

**НАГАЕВА  
ЕЛЕНА ВИТАЛЬЕВНА**

**РОСТ, ГОРМОНАЛЬНЫЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС  
У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ  
ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ  
В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ**

14.01.02 – Эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва, 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении  
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

**Дедов Иван Иванович**

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

**Официальные оппоненты:**

**Володин Николай Николаевич**

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий отделом Педиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Алимова Ирина Леонидовна**

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом неонатологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Болотова Нина Викторовна**

доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д.208.126.01 в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России по адресу: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и на сайте [www.endocrincentr.ru](http://www.endocrincentr.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук

Надежда Михайловна Платонова

## **Общая характеристика работы**

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

По данным популяционных исследований около 10% населения страдает низкорослостью. Изучение этиологии низкорослости является одним из приоритетных направлений в детской эндокринологии. В современной литературе широко обсуждаются вопросы клинических, гормонально-метаболических, рентгенологических и молекулярно-генетических особенностей различных видов низкорослости, проводится активный поиск путей улучшения ростового прогноза, оптимизации ведения таких пациентов, дифференцированного подхода к вопросу терапии.

В течение последних 30 лет отечественными и зарубежными эндокринологами накоплен уникальный опыт по лечению рекомбинантным гормоном роста (ГР) детей с соматотропной недостаточностью, показана высокая эффективность и безопасность данной терапии, разработан оптимальный алгоритм ведения данных пациентов. Основной целью назначения ГР при низкорослости у детей является увеличение линейного роста. Помимо этого, установлено, что ГР, независимо от возраста, является важнейшим анаболическим гормоном, влияющим на все стороны жизнедеятельности организма, включая костное моделирование, жировой и углеводные обмены, состояние мышечной системы, психический и эмоциональный статус человека. Вместе с тем, проблема низкорослости гораздо шире и не сводится исключительно к проблеме соматотропной недостаточности. Однако, данные о разных формах врожденной низкорослости у детей, их клинко-ауксологических, гормональных особенностях недостаточны.

С 2003 года в отдельную группу выделены низкорослые дети с задержкой внутриутробного развития в анамнезе. К этой категории относятся дети, имеющие массу и/или длину тела при рождении менее -2 SD для соответствующего гестационного возраста и пола.

По статистическим данным в мире около 5-10% новорожденных рождаются с задержкой внутриутробного развития - низкой массой и/или длиной тела относительно своего гестационного возраста и пола. Большинство из них (около 85-90%) нормализуют весо-ростовые показатели в течение первых лет жизни. Однако, 10-15% детей, не имея ускоренных темпов роста в первые годы жизни, остаются низкорослыми на протяжении всего детства, имеют дефицит роста в подростковом возрасте и достигают низких показателей конечного роста, становясь низкорослыми взрослыми. Считается, что в основе задержки внутриутробного развития (ЗВУР) лежат гормонально-метаболические изменения в организме плода, позволяющие последнему адаптироваться к неблагоприятным условиям недостаточного для нормального развития поступления питательных веществ и кислорода.

В последние 15 лет проблема низкорослости у детей с ЗВУР является наиболее активно изучаемой и обсуждаемой в мировой литературе. Накопленный опыт свидетельствует о положительном влиянии ростостимулирующей терапии ГР у данной категории детей. Тем не менее, исследования длительного применения ГР, до достижения конечного роста, являются единичными, в стадии активной полемики остаются вопросы эффективности терапии ГР, оптимизации дозирования, нет единого мнения относительно длительности лечения, не разработаны алгоритмы ведения и лечения низкорослых детей с ЗВУР в

анамнезе. Крайне малочисленными являются данные о клинико-гормональных особенностях низкорослых детей с ЗВУР, сравнительном анализе детей без и с синдромом Сильвера-Рассела (единственный синдром, традиционно включаемый в группу ЗВУР). Недостаточно изучены вопросы метаболических эффектов, стабильности углеводного и липидного обменов на фоне длительной ростостимулирующей терапии ГР. Особо остро стоят вопросы безопасности данного лечения, необходимости и целесообразности мониторингирования и контроля состояния здоровья данной категории людей после достижения конечного роста.

Проведение дополнительных комплексных исследований, направленных на изучение клинико-ауксологических, гормонально-метаболических и молекулярно-генетических особенностей низкорослости, обусловленной ЗВУР, разработка алгоритмов лечения и мониторинга данной категории детей являются актуальными для современной эндокринологии.

### **Цель исследования**

Изучить клинико-ауксологические, гормонально-метаболические и молекулярно-генетические особенности низкорослых детей с задержкой внутриутробного развития и родившихся с низкими параметрами тела относительно гестационного возраста.

Оценить целесообразность и эффективность ростостимулирующей терапии гормоном роста данной категории детей, критерии ее безопасности, провести длительный мониторинг состояния здоровья людей после завершения лечения гормоном роста и достижения конечного роста.

### **Задачи исследования**

1. Провести комплексное клинико-ауксологическое исследование детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР, включая изучение особенностей течения беременности, антропометрических показателей при рождении, оценку врожденных аномалий и сопутствующих состояний, фенотипических особенностей.
2. Провести анализ возраста и ауксологических показателей на момент первого обращения к эндокринологу и диагностики причины низкорослости, изучить особенности костного созревания и полового развития низкорослых детей с ЗВУР в анамнезе.
3. Оценить конечный рост людей с ЗВУР в анамнезе, не имевших спонтанного ростового ускорения роста в первые годы жизни.
4. Изучить гормональные особенности низкорослых детей с ЗВУР: базальную и стимулированную секрецию соматотропного гормона, содержание ИРФ1 и ИРФСБЗ, состояние гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-адреналовой систем.
5. Выявить метаболические особенности детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР, в том числе углеводного обмена, индекса массы тела, липидного профиля и секреции лептина.
6. Оценить морфометрические показатели гипоталамо-гипофизарной области по данным магнитно-резонансной томографии.
7. Изучить молекулярно-генетические особенности низкорослых детей с ЗВУР. Определить частоту встречаемости различных аллелей гена рецептора гормона роста при низкорослости, вызванной ЗВУР и его возможный вклад в синдром

парциальной резистентности к соматотропному гормону. Изучить взаимосвязь между делеционным полиморфизмом гена рецептора СТГ и эффективностью ростостимулирующей терапии ГР. Оценить частоту встречаемости характерных для синдрома Сильвера-Рассела молекулярно-генетических дефектов: однократной дисомии хромосомы 7 и гипометилирования в регионе 11p15.

8. Изучить эффективность длительной ростостимулирующей терапии ГР у низкорослых детей с ЗВУР. Оценить эффективность моделирования ростового скачка с последующей отменой ростостимулирующей терапии при нормализации показателя линейного роста. Оценить влияние терапии ГР на пубертат. Провести анализ конечного роста на фоне применения двух различных доз соматропина: 0.033 и 0.060 мг/кг/сутки в сравнении с конечным достигнутым ростом детей с ЗВУР, не получавших лечение ГР и с детьми с соматотропной недостаточностью. Изучить гормональные изменения на фоне длительной ростостимулирующей терапии ГР: состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, -адреналовой систем, их стабильность на фоне ростостимулирующей терапии, содержание ИФР1.
9. Изучить метаболические изменения на фоне длительной ростостимулирующей терапии ГР: оценить изменения липидного спектра, лептина, ИМТ, стабильность углеводного обмена.
10. Оценить состояние здоровья, стабильность гипоталамо-тиреоидной оси, показателей углеводного обмена и липидного спектра молодых взрослых с ЗВУР в анамнезе в течение 7 лет после прекращения длительной терапии ГР.

### **Научная новизна**

Представленная работа является первым в России комплексным, выполненным на большой выборке пациентов (N = 321), исследованием различных аспектов здоровья низкорослых детей, имевших задержку внутриутробного развития в анамнезе.

В работе проведен анализ течения беременности, выявлено патологическое течение в высоком проценте случаев: 73,4%, явившееся причиной сочетанного дефицита массы и длины тела при рождении у большинства детей (74,0%), высокой частоты неврологических проблем (ДЦП, эпилепсии и синдрома гипервозбудимости), у мальчиков - крипторхизма.

Впервые в РФ определены: характерные клинко-ауксологические особенности низкорослых детей с ЗВУР: выраженное отставание в росте и массе тела, крайне низкий аппетит; особенности костного созревания: отставание в младшем возрасте и последующая спонтанная прогрессия, приводящая к нивелированию отставания костного возраста в пубертатном периоде; время начала и продолжительность полового развития; частота встречаемости характерных фенотипических признаков при ССР; показатели спонтанно достигнутого конечного роста.

Изучение функционального состояния гипоталамо-гипофизарной оси показало существование различных вариантов парциальных нарушений системы СТГ-ИФР: дефицита СТГ, резистентности к СТГ и резистентности к ИФР1.

Впервые у низкорослых детей с ЗВУР изучены морфоструктурные изменения головного мозга и частота их встречаемости, установлено, что в большинстве случаев изменения

затрагивают гипоталамо-гипофизарную область (21,8%), значительно реже наблюдаются поражения белого (7,5%) или серого вещества головного мозга (0,7%).

Оценен ростовой эффект длительной терапии соматропином, доказана нецелесообразность моделирования ростового скачка до нормализации линейного роста с последующей отменой терапии. При условии раннего начала лечения и высокой комплаентности, показана высокая эффективность ростостимулирующей терапии в отношении нормализации темпов роста в детстве и значительного улучшения конечного роста по сравнению с нелеченым контролем (значительность различий) и пациентами с ДГР (незначительность различий). Доказано отсутствие существенного влияния лечения ГР на половое развитие. Выявлена зависимость эффективности лечения ГР у низкорослых детей с ЗВУР от хронологического и костного возраста на момент начала лечения, возраста начала пубертата, роста биологических родителей, продолжительности лечения и дозы ГР. Показано отсутствие влияния на величину конечного роста таких показателей, как ИФР1 и SDS ИФР1 на момент начала терапии, базального, максимального и среднего уровней СТГ на стимуляционной пробе, полиморфизма гена рецептора ГР.

Доказана безопасность применения длительной ростостимулирующей терапии ГР при низкорослости, обусловленной ЗВУР.

Впервые в отечественной практике проведен длительный мониторинг за состоянием здоровья молодых совершеннолетних после прекращения ими терапии ГР, отмечен благоприятный профиль безопасности на протяжении 7 лет наблюдения. Разработаны алгоритм лечения и алгоритм мониторинга низкорослых детей с ЗВУР, получающих ростостимулирующую терапию ГР.

### **Практическая значимость**

Полученные в работе данные значительно расширяют представление о клинко-ауксологических, гормонально-метаболических и молекулярно-генетических особенностях низкорослости, обусловленной задержкой внутриутробного развития.

Выявленные характерные для низкорослых детей с ЗВУР особенности: выраженный дефицит массы тела, крайне низкий/отсутствующий аппетит, высокая частота врожденных аномалий развития и неврологических проблем, диктуют необходимость совместного ведения таких детей различными специалистами, в первую очередь: эндокринолога, педиатра, диетолога, невролога и психолога.

Существование различных вариантов парциальных нарушений системы СТГ-ИФР: дефицита СТГ, резистентности к СТГ и резистентности к ИФР1, а также отсутствие влияния на величину конечного роста таких показателей, как исходные ИФР1 и SDS ИФР1, базальный, максимальный и средний уровни СТГ на стимуляционной пробе, свидетельствуют об отсутствии необходимости проведения СТГ-стимуляционных проб у низкорослых детей с ЗВУР.

Отсутствие влияния на величину конечного роста полиморфизма гена рецептора ГР, доказывают нецелесообразность проведения данного молекулярно-генетического исследования у низкорослых детей с ЗВУР.

Выявленная высокая частота встречаемости эпигенетических аномалий, лежащих в основе синдрома Сильвера-Рассела, свидетельствует о необходимости для верификации диагноза, при наличии характерного фенотипа, проведения молекулярно-генетического исследования - исследования региона 11p15 и поиск материнской однородительской дисомии хромосомы 7.

Многоплановый анализ эффективности и безопасности ростостимулирующей терапии ГР, позволяет судить о ее целесообразности и рекомендовать низкорослым детям с ЗВУР с началом в оптимально более раннем возрасте 2-6 лет с целью нормализации линейного роста в детстве и значительного улучшения конечного роста.

Доказанная нецелесообразность моделирования ростового скачка до нормализации линейного роста с последующей отменой терапии, свидетельствует о необходимости длительной непрерывной терапии ГР (до закрытия зон роста или снижении скорости роста менее 2 см/год).

Дозозависимое повышение ИФР1, инсулина, инсулинорезистентности на фоне лечения ГР, а также небольшие различия конечного роста после длительного применения различных расчетных доз ГР: 0,060 и 0,030 мг/кг/сутки, свидетельствуют о преимуществах последней и диктуют необходимость регулярного мониторинга данных лабораторных показателей на протяжении всего времени лечения ГР.

Отсутствие значимых изменений со стороны ТТГ, свТ4, кортизола, пролактина, лептина показали нецелесообразность их частого мониторинга на фоне терапии ГР.

Наблюдение после прекращения лечения, показавшее безопасность ростостимулирующей терапии ГР в отсроченном периоде, свидетельствует об отсутствии необходимости проведения регулярного мониторинга состояния здоровья взрослых совершеннолетних с ЗВУР, длительно получавших лечение ГР в детстве.

### **Положения, выносимые на защиту**

Патологическое течение беременности в группе низкорослых детей с ЗВУР наблюдается в высоком проценте случаев: 73,4%, без достоверной разницы между детьми с и без ССР: 72,2% и 74,4%, соответственно. Среди неблагоприятно протекавших беременностей наиболее часто наблюдаются фето-плацентарная недостаточность - 76,3% и угроза прерывания беременности – 52,6% случаев.

При рождении дети имеют выраженный, большинство из них (74,0%) - сочетанный дефицит массы и длины тела.

Для низкорослых детей с ЗВУР характерными, помимо отставания в росте, являются: значительный дефицит массы тела; крайне низкий/отсутствующий аппетит; высокая частота врожденных аномалий развития и неврологических проблем, у мальчиков – крипторхизма; дислипидемия; особенности костного созревания: отставание в младшем возрасте и последующая спонтанная прогрессия, приводящая к нивелированию отставания костного возраста в пубертатном периоде.

Дети с ССР, помимо фенотипических особенностей, отличаются от детей без ССР более низкими показателями тела при рождении, более выраженным дефицитом массы тела,

большим отставанием в росте, более ранним наступлением полового развития и более низкими показателями конечного роста.

Спонтанно достигнутый конечный рост низкорослых детей с ЗВУР в Российской популяции составляет у мужчин  $157,95 \pm 3,91$  см ( $SDS_{\text{Кдр}}$ :  $-2,52 \pm 0,59$ ) против их средне-родительского роста:  $173,95 \pm 4,63$  см ( $SDS_{\text{Срр}}$ :  $-0,16 \pm 0,73$ ), у женщин -  $143,07 \pm 4,67$  см ( $SDS_{\text{Кдр}}$ :  $-3,23 \pm 0,79$ ), против их средне-родительского роста:  $159,43 \pm 5,90$  см ( $SDS_{\text{Срр}}$ :  $-0,46 \pm 1,01$ ). Выявленные прямые корреляции хронологического возраста начала пубертата с КДР и  $SDS_{\text{Кдр}}$ , хронологического возраста менархе с КДР и  $SDS_{\text{Кдр}}$  подтверждают факт влияния полового развития на результаты конечного роста у низкорослых детей с ЗВУР.

