pathologist, Soroka Medical Center, Beer Sheva, Israel. E-mail: tsenter1998@mail.ru