Анализ состояния оси СТГ-ИФР, лежащего в основе неадекватного постнатального ускорения роста у низкорослых детей с ЗВУР, выявил существование различных вариантов парциальных нарушений системы СТГ-ИФР: дефицита СТГ, резистентности к СТГ и резистентности к ИФР1.

Изучение и анализ морфоструктурных изменений головного мозга и частоты их встречаемости, показало, что в большинстве случаев изменения затрагивают гипоталамо-гипофизарную область (21,8%), значительно реже наблюдаются поражения белого (7,5%) или серого вещества головного мозга (0,7%).

Исследование ростового эффекта длительной терапии ГР, доказало нецелесообразность моделирования ростового скачка до нормализации линейного роста с последующей отменой терапии. При условии раннего начала лечения и высокой комплаентности, наблюдается высокая эффективность ростостимулирующей терапии в отношении нормализации темпов роста в детстве и значительного улучшения конечного роста по сравнению с нелеченым контролем (значительность различий) и пациентами с ДГР (незначительность различий). Терапия ГР значимо не влияет на половое развитие. Выявлена зависимость эффективности лечения ГР у низкорослых детей с ЗВУР от хронологического и костного возраста на момент начала лечения, возраста начала пубертата, роста биологических родителей, продолжительности лечения и дозы ГР. Показано отсутствие влияния на величину конечного роста таких показателей, как ИФР1 и  $SDS$  ИФР1 на момент начала терапии, базального, максимального и среднего уровней СТГ на стимуляционной пробе, полиморфизма гена рецептора ГР.

Результаты наблюдения показали безопасность применения длительной ростостимулирующей терапии ГР при низкорослости, обусловленной ЗВУР. Проведенный длительный мониторинг за состоянием здоровья молодых совершеннолетних после прекращения ими терапии ГР, показал благоприятный профиль безопасности на протяжении 7 лет наблюдения.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность полученных результатов, научных выводов и практических рекомендаций в диссертации определяется достаточной численностью групп пациентов для проведения клинического анализа, согласно принципам доказательной медицины, применением клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования и методов статистической обработки, адекватных поставленным задачам. Результаты исследования



согласуются с опубликованными данными по теме исследования, а также содержат новые данные.

Результаты и основные положения диссертационной работы за период 2003-2020 годы были доложены и обсуждены на более чем тридцати различных конгрессах и конференциях, семинарах, в том числе за последние три года, на:

- III Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии», 1-4 марта 2017, Москва
- XIII Российской научно-практической конференции детских эндокринологов «Персонализированная эндокринологическая помощь в педиатрии», 20-21 мая 2017, Санкт-Петербург
- Региональной научно-практической конференции «Междисциплинарные вопросы детского здоровья», 27-28 марта 2018, Пенза
- XIV Российской научно-практической конференции детских эндокринологов "Инновационные технологии в практику детского эндокринолога» 12-13 мая 2018, Санкт-Петербург
- I Научно-практической конференции Дальневосточного Федерального Округа "Актуальные вопросы эндокринологии в клинической практике» 20-21 июня 2018, Якутск
- 57 Европейском обществе детских эндокринологов ESPE, 27-29 сентября 2018, Афины, Греция,
- Научно-практической международной конференции детских эндокринологов «Персонализация подхода в лечении сахарного диабета и низкорослости у детей и подростков», 26 марта 2019, Ташкент, Узбекистан
- Ученом совете ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, 12 сентября 2019, Москва
- II Научно-практической конференции Дальневосточного Федерального Округа «Актуальные вопросы детской эндокринологии», 26 октября 2019, Владивосток
- XVI Российской научно-практической конференции детских эндокринологов «Достижения науки в практику детского эндокринолога», 12-13 сентября 2020, Санкт-Петербург
- Ученом совете ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, 20 августа 2020, Москва

### **Материалы и методы исследования**

В работе представлены результаты исследований, проведенных автором с 2003 по 2019 годы. Полученные данные основаны на результатах обследования 321 низкорослого ребенка (163 мальчика), имевшего в анамнезе задержку внутриутробного развития и родившегося с низкими параметрами тела относительно срока гестации и пола. Из них 144 ребенка имели ЗВУР в рамках синдрома Сильвера-Рассела (69 мальчиков), 177 детей с ЗВУР фенотипических признаков синдрома Сильвера-Рассела не имели. Возраст пациентов на момент первого обращения составил  $3,79 \pm 2,28$  года. Соотношение мальчиков и девочек соответствовало 1:1, как среди детей без, так и с ССР.

Сведения о массе и длине тела при рождении, сроке беременности, течении беременности были собраны у всех детей ( $N = 321$ ; общее количество беременностей 316, из них 4 многоплодные: 3 двойни и 1 тройня) по данным медицинской документации и из анамнестического опроса родителей.

Сведения о врожденных аномалиях и сопутствующих состояниях собраны у всех детей ( $N = 321$ ) по данным медицинской документации.

Фенотипические особенности оценены у всех детей ( $N = 321$ ) во время амбулаторных приемов или стационарного обследования в «НМИЦ эндокринологии».

Анализ скорости костного созревания проведен при первичном эндокринологическом обследовании у 287 низкорослых детей с ЗВУР (146 мальчиков/129 с ССР).

Время начала, продолжительность полового развития и конечный рост проанализированы в группе низкорослых детей с ЗВУР, никогда не получавших ростостимулирующую терапию ГР и достигших конечного роста ( $N = 113$ ; 64 мальчика/59 с ССР).

Состояние системы СТГ-ИФР1 при низкорослости, обусловленной ЗВУР (базальная, средняя и стимулированная секреция СТГ, а также концентрация ИФР1) изучено у 253 человек (130 мальчиков/120 с ССР). Из этих детей у 63 человек (30 мальчиков/29 с ССР) дополнительно была оценена концентрация ИФР2 и ИФРСБЗ.

Состояние гипофизарно-тиреоидной системы проанализировано в группе из 321 человека. УЗИ щитовидной железы выполнено 88 детям (57 мальчиков/47 с ССР).

Концентрации кортизола и пролактина, показатели углеводного обмена (глюкоза и иммунореактивный инсулин натощак, гликированный гемоглобин), ИМТ и липидный профиль (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды) исследованы в группе из 318 детей (183 мальчиков/151 с ССР).

Уровни лептина оценены в группе детей из 113 человек (62 мальчика/40 с ССР).

МРТ головного мозга проведено 147 детям (75 мальчиков/59 с ССР).

Молекулярно-генетическое тестирование детей с ССР проведено 61 ребенку (33 мальчика). Исследование делеционного полиморфизма гена рецептора гормона роста проведено в группе из 110 пациентов: 28 детям с ЗВУР (17 мальчиков), не имевших фенотипических признаков ССР, а также 82 детям с соматотропной недостаточностью (63 мальчика), из которых 41 ребенок (31 мальчик) имел изолированный дефицит ГР и 41 ребенок (31 мальчик) – множественную недостаточность гормонов аденогипофиза.

**Анализ эффективности и безопасности применения ГР у низкорослых детей с ЗВУР.** Все пациенты лечение ГР ранее не получали.

Эффективность моделирования ростового скачка с последующей отменой ростостимулирующей терапии при нормализации показателя линейного роста оценена у 14 детей (9 без ССР: 5 мальчиков; 5 с ССР: 2 мальчика). Расчетная доза соматропина 0,060 мг/кг/сут. Хронологический возраст на момент начала терапии составил  $4,83 \pm 1,42$  лет. Визиты пациентов осуществлялись с периодичностью 1 раз в 6 месяцев  $\pm 1$  месяц. После

нормализации показателей роста (продолжительность терапии -  $2,08 \pm 0,27$  лет), по желанию родителей, лечение было завершено, после чего дети находились под наблюдением с той же периодичностью визитов к эндокринологу (1 раз в 6 месяцев  $\pm$  1 месяц). Продолжительность наблюдения на фоне перерыва в лечении ГР -  $1,92 \pm 0,27$  лет.

**Анализ конечного роста, достигнутого на фоне терапии ГР (сравнение эффективности применения двух различных доз (0.033 мг/кг сут. и 0.060 мг/кг/сут.))** проведен в группе низкорослых детей с ЗВУР из 84 человек (46 мальчиков), из них 39 (21 мальчик) имели ССР, 45 (25 мальчиков) – не имели. Рост считался конечным достигнутым при снижении скорости роста на фоне терапии соматропином менее 2 см/год или закрытии эпифизарных зон роста: достижении костного возраста 15 лет у девочек и 17 лет у мальчиков. Хронологический возраст на момент начала терапии в общей группе  $5,31 \pm 1,83$  лет, костный возраст -  $3,19 \pm 1,98$  лет. Продолжительность непрерывной ростостимулирующей терапии соматропином составила  $7,64 \pm 2,00$  лет.

**Анализ конечного роста детей с ЗВУР, достигнутого на фоне терапии ГР по сравнению с конечным ростом нелеченых детей с ЗВУР.** Группу контроля «1» составили 113 низкорослых детей с ЗВУР в анамнезе (64 мальчика, 59 с ССР), никогда не получавшие терапию ГР.

**Анализ конечного роста детей с ЗВУР и детей с соматотропной недостаточностью, достигнутого на фоне длительной непрерывной терапии ГР.** Группу контроля «2» составили 163 ребенка с соматотропной недостаточностью (117 мальчиков, средний возраст на момент начала терапии -  $5,82 \pm 1,66$  лет, с «классическим» ДГР (выраженное отставание в росте: SDS роста  $< -2,0$ , максимальная стимулированная концентрация СТГ на стимуляционных пробах  $< 7,0$  нг/мл, низкий уровень ИФР1). У 74 детей (45,40%, 60 мальчиков) на момент начала исследования имелся изолированный СТГ-дефицит, у остальных он сочетался с другими тропными недостаточностями. Все отобранные в группу контроля дети имели высокую приверженность к лечению, длительно и непрерывно получали ее с момента постановки диагноза, были компенсированы по имеющимся тропным недостаточностям. Получаемая расчетная доза ГР - 0,033 мг/кг/сут.

**Влияние терапии ГР на половое развитие** оценено у детей с ЗВУР, достигших конечного роста (N = 84; 46 мальчиков/39 с ССР).

**Анализ гормонально-метаболических изменений на фоне длительной ростостимулирующей терапии ГР** проведен в группе из 59 низкорослых детей с ЗВУР, в течение 7 лет получавших терапию ГР и регулярно наблюдавшихся в «НМИЦ эндокринологии». В группу вошли 33 ребенка без ССР (19 мальчиков) и 26 детей с ССР (15 мальчиков), 26 детей получали лечение в расчетной дозе 0,033 мг/кг/сут., 33 ребенка – в дозе 0,060 мг/кг/сут. Контролировалась стабильность ТТГ, свТ4, кортизола (сыворотка, утро), ИФР1, пролактина, глюкозы (натощак), иммунореактивного инсулина (натощак), HbA1c, лептина, ХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ.

Группа контроля состояла из 67 детей (32 ребенка без ССР (17 мальчиков) и 35 детей с ССР (16 мальчиков)), регулярно наблюдавшихся в «НМИЦ эндокринологии», но не получавших лечение ГР. Гормонально-метаболические показатели как в лечебных, так и в контрольной

группе оценивались исходно, через 3 и 6 месяцев, в последующем – каждые 6 месяцев. Длительность наблюдения составила 7 лет.

Оценка состояния здоровья молодых взрослых с ЗВУР в анамнезе в течение 7 лет после прекращения длительной терапии ГР проведена в группе из 48 молодых взрослых, имевших ЗВУР и низкорослость в детстве. 27 человек: 14 без ССР (9 мужчин) и 13 с ССР (6 мужчин), в течение 7 лет, до достижения конечного роста, получали терапию ГР и регулярно наблюдались в «НМИЦ эндокринологии».

В группу контроля вошли 21 молодых взрослых с ЗВУР в анамнезе (14 без ССР (6 мужчин) и 7 с ССР (4 мужчины)). Гормонально-метаболические показатели (ТТГ, свТ4, глюкоза (натощак), HbA1c, иммунореактивный инсулин (натощак), ХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ) как в лечебных, так и в контрольной группе оценивались исходно и в последующем ежегодно. Длительность наблюдения составила 7 лет.

### Клиническое обследование

**Общеклиническое обследование**, включавшее сбор анамнеза, жалоб, физикальный осмотр, оценку физического и полового развития, проведено всем пациентам (N = 321) в Институте детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Оценка физического развития осуществлялась на основании антропометрических показателей – роста и массы тела. Рост измерялся при помощи механического ростомера (Harpenter stadiometr, Holtain Ltd, UK) с точностью до 0,1 см. Для оценки отклонения роста пациента от среднего роста в популяции рассчитывался коэффициент стандартного отклонения SDS (Standard Deviation Score) по формуле:  $SDS = \frac{X - \text{cp}X}{SD}$ , где X – рост пациента,  $\text{cp}X$  – средний рост для данного хронологического пола и возраста, SD – стандартное отклонение для данного хронологического возраста и пола. Данная методика соответствует Международным Британским стандартам (Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH, 1970). Масса тела измерялась на электронных напольных весах, у детей младшего возраста, не начавших ходить – на детских электронных весах для новорожденных, показатели веса представлены с точностью до 0,1 кг. Индекс массы тела рассчитывался по формуле:  $ИМТ = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост (м)}^2}$ . Расчет площади поверхности тела проводился по формуле Мостеллера:  $ППТ = 0,0167 * \text{масса тела (кг)}^{0,5} * \text{рост (см)}^{0,5}$ . Оценка полового развития проводилась согласно классификации Tanner (1968). Объем тестикул у мальчиков оценивался с помощью орхидометра Prader.

### Гормональные и биохимические методы обследования

Определение концентрации гормонов и биохимических показателей проводилось в клиничко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Забор крови осуществлялся в утренние часы, натощак (не менее через 8 часов после приема пищи), используя венепункцию локтевой вены при помощи одноразовых катетеров. Определение ТТГ и свободного Т4 проводилось при помощи автоматизированной системы «Vitros» фирмы «Johnson & Johnson company» методом усиленной люминесценции. Определение СТГ и пролактина проводилось радиоиммунологическим методом при помощи системы «Immunometrix», используя  $I^{125}$ . Кортизол определялся радиоиммунологическим методом (RIA H3). Определение лептина проводилось с помощью

иммуноферментного анализа (ИФА). **ИФР1** определялся специфическими RIA наборами. Для уровня ИРФ1 рассчитывался коэффициент стандартного отклонения (SDS) по формуле:  $SDS = (\text{фактический показатель} - \text{средний показатель для данного возраста}) / \text{стандартное отклонение (SD) для данного возраста}$ . Определение **иммунореактивного инсулина** проводилось с помощью твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа. Уровни **ИФР2** и **ИФРСБЗ** определялись специфическими RIA наборами. Определение СТГ проводилось радиоиммунологическим методом (RIA  $I^{125}$ ). Для оценки соматотропной функции гипофиза использовался провокационный тест с клонидином и/или инсулином (в соответствии с критериями, прописанными в Национальном консенсусе по диагностике и лечению гипопитуитаризма у детей и подростков (2018)). В ходе теста с клонидином использовался Клофелин (АО Органика, Россия) в дозе  $0,15 \text{ мг/м}^2$ , заборы крови для определения уровня СТГ осуществлялись до, через 30, 60, 90 и 120 минут после приема клофелина per os. В ходе теста с инсулином использовался Actrapid HM (Novo Nordisk, Дания) в дозе  $0,1 \text{ Ед/кг}$  массы тела, заборы крови для определения уровня СТГ осуществлялись до, через 15, 30, 45, 60 и 90 минут после внутривенного введения инсулина. Исследования проводились в утренние часы, натощак, используя венепункцию локтевой вены при помощи одноразовых катетеров. Определение концентрации **глюкозы** натощак проводилось гексокиназным методом. **Гликированный гемоглобин** определяли с помощью ионообменной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Уровни липидов (ХС, ЛПНП, ЛПВП и ТГ) определяли энзиматически-колориметрическим методом на приборе «Hitachi» (Япония). **Индекс НОМА-IR** (Homeostasis Model Assessment), вычислялся по формуле:  $\text{НОМА-IR} = I_0 \text{ (мкМЕ/мл)} * G_0 \text{ (ммоль/л)} / 22,5$ , где  $I_0$  – базальное содержание инсулина крови,  $G_0$  – глюкоза плазмы натощак.

**Индекс Caro** вычислялся по формуле:  $\text{Caro} = G_0 \text{ (ммоль/л)} / I_0 \text{ (мкМЕ/мл)}$ , где  $I_0$  – базальное содержание инсулина крови,  $G_0$  – глюкоза плазмы натощак.

**Индекс QUICKI** (Quantitative Insulin sensitivity Check Index, количественный индекс чувствительности к инсулину) вычислялся по формуле:  $1/(\log(I_0) + \log(G_0))$ , где  $I_0$  – базальное содержание инсулина крови (мкМЕ/мл),  $G_0$  – глюкоза плазмы натощак (мг/дл). Перевод глюкозы из ммоль/л в мг/дл осуществлялся по формуле:  $G_0 \text{ (ммоль/л)} * 18 = G_0 \text{ (мг/дл)}$ .

**Коэффициент атерогенности (КА)** вычислялся по формуле:  $\text{КА} = (\text{ХС} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}$ .

**Метаболический индекс (МИ)** – косвенный расчетный индекс, учитывающий изменения углеводного и липидного спектров одновременно, вычислялся по формуле:  $\text{МИ} = (\text{ТГ}_0 \text{ (ммоль/л)} * G_0 \text{ (ммоль/л)}) / \text{ЛПВП}^2 \text{ (ммоль/л)}$ , где ТГ – триглицериды,  $G_0$  – глюкоза плазмы натощак, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

#### Инструментальные методы обследования

**Рентгенография кистей с лучезапястными суставами** проводилась в отделе лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Оценка степени дифференцировки скелета проводилась по методу Tanner and Whitehouse (TW2).

**Магнитно-резонансная томография головного мозга** проводилась в отделе лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России на томографе фирмы

«Simens Magnetom Impact» (Erlangen, Германия) с напряженностью магнитного поля 1 Тесла. Для получения сагиттальных, фронтальных и аксиальных изображений применялись параметры TR/TF/FA = 330/12/70 (импульсные последовательности «турбоспин-эхо», взвешенные по T2. Толщина среза составляла 3 мм для сагиттальных и фронтальных изображений и 4 мм для аксиальных. Исследование осуществлялось в положении пациента лежа на спине, без предварительной подготовки.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводилось в отделении ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России на аппарате «Toshiba-77a» в реальном режиме времени с частотой датчика 3,5 МГц. Расчет объема правой доли щитовидной железы проводился по формуле:  $V \text{ правой доли (см}^3\text{)} = \text{ширина (см)} * \text{длина (см)} * \text{толщина (см)} * 0,479$ . Аналогично рассчитывался объем левой доли. Расчет общего объема щитовидной железы проводился по формуле:  $\text{Общий объем (см}^3\text{)} = V \text{ правой доли} + V \text{ левой доли}$ .

#### Молекулярно-генетические исследования

Выявление наличия однородительской материнской дисомии хромосомы 7 (ОРД7) и нарушений метилирования региона 11p15 проводилось в лаборатории эпигетики ФГБНУ «МГНЦ им. академика Н.П.Бочкова». Для определения **однородительской материнской дисомии (ОРД) хромосомы 7** проведен микросателлитный анализ локусов критических районов 7q33-34 (D7S2519, D7S91824) и 7p12.1-12.3 (D7S2422, D7S1818). Анализ проведен стандартным методом ПЦР с последующей визуализацией продуктов реакции окраской нитратом серебра.

Определение метилирования района IGF2 (*IGF2*, *H19*) проводилось методом метилчувствительной ПЦР (МЧ-ПЦР). Изучение **делеционного полиморфизма гена рецептора гормона роста** проводилось в отделе молекулярной биологии и генетики ФГБУ «ФНКЦ ФХМ ФМБА» России. Исследование гена рецептора гормона роста осуществлялось с использованием метода ПЦР-амплификации с последующим разделением и анализом фрагментов в агарозном геле.

#### Статистический анализ

Статистический анализ материала проводился с использованием пакета программ STATISTICA 12 for Windows. Данные представлены в виде среднее  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ); медиана, интерквартильный интервал (1 и 3 квартили) ( $Me Q1 \div Q3$ ). Равенство средних оценивалось с помощью дисперсионного анализа или по t-критерию Стьюдента. Критерий Стьюдента (в том числе парный критерий Стьюдента) использовался при сравнении количественных параметров и долей при характере распределения выборки, близкой к нормальной. Анализ качественных признаков проводился с применением  $\chi^2$ .

В группах с малым числом пациентов применялся точный критерий Фишера, непараметрический U-критерий Манна-Уитни, для анализа сравнения одной группы до и на фоне/после лечения применялся критерий Уилкоксона. Связь между различными показателями устанавливали с помощью стандартного корреляционного анализа. Все статистические тесты выполнялись для двустороннего уровня значимости и различия гипотез считались достоверными при уровне значимости менее 0,05.



## Результаты

### Особенности течения беременности у детей с ЗВУР

Проанализированы 316 беременностей, среди которых 4 многоплодные: 3 двойни и 1 тройня, все дети с ССР были рождены от одноплодных беременностей. Патологическое течение беременности отмечено в 73,4% случаев ( $N = 232$ ), в группе без ССР в 74,4% ( $N = 128$ ), с ССР – в 72,2% случаев ( $N = 104$ ). Среди неблагоприятно протекавших беременностей наиболее часто наблюдались: фето-плацентарная недостаточность (гипотрофия плода) - 76,3% случаев ( $N = 177$ ), с одинаковой частотой в группах без и с ССР: 71,9 % ( $N = 92$ ) и 81,7% ( $N = 85$ ) соответственно, а также угроза прерывания беременности – 52,6 % случаев ( $N = 122$ ). Последняя в группе без ССР отмечалась в 2 раза чаще, чем при ССР: 70,3% ( $N = 90$ ) и 30,8% ( $N = 32$ ), соответственно.

В 30,6% случаев ( $N = 71$ ) беременность протекала на фоне сопутствующей соматической патологии (гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, хронический гепатит, хронический пиелонефрит, хронический энтероколит), гинекологической патологии (хронический аднексит, миома матки, эндометриоз, двурогая матка), анемии, в 23,3% случаев ( $N = 54$ ) - на фоне инфекционных заболеваний (цитомегаловирусная, герпетическая инфекции, микоплазмоз, уреаплазмоз, инфекционный мононуклеоз, ОРЗ, грипп). В 6,0% случаев ( $N = 14$ ) имелись сведения о курении во время беременности, в 1,7% ( $N = 4$ ) - о злоупотреблении во время беременности алкоголем. В 56,5% ( $N = 131$ ) наблюдалось сочетание нескольких неблагоприятных факторов.

Неправильное положение плода было диагностировано в 14,3% ( $N = 46$ ), одинаково часто в случаях без и с ССР (15,3% ( $N = 27$ ) и 13,2% ( $N = 19$ )). Наиболее часто наблюдалось чистое ягодичное (не полное) – 74,0% ( $N = 34$ ), значительно реже поперечное – 13,0% ( $N = 6$ ), ножное – 6,5% ( $N = 3$ ) и смешанное ягодичное (полное) - 6,5% ( $N = 3$ ). Значимых различий по частоте встречаемости неправильного положения плода между группами с и без ССР выявлено не было.

Оперативным родоразрешением закончились 73 беременности (23,1%), из них 47 (27,3%) в группе без ССР, 26 (18,1%) - с ССР.

Асфиксия в родах зафиксирована в 134 случаях (41,7%), с одинаковой частотой в группах без и с ССР: 40,1% ( $N = 71$ ) и 43,4% ( $N = 63$ ) соответственно.

### Акушологические показатели при рождении

Анализ весо-ростовых показателей показал, что большинство детей 74,0% ( $N = 238$ ) при рождении имели как дефицит массы, так и длины тела. Изолированный дефицит массы тела (МТ) при рождении наблюдался у 21% ( $N = 67$ ), изолированный дефицит длины тела – у 5,0% детей ( $N = 16$ ). Значительных различий между детьми с ССР и без него, между мальчиками и девочками не выявлено.

Средняя масса тела при рождении составила  $1997,8 \pm 330,0$  г, что значительно ниже нормы для соответствующего срока гестации, о чем свидетельствует низкое значение SDS<sub>мт</sub> при рождении:  $-3,3 \pm 0,8$ . Аналогично дефициту МТ, длина тела на момент рождения также была значительно ниже нормы:  $43,9 \pm 2,4$  см, SDS роста при рождении:  $-2,9 \pm 1,3$ . Так как дефицит

МТ оказался более выраженным, чем длина тела, ИМТ при рождении был также значительно снижен:  $10,3 \pm 1,5$  ( $SDS_{\text{имт}}$ :  $-2,9 \pm 1,7$ ). Достоверных различий (за исключением абсолютных показателей массы тела:  $2096,7 \pm 429,5$  г и  $1904,7 \pm 400,8$  г, соответственно ( $p = 0.025$ )) между мальчиками и девочками выявлено не было.

При рождении дети с ССР по сравнению с детьми без ССР имели значительно меньшие МТ,  $SDS_{\text{мт}}$  (рис.1), длину тела и  $SDS$  длины тела. По ИМТ и  $SDS_{\text{имт}}$  достоверных различий выявлено не было.

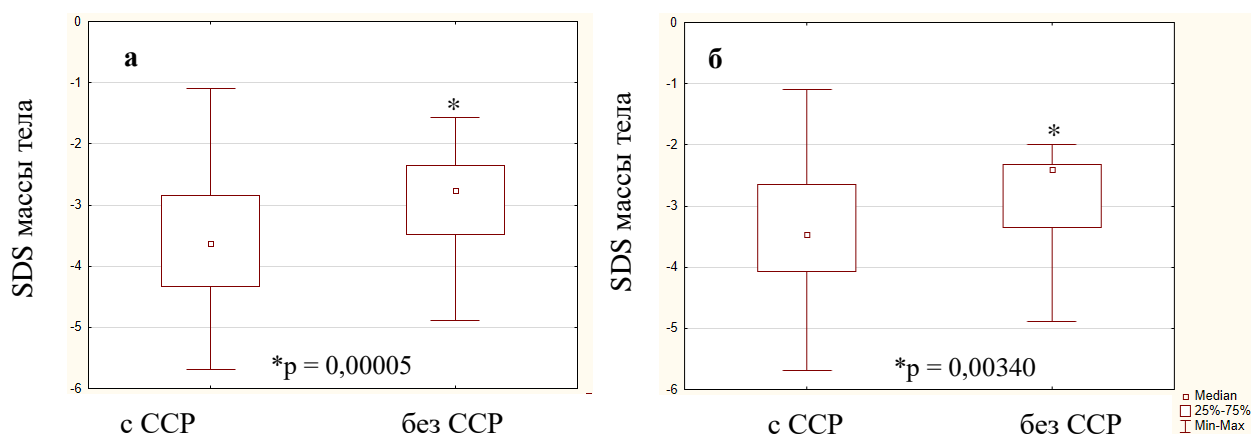


Рисунок 1.  $SDS$  массы тела при рождении у детей с и без ССР  
а общая группа, б мальчики

### Врожденные аномалии и сопутствующие состояния

Среди низкорослых детей с ЗВУР, различные пороки развития почек и чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) наблюдались в 16,5% случаев ( $N = 53$ ), у детей с ССР чаще, чем у детей без данного синдрома: 23,6% ( $N = 34$ ) и 10,7% ( $N = 19$ ), соответственно, у мальчиков несколько чаще, чем у девочек: 19,6% ( $N = 32$ ) и 13,3% ( $N = 21$ ), соответственно. Наиболее частой патологией развития оказалась врожденная пиелюктазия, которая была выявлена в 13,1% случаев ( $N = 42$ ). У детей с ССР ее частота была в два раза выше по сравнению с детьми без ССР: 18,1% ( $N = 26$ ) против 9,0% ( $N = 16$ ), у мальчиков несколько выше, чем у девочек: 15,3% ( $N = 25$ ) против 10,8% ( $N = 17$ ). Четверо детей (1,3%) имели удвоение ЧЛС, трое (0,9%) - тазовую дистопию левой почки, двое – гипоплазию одной почки.

Та или иная аномалия развития сердца наблюдалась в 33,0% случаев ( $N = 106$ ), у 36,2% ( $N = 67$ ) детей без ССР и у 27,1% ( $N = 39$ ) детей с ССР, с одинаковой частотой у мальчиков и девочек: 31,9% ( $N = 52$ ) против 34,2% ( $N = 54$ ). Наиболее частой аномалией развития оказалось открытое овальное окно (ООО), выявленное у 71 ребенка (22,1%), с равной частотой у детей без и с ССР: 22,6% ( $N = 40$ ) и 21,5% ( $N = 31$ ), соответственно. У девочек она наблюдалась несколько чаще, чем у мальчиков: 26,0% ( $N = 41$ ) против 18,4% ( $N = 30$ ). В подавляющем большинстве случаев дефект характеризовался небольшими размерами (менее 3 мм) и не вызывал значимых гемодинамических нарушений. У двоих детей в анамнезе имелись сведения о большом размере ООО, что вызвало необходимость оперативного вмешательства в раннем возрасте.

Наличие двустворчатого аортального клапана (ДАК) было выявлено в 4,7% случаев ( $N = 15$ ). У детей без ССР данная аномалия наблюдалась чаще, чем у детей с ССР: 6,8% ( $N = 10$ ) против 2,6% ( $N = 8$ ).



= 12) против 2,1% (N = 3), гендерных различий, выявлено не было. У всех детей ДАК нормально функционировал, не вызывая гемодинамических нарушений.

У 13 детей (4,1%) имелся дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), в 3,1% случаев (N = 10) данная аномалия не вызывала значимых гемодинамических нарушений, в анамнезе у троих детей имелись сведения об оперативном вмешательстве. ДМЖП несколько чаще наблюдался в группе без ССР: 5,7% (N = 10) против 2,1% (N = 3), с равной частотой у мальчиков и девочек: 4,3% (N = 7) против 3,8% (N = 6).

Проведенный скрининг на врожденные аномалии сердца у низкорослых детей с ЗВУР тяжелых пороков сердца не обнаружил. Были выявлены следующие врожденные аномалии сердца: ООС (22,1%) с частотой, соответствующей общепопуляционной; ДАК (4,7%) с повышенной частотой встречаемости у детей без ССР (6,8%) по сравнению с детьми с ССР (2,1%); ДМЖП (3,1%) с частотой выше популяционной, особенно у детей без ССР (5,7%) по сравнению с детьми с ССР (2,1%), что возможно, обусловлено влиянием неблагоприятного течения беременности. Другие аномалии наблюдались в единичных случаях.

#### Аномалии развития половых органов

Аномалии развития половых органов у мальчиков встретились в 17,2% случаев (N = 28), среди которых наиболее часто - крипторхизм, наблюдавшийся у 25 мальчиков (15,3%), в группе с ССР – у 13 человек (18,8%), в группе без ССР – у 12 мальчиков (12,8%). В 68,0% случаев крипторхизм был двусторонним (N = 17). Высокий процент крипторхизма у детей старше 2-летнего возраста свидетельствует о том, что гормональные сдвиги, возникшие во время внутриутробного развития, в ряде случаев сохранились и в постнатальном периоде, что привело к отсутствию с одной стороны опускания яичек, а с другой - спонтанного ускорения в росте в первые месяцы жизни ребенка. Помимо крипторхизма у одного мальчика без ССР наблюдалась стволовая форма гипоспадии, у двух мальчиков с и без ССР – варикоцеле.

Среди девочек аномалия развития половых органов встретила лишь в одном случае – у девочки без ССР имелся синдром Майера-Рокитанского-Кюстнера-Хаузера. Вероятнее всего данный случай относится к случайным находкам, не связанным с ЗВУР.

#### Заболевания эндокринной системы

Хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ) был выявлен у 21 ребенка (6,2%), из них 17 детей находились в состоянии эутиреоза. У трех детей на фоне ХАИТ наблюдался гипотиреоз, потребовавший заместительной терапии тиреоидными препаратами. Частота ХАИТ у девочек оказалась в 3 раза выше, чем у мальчиков: 9,5% (N = 15) против 3,1% (N = 5), значимых различий по частоте встречаемости ХАИТ между группой без и с ССР не наблюдалось. Как и в общей популяции, у низкорослых детей с ЗВУР, распространенность ХАИТ среди лиц женского пола была выше.

#### Психоневрологические проблемы

Из всей группы низкорослых детей с ЗВУР детским церебральным параличом (ДЦП) страдали 14 человек (4,4%), с равной частотой мальчики и девочки: 4,3% (N = 7) и 4,4%

(N = 7), соответственно. У детей без ССР ДЦП наблюдался в 5,1% (N = 9), с ССР – в 3,5% (N = 5). Гемиплегия встречалась чаще (3,4%), чем двусторонняя гемиплегия – в 0,9 %. В ряде случаев имело место сочетание ДЦП и эписиндрома, ДЦП и задержки психоречевого развития, ДЦП + эписиндром + задержка психоречевого развития. Частота ДЦП у низкорослых детей с ЗВУР (4,4%) оказалась в 10 раз выше популяционной (0,2-0,4%).

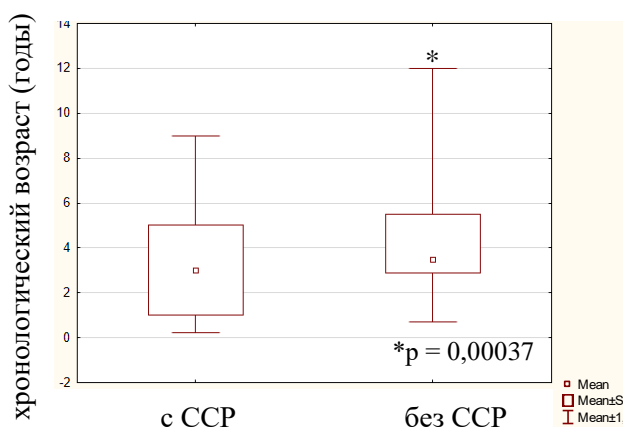
Среди обследованных низкорослых детей с ЗВУР, частота эписиндрома оказалась в 3 раза выше популяционной: он имелся у 8 детей, из них у 5 человек (1,6%) эписиндром был изолированный, у двоих детей наблюдалось сочетание эписиндрома и ДЦП, у одного ребенка – сочетание эписиндрома с ДЦП и задержкой психоречевого развития.

У половины детей с ЗВУР (54,8%, N = 176) имел место синдром гипервозбудимости, с равной частотой у мальчиков и девочек: 56,4% (N = 92) и 53,2% (N = 84), соответственно. Среди детей с ССР синдром гипервозбудимости наблюдался чаще, чем у детей без ССР: 74,3% (N = 107) против 39,0% (N = 69), соответственно. Все дети в обследованной группе были старше 2 лет, в связи с чем, частота синдрома гипервозбудимости низкорослых детей с ЗВУР оказалась значительно выше популяционной (менее 10%), особенно у детей с ССР.

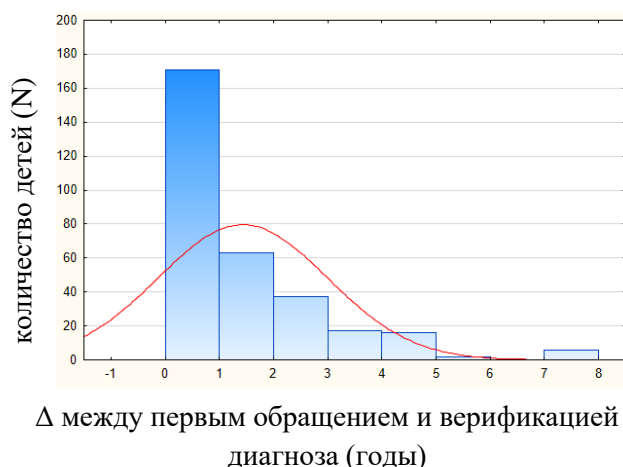
Таким образом, у низкорослых детей с ЗВУР, психоневрологические заболевания наблюдаются в высоком проценте случаев – 66,0%. По сравнению с общей детской популяцией они имеют повышенную частоту развития ДЦП, эписиндрома и синдрома гипервозбудимости, что вероятно, является следствием внутриутробных проблем.

### **Возраст и ауксологические показатели на момент первого обращения к эндокринологу и диагностики причины низкорослости**

У подавляющего большинства детей – в 86,0% случаев (N = 276) отставание в росте наблюдалось с первого месяца жизни, у детей без ССР - в 79,7%, у детей с ССР - 89,6% случаев. Остальные дети начинали отставать в росте несколько позднее, однако к 12-месячному возрасту дефицит роста отмечался у всех (100%), даже тех, кто при рождении отставал только по массе тела.



**Рисунок 2. Хронологический возраст на момент первого обращения у детей с и без ССР**



**Рисунок 3. Разница во времени между первым обращением к эндокринологу и верификацией диагноза, распределение**

Хронологический возраст (ХВ) на момент первого обращения к эндокринологу в связи с отставанием физического развития составил  $3,8 \pm 2,3$  лет, без достоверных гендерных различий. Родители детей с ССР по поводу отставания в физическом развитии ребенка начинали обращаться значительно раньше, чем родители детей, не имеющих ССР:  $3,3 \pm 2,2$  против  $4,2 \pm 2,2$  года,  $p = 0,00037$  (рис.2). Мальчики на момент первой консультации эндокринолога оказались младше девочек:  $3,9 \pm 2,3$  года против  $4,5 \pm 2,1$  лет,  $p = 0,014$ .

Окончательная верификация диагноза: «Низкорослость, обусловленная задержкой внутриутробного развития» у доношенных детей правомочна при ХВ не менее 2 лет, что связано с необходимостью исключить влияние спонтанного ростового скачка. По этой причине даже при наличии выраженной низкорослости в раннем возрасте, окончательно установить данный диагноз возможно не ранее 2-летнего возраста. На момент постановки диагноза ХВ в общей группе составил  $5,2 \pm 2,3$  лет, дети с ССР были младше детей без ССР:  $4,8 \pm 2,0$  года против  $5,6 \pm 2,5$  лет,  $p = 0,0100$ , мальчики – младше девочек:  $5,0 \pm 2,2$  лет против  $5,5 \pm 2,4$  лет,  $p = 0,019$ . Помимо этого, значимые различия по ХВ на момент постановки диагноза имелись среди мальчиков без и с ССР:  $5,2 \pm 2,3$  лет против  $4,7 \pm 2,0$  лет,  $p = 0,0300$ . Временной промежуток между первым обращением к эндокринологу и установлением диагноза составил  $1,5 \pm 1,7$  года (рис. 3), у мальчиков это время оказалось значительно меньше, чем у девочек:  $1,3 \pm 1,4$  года против  $1,6 \pm 1,7$  года,  $p = 0,038$ ; у детей без ССР – меньше по сравнению с детьми с ССР:  $1,4 \pm 1,7$  года против  $1,5 \pm 1,4$  года,  $p = 0,0255$ .

На момент диагностики низкорослости дети имели выраженное отставание в росте: средний SDS роста составил:  $-3,1 \pm 0,7$ . Девочки имели значительно большее отставание в росте по сравнению с мальчиками (SDS роста):  $-3,3 \pm 0,7$  против  $-3,0 \pm 0,7$ ,  $p = 0,0004$ , дети с ССР были значительно ниже детей без ССР (SDS роста):  $-3,3 \pm 0,8$  против  $-2,9 \pm 0,5$ ,  $p = 0,00001$  (рис.4).

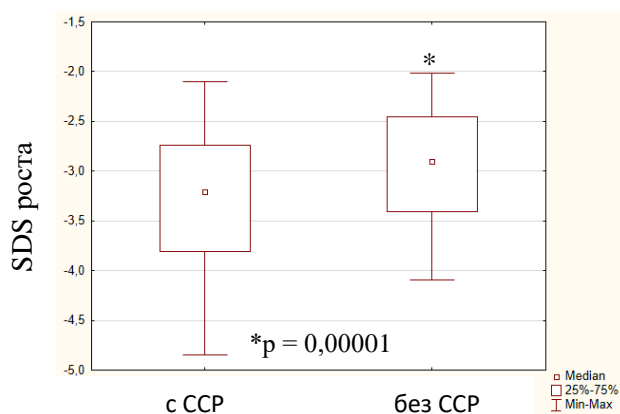


Рисунок 4. SDS роста на момент диагностики у детей с и без ССР

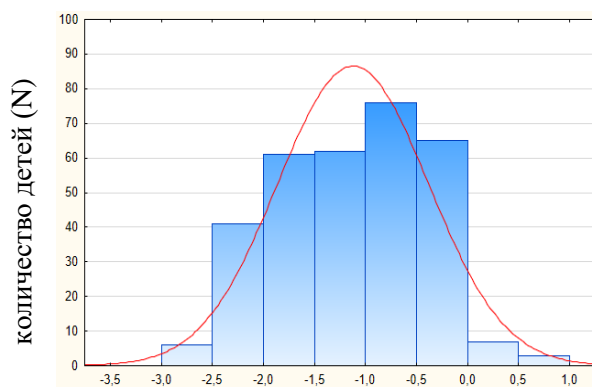


Рисунок 5. SDS скорости роста на момент диагностики, распределение

Скорость роста на момент постановки диагноза в среднем составила  $4,5 \pm 0,7$  см/год (рис. 5), что соответствовало SDS скорости:  $-1,1 [-2,9 \div 0,2]$ . Дети с ССР имели меньшую скорость роста по сравнению с детьми без ССР.

Таким образом, при первом обращении к эндокринологу по поводу отставания в росте, достоверных гендерных различий по ХВ не наблюдалось. Однако, временной промежуток между первым обращением и верификацией диагноза у мальчиков был значительно меньше, чем у девочек, вследствие чего ХВ на момент верификации диагноза у мальчиков был достоверно меньше, чем у девочек, при этом мальчики имели меньшее отставание в

росте и большую скорость роста по сравнению с девочками. Полученные гендерные различия, вероятно, обусловлены тем, что для социальной адаптации адекватное физическое развитие у лиц мужского пола имеет большую значимость по сравнению с лицами женского пола, что объясняет большую обеспокоенность родителей и большую настороженность врачей в отношении мальчиков.

На момент первого обращения к эндокринологу, так же, как и на момент верификации диагноза, дети с ССР были достоверно младше, и это несмотря на то, что временной промежуток между первым обращением к эндокринологу и установлением диагноза у них оказался достоверно больше, чем у детей без ССР. На момент диагностики дети с ССР отличались значительно большим отставанием в росте и меньшей скоростью роста. Помимо этого, дети с ССР имели выраженные фенотипические особенности, что, зачастую, мотивировало родителей обратиться за медицинской помощью в более ранние сроки. Большой промежуток по времени между данными событиями у детей с синдромом ССР, может быть обусловлен дополнительным временем, затраченным на генетическое консультирование и в ряде случаев – проведение молекулярно-генетической диагностики.

### **Фенотипические особенности низкорослых детей с задержкой внутриутробного развития**

Асимметрия тела встретилась только у детей с ССР, она была выявлена в 43,8% случаев (N = 63), с равной частотой у мальчиков: 46,4% (N = 32) и девочек: 41,3% (N = 31). У 49,2% (N = 31) детей наблюдалась левосторонняя гемигипоплазия тела, у 50,8% - правосторонняя (N = 32). Соотношение участия правой и левой сторон в формировании асимметрии тела составило 1:1.

Большой выступающий лоб значительно чаще наблюдался у детей с ССР (табл. 1): у 101 ребенка с ССР (70,1%) и 18 детей без ССР (10,2%).

Для детей с ССР характерной фенотипической особенностью является гипоплазия нижней челюсти: выявлена у 111 (77,1%) детей с ССР и 13 (7,3%) детей без ССР. Сочетание большого выступающего лба и гипоплазии нижней челюсти приводит к формированию своеобразного овала лица, являющегося типичным фенотипическим признаком синдрома Сильвера-Рассела - лица «треугольной формы». Данная особенность встретилась в 82,6% случаев (N = 119) среди детей с ССР и в 6,3% (N = 11) среди детей без ССР.

Маленький размер нижней челюсти, обуславливает формирование неправильного зубного ряда. Неправильный рост зубов был выявлен в 61,8% случаев (N = 89) у детей с ССР и в 14,7% (N = 26) у детей без ССР.

Среди детей с ССР чаще встречались тонкие губы и опущенные уголки рта. Клинодактилию V пальцев кистей имели все дети (100%) с ССР и 34 ребенка (19,2%) без ССР. Такие фенотипические особенности, как оттопыренные уши, низкий рост волос на шее сзади, пигментные пятна цвета «кофе с молоком» у детей с и без ССР наблюдались с равной частотой.

### **Особенности костного созревания**

Скорость костного созревания у низкорослых детей с ЗВУР дошкольного возраста оказалась замедленной: наблюдалось отставание костного возраста (КВ) от ХВ на  $1,9 \pm 0,7$  года, у мальчиков отставание составило  $2,0 \pm 0,7$  года, у девочек –  $1,9 \pm 0,7$  года, без достоверных различий между ними.

Таблица 1

## Фенотипические особенности детей, родившихся с ЗВУР

	общая группа (N / %)			без ССР (N / %)			с ССР (N / %)		
	всего N = 321	М N = 163	Ж N = 158	всего N = 177	М N = 94	Ж N = 83	всего N = 144	М N = 69	Ж N = 75
большой выступающий лоб	119 / 37,1	60 / 36,8	59 / 37,3	18 / 10,2	10 / 10,6	8 / 9,6	101 / 70,1	50 / 72,5	51 / 68,0
гипоплазия нижней челюсти	124 / 38,6	60 / 36,8	64 / 40,5	13 / 7,3	7 / 7,5	6 / 7,2	111 / 77,1	53 / 76,8	58 / 77,3
«треугольное» лицо	130 / 40,5	64 / 39,3	66 / 41,8	11 / 6,3	6 / 6,4	5 / 6,0	119 / 82,6	58 / 84,1	61 / 81,3
опущенные уголки рта	68 / 21,2	35 / 21,5	33 / 20,9	15 / 8,5	9 / 9,6	6 / 7,2	53 / 36,8	26 / 37,7	27 / 36,0
тонкие губы	99 / 30,84	48 / 29,5	51 / 32,3	13 / 7,3	8 / 8,5	5 / 6,0	86 / 59,7	40 / 58,0	46 / 61,3
неправильный рост зубов	115 / 35,83	59 / 36,2	56 / 35,44	26 / 14,7	15 / 16,0	11 / 13,3	89 / 61,8	44 / 63,8	45 / 60,0
дисплазия эмали молочных зубов	53 / 16,51	29 / 17,8	24 / 15,2	25 / 14,1	14 / 14,9	11 / 13,3	28 / 19,4	15 / 21,7	13 / 17,3
«готическое» нёбо	100 / 31,2	48 / 29,5	52 / 32,9	31 / 17,5	15 / 16,0	16 / 19,3	69 / 47,9	33 / 47,8	36 / 48,0
птоз век	16 / 5,0	10 / 6,3	6 / 3,8	4 / 2,3	3 / 3,2	1 / 1,2	12 / 8,3	7 / 10,1	5 / 6,7
эпикант	43 / 13,4	23 / 14,1	20 / 12,7	14 / 7,9	8 / 8,5	6 / 7,2	29 / 20,1	15 / 21,7	14 / 18,7
оттопыренные уши	63 / 19,6	34 / 20,9	29 / 18,4	28 / 15,8	16 / 17,0	12 / 14,5	35 / 24,3	18 / 26,1	17 / 22,7
низкий рост волос на шее сзади	13 / 4,1	6 / 3,7	7 / 4,4	8 / 4,5	4 / 4,3	4 / 4,8	5 / 3,5	2 / 2,9	3 / 4,0
клинодактилия V пальцев кистей	178 / 55,5	88 / 55,0	90 / 56,0	34 / 19,2	19 / 20,2	15 / 21,7	144 / 100,0	69 / 100,0	75 / 100,0
асимметрия тела	63 / 19,6	32 / 19,6	31 / 19,6	0	0	0	63 / 43,8	32 / 46,4	31 / 41,3
пигментные пятна цвета «кофе с молоком»	26 / 8,1	9 / 5,5	17 / 10,8	16 / 9,0	6 / 6,4	10 / 12,1	10 / 6,9	3 / 4,4	7 / 9,3

КВ у детей без ССР в среднем отставал от ХВ на  $1,9 \pm 0,7$  года, в группе с ССР – на  $2,0 \pm 0,7$  года, достоверных различий между группами не обнаружено. Выявлена обратная корреляция между ХВ ребенка и  $\Delta$  ХВ-КВ. Чем старше ребенок, тем меньше КВ отстает от хронологического (рис. 6). Таким образом, с возрастом у низкорослых детей, родившихся с ЗВУР, наблюдалась спонтанная прогрессия костного созревания, которая к началу полового созревания приводила к нивелированию отставания костного возраста от ХВ, а зачастую - к его опережению.

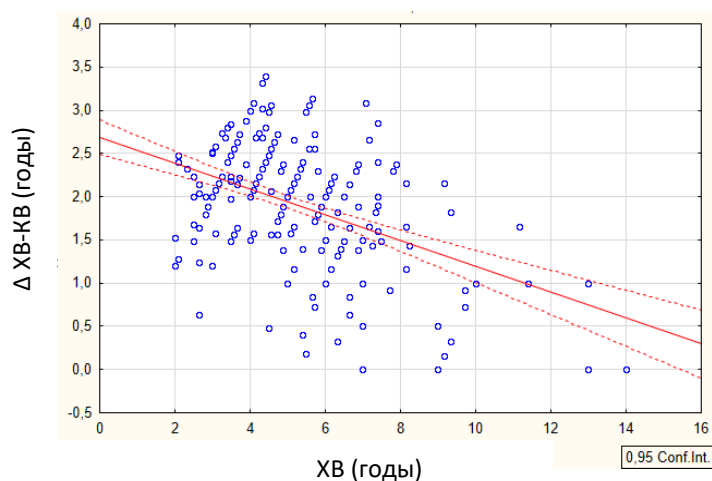


Рисунок 6. Спонтанная прогрессия костного возраста  
Корреляция между ХВ и дельта ХВ–КВ

### Половое развитие

Хронологический возраст на момент начала пубертата в среднем составил  $11,4 \pm 1,1$  лет. Как и в общей популяции здоровых детей, девочки вступали в период полового развития раньше, чем мальчики:  $11,1 \pm 1,4$  лет и  $11,7 \pm 0,8$  лет, соответственно,  $p = 0,0142$ . Дети с ССР в период полового развития вступали раньше, чем дети без ССР:  $11,5 \pm 1,3$  лет против  $11,8 \pm 0,8$  лет, соответственно,  $p = 0,000217$ . Преждевременное половое развитие отмечено у двух девочек с ССР, среди детей без ССР случаев преждевременного полового развития не наблюдалось. У девочек средний ХВ менархе составил  $13,3 \pm 1,3$  лет, имелись достоверные различия между группой с и без ССР:  $12,8 \pm 1,5$  лет и  $13,9 \pm 0,7$  лет, соответственно,  $p = 0,0063$ . Период от начала полового развития до менархе в среднем составил  $2,2 \pm 0,2$  лет, у девочек с ССР он был короче, чем у девочек без ССР:  $2,1 \pm 0,2$  лет против  $2,3 \pm 0,2$  лет,  $p = 0,0016$ .

Таким образом, для детей с ССР характерно более раннее начало полового развития по сравнению с детьми без ССР, после начала полового развития у девочек с ССР менархе наступает раньше, чем у девочек без данного синдрома.

### Конечный рост людей с ЗВУР в анамнезе, не имевших спонтанного ростового ускорения роста

Средне-родительский рост (СРР) детей с ЗВУР соответствовал общепопуляционным значениям, у мужчин СРР был закономерно выше, чем у женщин, однако по SDS<sub>СРР</sub> гендерных различий не наблюдалось: у мужчин СРР в среднем составил  $174,0 \pm 4,6$  см (медиана SDS<sub>СРР</sub>:  $-0,1 [-1,5 \div 1,1]$ ), у женщин -  $159,4 \pm 5,9$  см (медиана SDS<sub>СРР</sub>:  $-0,3$

$[-2,7 \div 1,7]$ ). Группы без и с ССР по средне-родительскому росту и SDSсрр оказались сравнимыми, различие выявлено лишь между мужчинами без и с ССР (у последних медиана SDSсрр оказалась несколько выше:  $0,1 [-1,5 \div 1,1]$  против  $-0,5 [-1,5 \div 1,1]$ ,  $p = 0,0344$ ), в группе без ССР имелись гендерные различия: SDSсрр мужчин оказался ниже, чем у женщин:  $-0,5 [-1,5 \div 1,1]$  против  $-0,3 [-2,7 \div 1,1]$ ,  $p = 0,001$ . Конечный достигнутый рост (КДР) низкорослых детей с ЗВУР был значимо ниже ССР во всех группах, равно как и SDSкдр – ниже SDSсрр (табл. 2).

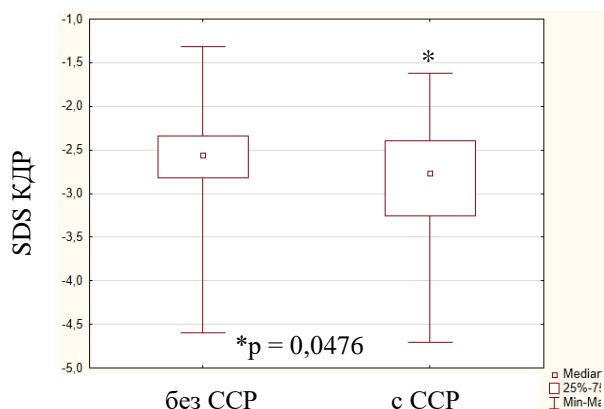


Рисунок 7. SDS конечного достигнутого роста у детей без и с ССР

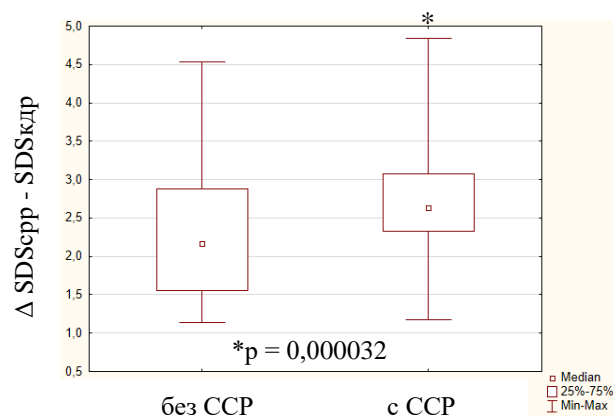


Рисунок 8.  $\Delta \text{SDS срр} - \text{SDS кдр}$  у детей без и с ССР

У лиц мужского пола КДР составил  $158,0 \pm 3,9$  см (медиана SDSкдр:  $-2,4 [-4,7 \div -1,3]$ ), у женщин КДР -  $143,1 \pm 4,7$  см (медиана SDSкдр:  $-3,0 [-4,6 \div -2,3]$ ). Женщины достигли худших показателей конечного роста по сравнению с мужчинами:  $\Delta \text{SDSсрр} - \text{SDSкдр}$  у женщин была достоверно больше, чем у мужчин (табл. 2). Конечный рост пациентов с ССР оказался меньше, чем пациентов без ССР: группы различались по SDSкдр:  $-2,8 [-4,7 \div -1,6]$  против  $-2,6 [-4,6 \div -1,3]$ ,  $p = 0,0476$  (рис.7), по  $\Delta \text{ССР} - \text{КДР}$ :  $18,0 \pm 4,7$  см против  $14,3 \pm 3,6$  см,  $p = 0,0000$  и по  $\Delta \text{SDSсрр} - \text{SDSкдр}$ :  $2,6 [1,2 \div 4,8]$  против  $2,2 [1,1 \div 4,5]$ ,  $p = 0,0002$  (рис.8). Таким образом, дефицит конечного роста по сравнению со средне-родительским у лиц с ССР достоверно больше, чем без ССР.

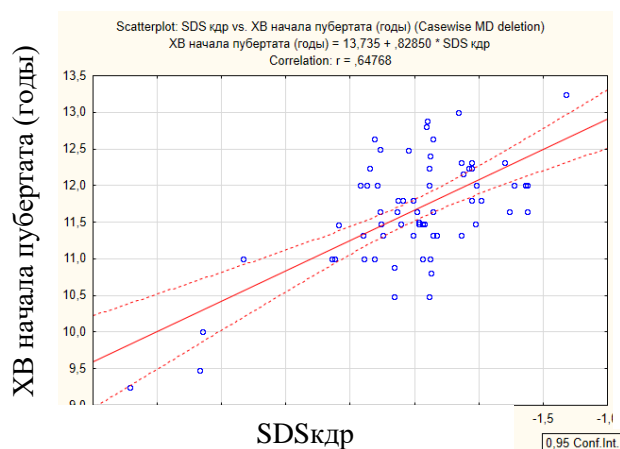


Рисунок 9. Корреляция между XВ начала пубертата и SDSкдр

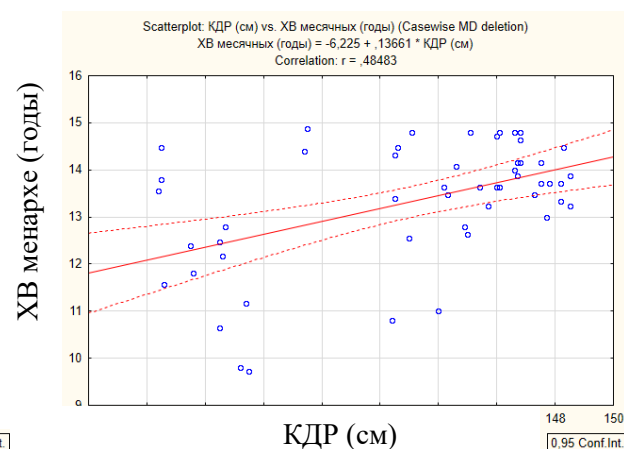


Рисунок 10. Корреляция между XВ менархе и КДР

Таблица 2

## Половое развитие и конечный рост и у низкорослых детей, родившихся с ЗВУР

	общая группа			без ССР			с ССР		
	всего N = 113	М N = 64	Ж N = 49	всего N = 54	М N = 31	Ж N = 23	всего N = 59	М N = 33	Ж N = 26
ХВ начала пубертата (годы)	11,4±1,1	11,7±0,8	11,1±1,4 <sup>*</sup> p = 0,0142	11,8±0,8	12,0±0,7	11,6±0,8	11,5±1,3 <sup>0</sup> p = 0,0002	11,3±0,7 <sup>у</sup> p = 0,0001	10,7±1,7 <sup>^</sup> p = 0,0158
ХВ менархе (годы)			13,3±1,3			13,9±0,7			12,8±1,5 <sup>^</sup> p = 0,0063
Δ ХВ начала пубертата – ХВ менархе (годы)			2,2±0,2			2,3±0,2			2,1±0,2
СРР (см)	167,5±8,9	174,0±4,6	159,4±5,9 <sup>*</sup> p = 0,0000	166,6±8,8	172,8±4,9	159,1±6,4 <sup>**</sup> p = 0,0000	168,3±9,0	175,1±4,1	159,8±5,5 <sup>***</sup> p = 0,0000
SDS <sub>СРР</sub>	-0,3 -2,7÷1,7	-0,1 -1,5÷1,1	-0,3 -2,7÷1,7	-0,4 -2,7÷1,1	-0,5 -1,5÷1,1	-0,3 -2,7÷1,1 <sup>**</sup> p = 0,0010	-0,1 -2,0÷1,7	0,1 -1,5÷1,1 <sup>у</sup> p = 0,0344	-0,2 -2,0÷1,7
конечный достигнутый рост (см) (КДР)	151,4±8,6	158,0±3,9	143,1±4,7 <sup>*</sup> p = 0,0000	152,4±8,1	158,8±2,5	144,4±4,6 <sup>**</sup> p = 0,0000	150,4±9,0	157,1±4,8	141,8±4,5 <sup>^</sup> p = 0,0155 <sup>***</sup> p = 0,0000
SDS <sub>КДР</sub>	-2,6 -4,7÷-1,3	-2,4 -4,7÷-1,3	-3,0 -4,6÷-2,3 <sup>*</sup> p = 0,0000	-2,6 -4,6÷-1,3	-2,4 -2,9÷-1,3	-2,7 -4,6÷-2,3 <sup>**</sup> p = 0,0028	-2,8 -4,7÷-1,6 <sup>0</sup> p = 0,0476	-2,5 -4,7÷-1,6	-3,2 -4,6÷-2,3 <sup>***</sup> p = 0,0002
Δ СРР–КДР (см)	16,2±4,6	16,0±4,3	16,4±5,0	14,3±3,6	13,9±3,8	14,7±3,3	18,0±4,7 <sup>0</sup> p = 0,0000	17,9±3,8 <sup>у</sup> p = 0,0005	18,0±5,7 <sup>^</sup> p = 0,0373
Δ SDS <sub>СРР</sub> –SDS <sub>КДР</sub>	2,5 1,1÷4,8	2,5 1,3÷4,5	2,5 1,1÷4,8 <sup>*</sup> p = 0,0245	2,2 1,1÷4,5	1,6 1,3÷3,0	2,3 1,1÷4,5 <sup>**</sup> p = 0,0215	2,6 1,2÷4,8 <sup>0</sup> p = 0,0002	2,7 1,7÷4,5 <sup>у</sup> p = 0,0001	2,6 1,2÷4,8

<sup>\*</sup>p – достоверность различий между мальчиками и девочками (общая группа)

<sup>\*\*</sup>p – достоверность различий между мальчиками и девочками без ССР

<sup>\*\*\*</sup>p – достоверность различий между мальчиками и девочками с ССР

<sup>0</sup>p – достоверность различий между детьми без и с ССР (общие группы)

<sup>у</sup>p – достоверность различий между мальчиками без и с ССР

<sup>^</sup>p – достоверность различий между девочками без и с ССР



Данные результаты связаны с возрастом начала полового развития, который был меньше у женщин по сравнению с мужчинами, в группе с ССР – меньше по сравнению с группой без ССР. У женщин, помимо этого, имел значение возраст начала менархе. Выявленные прямые корреляции ХВ начала пубертата с КДР и SDSкдр (рис.9), ХВ менархе с КДР (рис.10) и SDSкдр подтверждают факт влияния полового развития на результаты конечного роста у низкорослых детей с ЗВУР.

### **Состояние системы СТГ-ИФР при низкорослости, обусловленной задержкой внутриутробного развития**

Анализ состояния оси СТГ-ИФР у низкорослых детей с ЗВУР показал:

Концентрации ИФР1 находились в широком диапазоне, от 19,5 до 333,6 нг/мл, в косвенном эквиваленте: от -4,35 до 3,49 SD. У большинства детей, значения располагались в пределах референсных показателей, медиана SDS ИФР1: -0,9, соответствуя низко-нормальным значениям. Разброс значений СТГ и ИФР1 послужил поводом разделить всех детей на 4 группы.

**Группа 1:** N = 49 (19,4%): **низкий СТГ – низкий ИФР1:** макс. стимулированный СТГ снижен ( $< 10$  нг/мл) или низко-нормальный ( $> 10$ , но  $< 12$  нг/мл), SDS ИФР1  $< -2$ . Сниженные/низко-нормальные значения СТГ, вероятно, свидетельствуют о парциальном дефиците СТГ, что послужило причиной низкой концентрации ИФР1.

**Группа 2:** N = 67 (26,5%): **нормальный СТГ – низкий ИФР1:** макс. стимулированный СТГ  $\geq 12$  нг/мл, но  $\leq 20$  нг/мл, SDS ИФР1  $< -2$  **или высокий СТГ – низко-нормальный ИФР1:** макс. стимулированный СТГ  $> 20$  нг/мл, SDS ИФР1  $> -2$ , но  $< -1$ . Достаточная концентрация СТГ и сниженный ИФР1, вероятно, свидетельствуют о сниженной чувствительности к СТГ у детей данной группы.

**Группа 3:** N = 119 (47,0%): **нормальный/высокий СТГ – нормальный ИФР1:** макс. стимулированный СТГ  $\geq 12$  нг/мл, SDS ИФР1  $> -2$ , но  $< +2$ . Отсутствие явных нарушений со стороны системы СТГ-ИФР1.

**Группа 4:** N = 18 (7,1%): **высокий СТГ – высокий ИФР1:** макс. стимулированный СТГ  $> 20$  нг/мл, SDS ИФР1  $> +2$ . Высокие значения СТГ и ИФР1 могут свидетельствовать о наличии сниженной чувствительности к ИФР1.

Характер секреции СТГ и концентраций ИФР1 свидетельствует о существовании различных вариантов парциальных нарушений системы СТГ-ИФР: дефицита СТГ (19,4%), резистентности к СТГ (26,5%), резистентности к ИФР1 (7,1%). В большинстве случаев (47,0%) установить характер нарушений не удалось.

Для мальчиков характерными оказались более высокие показатели максимально стимулированного СТГ, ИФР1 и SDS ИФР1, что, вероятно, обуславливает их меньшее отставание в росте по сравнению с девочками. Дети с ССР от детей без соответствующего синдрома отличались большим отставанием в росте и большими базальными концентрациями СТГ при отсутствии различий по ИФР1 и SDS ИФР1. Вероятно, данные особенности объясняются большей частотой встречаемости у таких детей резистентности к ИФР1.

По уровням ИФР2 и ИФРСБЗ различия между мальчиками и девочками, детьми с и без ССР выявлены не были, что свидетельствует об их второстепенном значении у данной когорты детей.

### **Состояние гипофизарно-тиреоидной системы у детей с низкорослостью, обусловленной задержкой внутриутробного развития**

Результаты исследования свидетельствуют, что для низкорослых детей с ЗВУР характерны небольшие размеры щитовидной железы, при этом ее нормальная функция наблюдается у абсолютного большинства – 99,4% детей. Частота ХАИТ у низкорослых детей с ЗВУР сопоставима с общепопуляционной, соотношение мальчиков и девочек с ХАИТ 1:3.

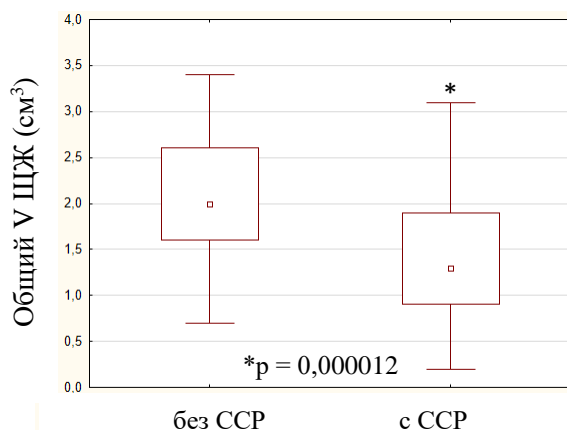


Рисунок 11. Объем щитовидной железы у детей без и с ССР

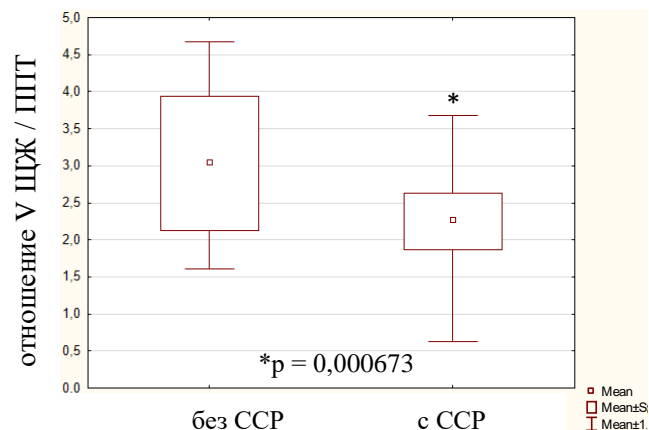


Рисунок 12. Отношение: V ЩЖ / ППТ у детей без и с ССР

Дети с ССР по сравнению с детьми без ССР имели меньший объем щитовидной железы (рис. 11, 12), для них характерна асимметрия щитовидной железы, что, вероятно, является проявлением гемигипоплазии, типичной для данного синдрома.

### **Концентрации кортизола и пролактина у детей с низкорослостью, обусловленной задержкой внутриутробного развития**

Дети с низкорослостью, обусловленной ЗВУР имели нормальные концентрации утреннего кортизола и пролактина, группа с ССР отличалась более высокими значениями кортизола и пролактина.

### **Углеводный обмен при низкорослости, обусловленной ЗВУР**

Для детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР, характерны нормальные показатели глюкозы натощак:  $4,3 \pm 0,6$  ммоль/л, гликированного гемоглобина:  $5,3 \pm 0,4$  % и сниженные концентрации базального инсулина:  $4,0 \pm 2,2$  мкМЕ/мл. Дети с ССР отличались более низкими концентрациями глюкозы натощак:  $4,15 \pm 0,58$  против  $4,4 \pm 0,5$  ммоль/л,  $p = 0,0072$  и гликированного гемоглобина:  $5,3 \pm 0,4$  против  $5,4 \pm 0,3$  %,  $p = 0,0038$ . По уровню базального инсулина различий между детьми без и с ССР выявлено не было.

Инсулинорезистентность была оценена при помощи косвенных методов – трех математических индексов инсулинорезистентности: HOMA-IR, Caro и QUICKI. Прогностическая ценность косвенных методов не является высокой, однако, в связи с маленьким ХВ детей, сочетающимся с выраженной задержкой физического развития, от

сложных инвазивных прямых и непрямых методов оценки инсулинорезистентности было принято решение отказаться. Показано, что индексы HOMA-IR и QUICKI имеют наибольшую корреляцию с результатами гиперинсулинемического эугликемического клэмпа.

Показатели инсулинорезистентности у детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР, оказались в пределах нормы, вместе с тем, в группе с ССР значения индексов инсулинорезистентности были хуже, чем в группе без ССР: индекс HOMA-IR выше: 0,8 [0,1÷2,4] против 0,6 [0,2÷2,1],  $p = 0,0197$ , индекс Caro - достоверно ниже: 1,1 [0,3÷4,2] против 1,3 [0,6÷4,0],  $p = 0,0316$ . Данные результаты обусловлены тем, что у детей с ССР уровень глюкозы натощак достоверно ниже, чем у детей без ССР (вероятно, вызвано большим отставанием МТ и отсутствием аппетита), тогда как показатели базального инсулина значимо не отличались.

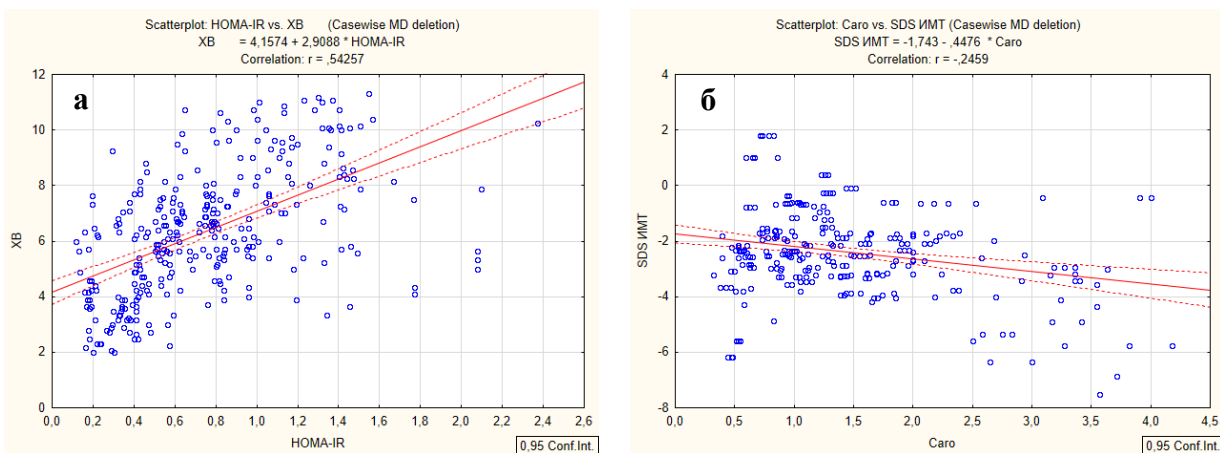


Рисунок 13. Корреляции: а - индекса HOMA-IR с XB, б – индекса Caro с SDS имт

Выявлены положительные корреляции индекса HOMA-IR: с XB (рис.12), ИМТ и SDSимт, отрицательные – индексов Caro и QUICKI: с XB, ИМТ и SDSимт (рис.13).

### Индекс массы тела и особенности липидного профиля при низкорослости, обусловленной внутриутробной задержкой развития

Большинство детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР (79,6%), имели ИМТ ниже среднего.

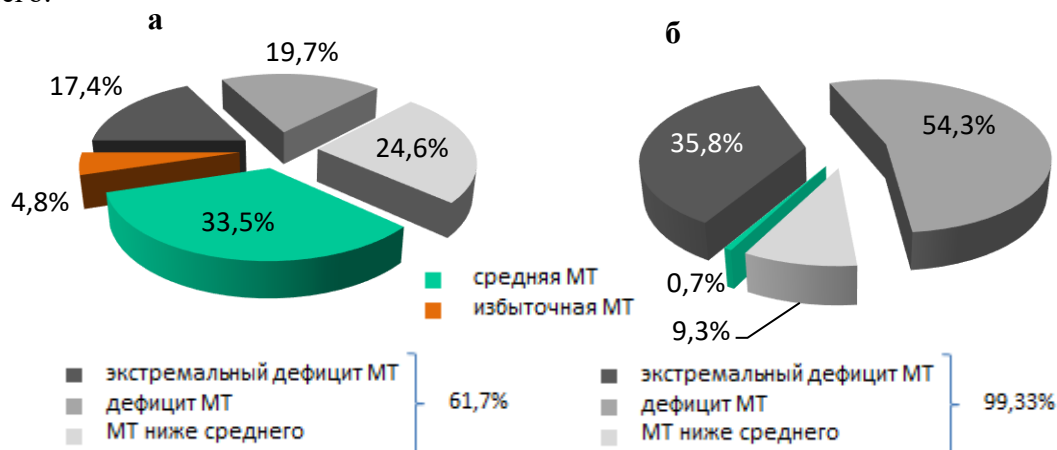


Рисунок 14. Распределение детей, в зависимости от ИМТ

а – дети без ССР, б – дети с ССР

Избыточная МТ отмечена лишь в 2,5% случаев, ожирение не выявлено ни у одного ребенка. Характерным проявлением синдрома Сильвера-Рассела явился выраженный дефицит МТ: значения ИМТ ниже среднего имели 99,3% детей, в 35,8% случаев дефицит МТ был экстремальным. Средние показатели ИМТ отмечены лишь в 0,7% случаев, избыточная МТ у детей с ССР не наблюдалась (рис. 14).

### Особенности липидного профиля

Для детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР, характерной особенностью является дислипидемия, которая была выявлена у 47,2% детей ( $N = 150$ ). В подавляющем большинстве случаев (41,2%,  $N = 131$ ) дислипидемия была обусловлена низким уровнем ЛПВП, у мальчиков концентрации ЛПВП оказались ниже, чем у девочек:  $1,5 \pm 0,2$  ммоль/л против  $1,6 \pm 0,2$  ммоль/л,  $p = 0,0007$ . Аналогичная ситуация отмечена у детей с ССР по сравнению с детьми без ССР:  $1,5 \pm 0,3$  ммоль/л против  $1,6 \pm 0,2$  ммоль/л,  $p = 0,0001$  (рис.15). Повышенный уровень холестерина выявлен у 33 детей (10,4%), различий между детьми с и без ССР не наблюдалось. Повышение холестерина обусловлено повышенной концентрацией ЛПНП, различий между группами по уровню ЛПНП не наблюдалось.

Концентрация триглицеридов у всех детей оказалась в пределах нормальных значений, у мальчиков без ССР уровень триглицеридов был выше, чем у девочек:  $0,8 \pm 0,3$  ммоль/л против  $0,6 \pm 0,1$  ммоль/л,  $p = 0,0080$ , у детей с ССР – выше, чем у детей без ССР:  $0,8 \pm 0,3$  ммоль/л против  $0,7 \pm 0,3$  ммоль/л,  $p = 0,0003$ .

Коэффициент атерогенности (КА) и доля детей с повышенным значением КА оказались выше у детей с ССР:  $2,1 \pm 0,7$  против  $1,9 \pm 0,6$ ,  $p = 0,0207$ ; 41,1% ( $N = 62$ ) против 27,0% ( $N = 45$ ). Несмотря на то, что метаболический индекс у всех обследованных находился в пределах нормы, его значения у детей с ССР, были выше, чем у детей без ССР:  $1,7 \pm 1,1$  против  $1,4 \pm 1,0$ ,  $p = 0,0003$ .

Полученные данные свидетельствуют о том, что дислипидемия характерна для всех детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР, однако у детей с ССР, несмотря на более низкий SDSимт, изменения липидного спектра носят более глубокий характер.

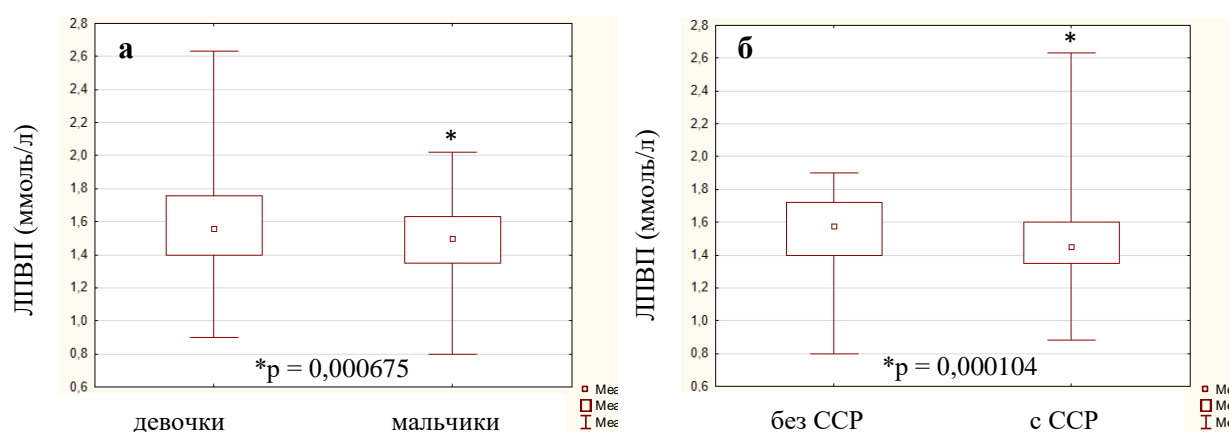


Рисунок 15. ЛПВП, различия между группами

а – девочки/мальчики, б – дети без ССР/с ССР

Анализ уровня лептина показал, что, несмотря на дефицит МТ, низкорослые дети с ЗВУР, имеют низкие концентрации лептина в сыворотке. Выявлена сильная прямая корреляция между уровнем лептина и SDSимт. Низкий уровень лептина может быть связан с

недостаточным поступлением питательных веществ, что в свою очередь обусловлено крайне низким аппетитом. Дети с ССР, имея значительно более низкую МТ, отличаются от детей без ССР и более низкими концентрациями лептина. По всей видимости, определяющим фактором различий в уровне лептина между группами является SDS<sub>Смт</sub>.

### **Морфометрические особенности головного мозга по данным МРТ**

В результате проведенной магнитно-резонансной томографии у 47 детей (31,97%) были обнаружены различные морфоструктурные изменения головного мозга. В 21,8% (N = 32) случаев изменения затрагивали гипоталамо-гипофизарную область, в 0,7% (N = 1) имелись поражения серого вещества головного мозга, в 7,5% (N = 11) выявлены изменения белого вещества, в 2,0% (N = 3) имелись МР-признаки сочетанного поражения серого и белого вещества головного мозга.

Морфоструктурные изменения гипоталамо-гипофизарной области, проявляющиеся небольшими размерами гипофиза («пустое», «частично пустое» турецкое седло или гипоплазия аденогипофиза), вероятно, могут быть отражением имеющихся аномалий со стороны оси СТГ–ИФР1. Значительных различий по частоте встречаемости между мальчиками и девочками, детьми без и с ССР не выявлено.

Помимо изменений со стороны гипоталамо-гипофизарной области, выявлена патология белого вещества головного мозга, представленная кистами белого вещества 4,1% (N = 6), гипоплазией мозолистого тела 0,7% (N = 1), очагами демиелинизации белого вещества головного мозга 2,7% (N = 4), частичной атрофией зрительных нервов 3,4% (N = 4). Патология серого вещества была представлена диффузной корково-подкорковая субатрофией больших полушарий (ДКАБП) - 2,7% (N = 4) и перивентрикулярной нодулярной гетеротопией серого вещества - 0,7% (N = 1). Во всех четырех случаях ДКАБП сопровождалась выраженной неврологической патологией: ДЦП, эпилепсией, задержкой психомоторного развития и синдромом гипервозбудимости. В случае гетеротопии серого вещества ребенок имел сочетанную неврологическую патологию: ДЦП (двусторонняя гемиплегия), эпилепсию и задержку психо-речевого развития.

Выявленные МР-изменения головного мозга, вероятно, являются морфологической основой высокого процента неврологической патологии, наблюдаемой у низкорослых детей с задержкой внутриутробного развития.

### **Молекулярно-генетические особенности низкорослых детей с ЗВУР**

Одной из причин выраженной задержки внутриутробного развития является синдром Сильвера-Рассела – единственный синдром, традиционно включаемый в группу ЗВУР. Основные молекулярные дефекты, обуславливающие развитие ССР: материнская однородительская дисомия хромосомы 7 (мОРД7) и аномалия региона 11p15, заключающаяся в нарушении метилирования *H19*.

Частота встречаемости детей с нарушениями метилирования *H19* оказалась значительно выше, чем с мОРД7: 47,5% и 9,8%, соответственно. Различий по SDS<sub>Смт</sub> и SDS длины тела при рождении между пациентами с гипометилированием *H19* и мОРД7 выявлено не было. Каких-либо различий по частоте встречаемости характерных для ССР фенотипических

признаков между молекулярными подгруппами не наблюдалось, за исключением асимметрии тела, которая с большей частотой встретила у детей с нарушением метилирования *H19*. Врожденные пороки сердца и половых органов у мальчиков наблюдались только у детей с нарушением метилирования *H19*, почек - у детей с мОРД7. В 42,6% случаев (N = 26) при наличии характерных клинических признаков ССР молекулярный дефект остался неизвестным.

Гомозиготная делеция экзона 3 гена рецептора гормона роста (*d3/d3*) у низкорослых детей с ЗВУР была выявлена в 7,1% случаев, несколько чаще, чем при ИДГР и МДГА (2,4% и 4,9%, соответственно). «Дикий» тип гена рецептора гормона роста (*fl/fl*) у детей с ЗВУР встретился у 57,1% детей по сравнению с 68,3% и 63,4% при ИДГР и МДГА, соответственно. Различий между детьми с ЗВУР и соматотропной недостаточностью по частоте встречаемости различных аллелей гена рецептора ГР не наблюдалось.

Гипотеза влияния полиморфизма гена рецептора гормона роста на эффективность терапии ГР у детей с ЗВУР была исследована в группе детей с высокой комплаентностью к лечению. В качестве группы сравнения выбраны дети с дефицитом гормона роста (ДГР) – нозологией, при которой эффективность терапии ГР максимальная. Эффективность оценивалась в течение первых двух лет лечения, поскольку, они считаются самыми успешными в отношении ростовой динамики. Проведенный анализ значительных различий в SDS роста, дельте SDS роста между пациентами с различным полиморфизмом гена рецептора ГР как у детей с ЗВУР, так и у детей с ДГР не выявил, влияния полиморфизма гена рецептора ГР на эффективность терапии ГР не обнаружено (рис. 16).

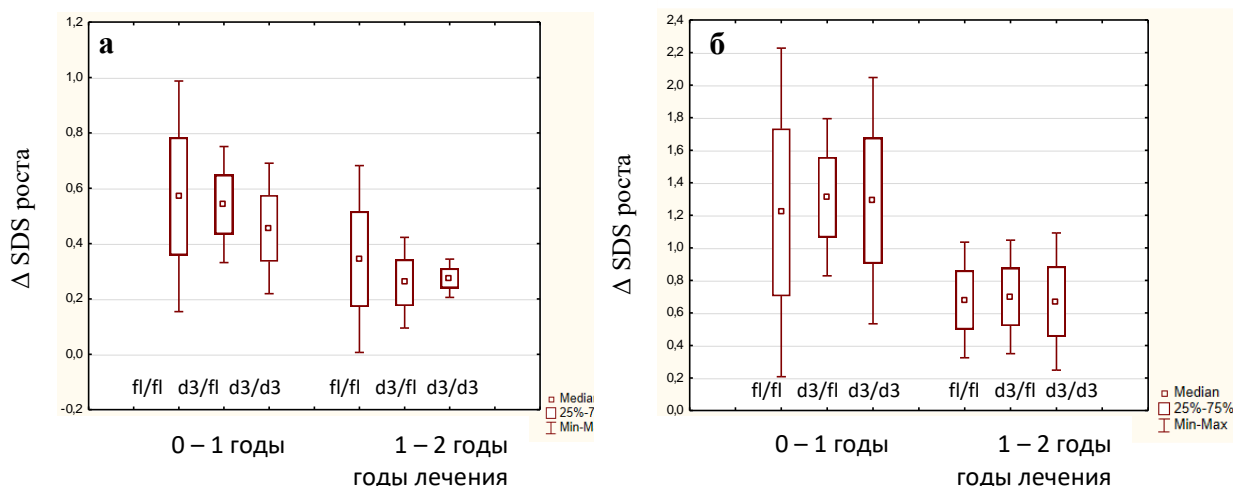


Рисунок 16. Эффективность терапии ГР в зависимости от полиморфизма гена гГР  
а – у детей с ЗВУР, б – у детей с ДГР

### Эффективность длительной ростостимулирующей терапии ГР у низкорослых детей с ЗВУР. Конечный рост на фоне терапии

#### Эффективность моделирования ростового скачка с последующей отменой ростостимулирующей терапии при нормализации линейного роста

Результатом непрерывной терапии ГР явилось увеличение скорости роста, SDS скорости роста и, в конечном итоге, нормализация роста в 85,71% случаев (N = 12) уже через 2 года лечения. Медиана SDS роста через 2 года терапии ГР составила: -1,5 [-2,3÷0,3] по

сравнению с исходным:  $-3,0 [-4,2 \div -2,2]$ . Прекращение терапии ГР привело к снижению скорости роста, что явилось причиной нарастания отставания роста: через 2 года после окончания лечения SDS роста соответствовал  $-2,2 [-2,9 \div -0,2]$ .

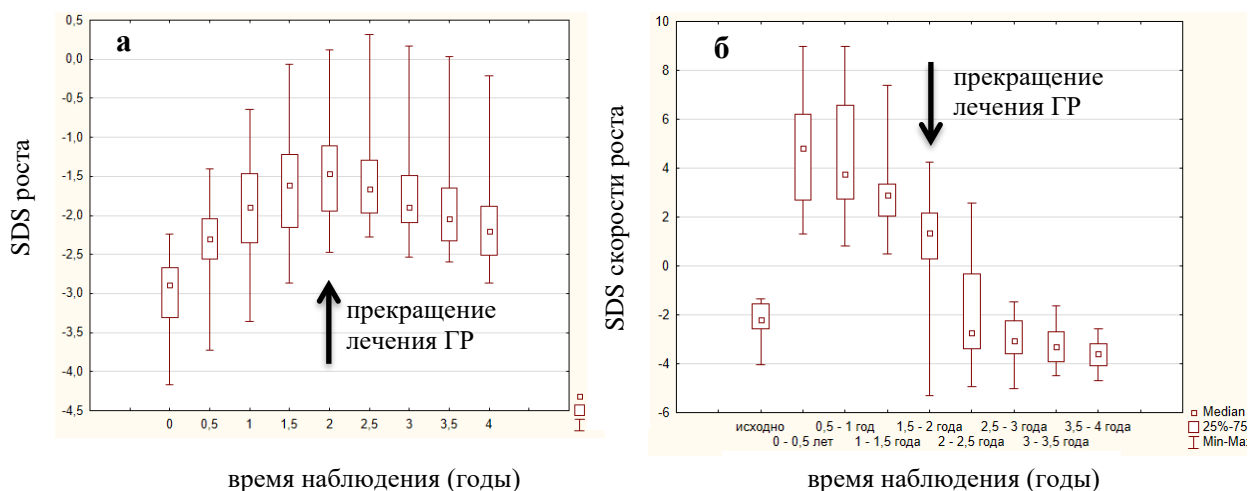


Рисунок 17. Динамика показателей на фоне терапии ГР и после ее прекращения  
а - SDS роста, б - SDS скорости роста

Терапия ГР у детей с ЗВУР способна увеличить темпы роста и нормализовать линейный рост. Прерывание лечения ГР до достижения конечного роста ассоциировано со снижением темпов роста и потенциального успеха лечения (рис. 17).

#### Анализ конечного роста на фоне терапии ГР.

##### *Эффективность длительной терапии ГР по сравнению с нелеченым контролем*

Длительная непрерывная терапия ГР (в среднем  $7,6 \pm 2,0$  лет) у детей с ЗВУР достоверно улучшила показатели конечного роста по сравнению с нелеченым контролем, как абсолютные: у мальчиков:  $167,6 \pm 4,5$  см против  $158,0 \pm 3,9$  см,  $p = 0,0000$  и у девочек:  $156,0 \pm 4,1$  см против  $143,1 \pm 4,7$  см,  $p = 0,0000$ , так и относительные (SDSроста): у мальчиков:  $-1,2 [-2,7 \div 0,1]$  против  $-2,4 [-4,7 \div -1,3]$ ,  $p = 0,0000$  и у девочек:  $-1,0 [-2,6 \div 0,3]$  против  $-3,0 [-4,6 \div -2,3]$ ,  $p = 0,0000$ . Лечение ГР значительно уменьшило отставание конечного роста от роста их биологических родителей, выраженное как в абсолютных показателях:  $\Delta$  CPP-КДР: у мальчиков:  $5,2 \pm 1,5$  см против  $16,2 \pm 4,6$  см,  $p = 0,0000$ , и у девочек:  $6,2 \pm 2,1$  см против  $16,0 \pm 4,3$  см,  $p = 0,0000$ , так и в относительных:  $\Delta$  SDScpp – SDSкдр по сравнению с контролем: у мальчиков  $0,8 \pm 0,3$  против  $2,4 \pm 0,7$ ,  $p = 0,0000$ , у девочек:  $1,0 \pm 0,4$  против  $2,8 \pm 0,9$ ,  $p = 0,0000$ .

##### *Эффективность длительной терапии ГР у мальчиков и девочек*

Показатели КДР у мальчиков на фоне длительной терапии ГР лучше (меньше отличались от CPP), чем у девочек:  $\Delta$  CPP-КДР:  $5,2 \pm 1,5$  против  $6,2 \pm 2,1$ ,  $p = 0,0441$ ;  $\Delta$  SDScpp – SDSкдр:  $0,8 \pm 0,3$  против  $1,0 \pm 0,4$ ,  $p = 0,0018$  (рис. 18), что вероятнее всего объясняется большей длительностью терапии ГР у мальчиков:  $7,5 \pm 1,8$  против  $6,4 \pm 2,0$ ,  $p = 0,0000$  (рис. 19), обусловленной у них более поздним наступлением пубертата и закрытием зон роста.



### Эффективность длительной терапии ГР у детей без и с ССР

Конечный достигнутый рост у детей без ССР лучше по сравнению с детьми с ССР:  $\Delta$  СРР-КДР:  $4,9 \pm 1,8$  против  $6,5 \pm 1,5$ ,  $p = 0,0000$ ,  $\Delta$  SDSсрр – SDSкдр:  $0,7 \pm 0,3$  против  $1,0 \pm 0,3$ ,  $p = 0,0027$  (рис. 18), что вероятнее всего объясняется большей длительностью терапии ГР:  $8,0 \pm 2,1$  против  $7,0 \pm 2,0$ , обусловленной более поздним началом полового развития у детей без ССР (рис. 19).

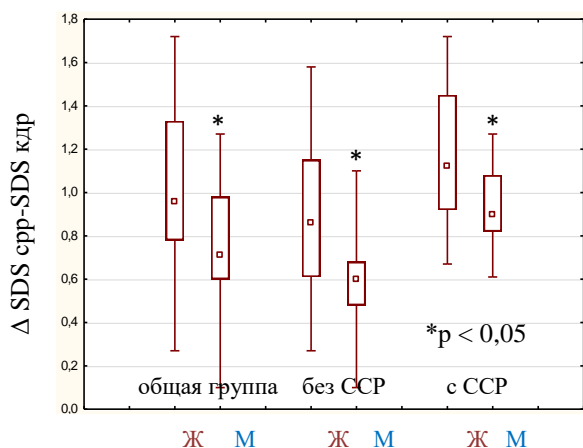


Рисунок 18. Дельта SDSсрр - SDSкдр у мальчиков (м) и девочек (ж)

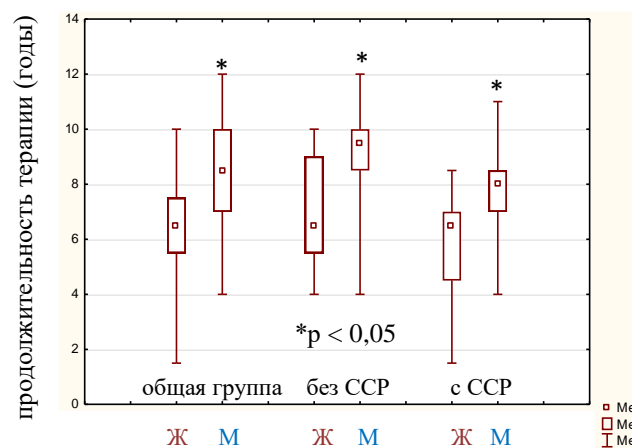


Рисунок 19. Продолжительность терапии ГР у мальчиков (м) и девочек (ж)

### Конечный рост детей с ЗВУР, получавших терапию ГР различными дозами

Длительная ростостимулирующая терапия ГР значительно увеличила показатели конечного роста как при применении дозы 0,033 мг/кг/сут, так и дозы 0,060 мг/кг/сут. Наблюдался дозозависимый эффект терапии ГР на показатели конечного роста: дети, получавшие ГР в дозе 0,060 мг/кг/сут достигли роста, минимально отличавшегося от роста их биологических родителей, данные различия как в абсолютном, так и в относительном выражении у них были достоверно меньше, чем у детей, лечившихся соматропином в дозе 0,033 мг/кг/сут. (рис. 20). Тем не менее, двойная разница в дозе ГР не привела к столь же значительным различиям в показателях КДР между детьми разных дозовых групп.

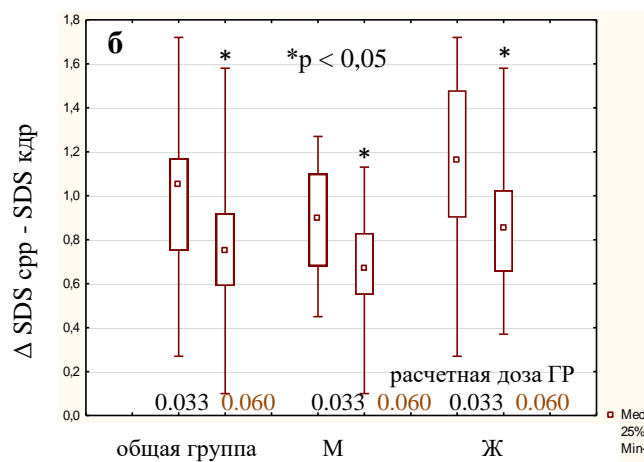
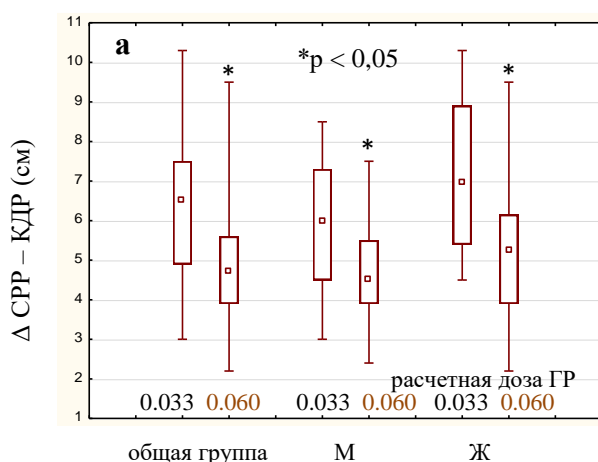


Рисунок 20. Дельта СРР – КДР (а) и дельта SDSсрр–SDSкдр на фоне ГР в дозе 0,033 и 0,060 мг/кг/сут.



### Сравнительный анализ конечного роста детей с ЗВУР и ДГР, длительно получавших терапию ГР

Эффективность терапии ГР у детей с ЗВУР по сравнению с детьми с ДГР значительно ниже (рис. 21). Вместе с тем, при условии раннего начала лечения и высокой комплаентности пациентов, различия в показателях КДР между детьми с ЗВУР и ДГР оказываются небольшими.

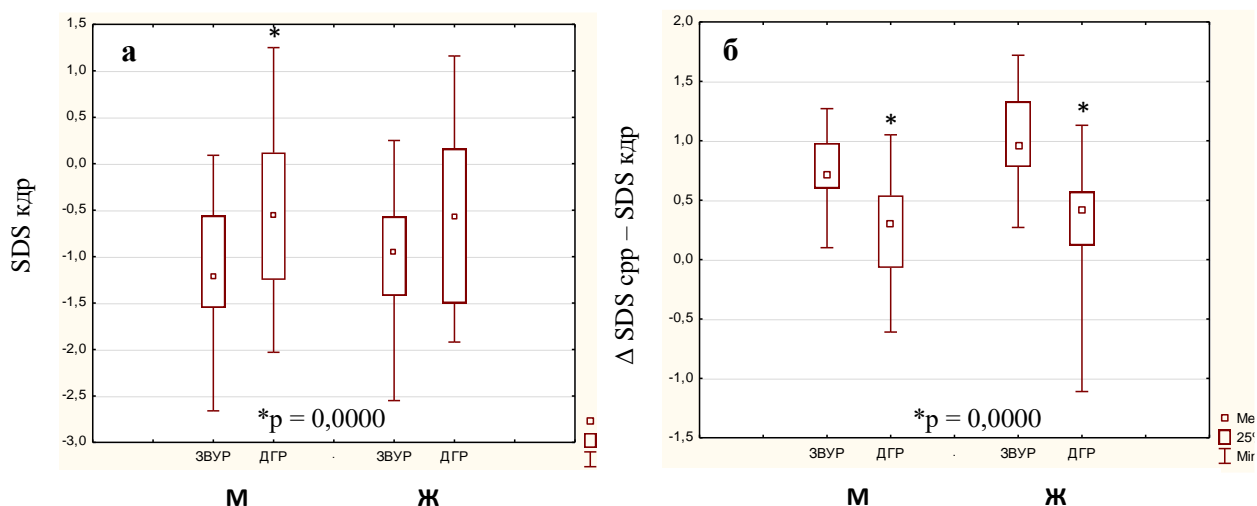


Рисунок 21. SDS кдр (а) и дельта SDS<sub>cpr</sub>–SDS<sub>кдр</sub> (б) у детей с ЗВУР и ДГР

### Терапия гормоном роста и пубертат

У детей без ССР половое развитие на фоне терапии ГР начиналось в более ранние сроки, чем у детей без терапии: ХВ на момент вступления в пубертат у мальчиков:  $11,5 \pm 0,7$  лет против  $12,0 \pm 0,7$  лет,  $p = 0,0059$ ; у девочек:  $10,3 \pm 0,7$  лет против  $11,6 \pm 0,8$  лет,  $p = 0,0000$ . У девочек без ССР, получавших лечение соматропином, ХВ наступления менархе был меньше, чем у не получавших:  $12,5 \pm 0,7$  лет против  $13,9 \pm 0,7$  лет,  $p = 0,0000$ . Ускоряя наступление полового развития, терапия ГР не влияла на его продолжительность: различия во временном промежутке между началом пубертата и наступлением менархе у девочек с и без ССР, получавших и не получавших лечение ГР, отсутствовали. Выявлена отрицательная корреляция между дозой ГР и ХВ начала пубертата.

### Гормонально-метаболические изменения на фоне длительной терапии ГР. Оценка безопасности

#### Гормональный статус на фоне ростостимулирующей терапии

Терапия ГР сопровождалась дозозависимым повышением ИФР1 по сравнению с нелеченым контролем (рис. 22). Доля детей с чрезмерным повышением ИФР1 ( $> 2 \text{ SD}$ ) в группе, получавшей соматропин в дозе  $0,060 \text{ мг/кг/сут.}$  была значительно выше, чем в группе  $0,033 \text{ мг/кг/сут.}$

Концентрации ТТГ, свТ4, утреннего кортизола и пролактина на фоне длительной непрерывной терапии ГР оставались стабильно нормальными на протяжении всего времени наблюдения. Лечение ГР не влияло на заболеваемость ХАИТ.

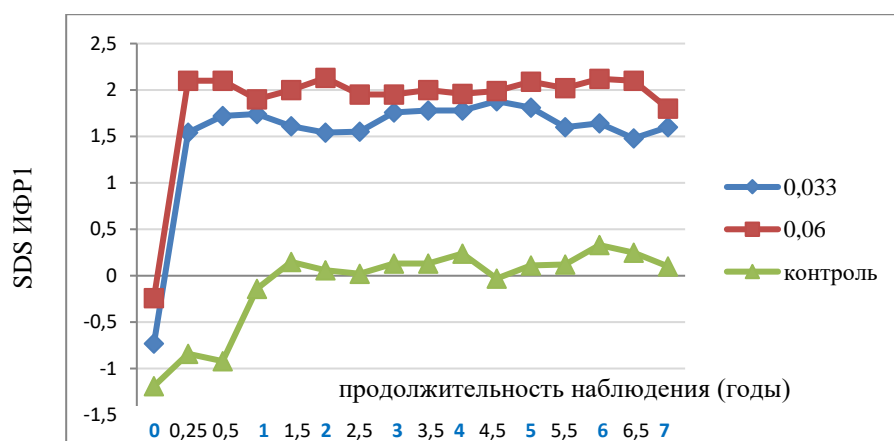


Рисунок 22. Динамика SDS ИФР1 у детей, получавших и не получавших ГР

На фоне терапии ГР низкорослых у детей с ЗВУР наблюдалось:

- стабильное сохранение концентраций глюкозы натощак в пределах нормальных значений, без различий между дозовыми группами и контролем, отсутствие случаев развития сахарного диабета;
- дозозависимое повышение уровня HbA1c по сравнению с нелеченым контролем, сохранение значений HbA1c в пределах нормальных значений;
- дозозависимое значительное повышение концентраций иммунореактивного инсулина, приведшее к изменению уровней индексов инсулинорезистентности (повышению индекса HOMA-IR и снижению индексов Caro и QUICKI), свидетельствующих о повышении инсулинорезистентности;
- отсутствие влияния ГР на концентрацию лептина и SDS<sub>ИМТ</sub>;
- значительное снижение концентраций общего холестерина и ЛПНП по сравнению с контролем без достоверных различий между дозовыми группами, а также снижение числа детей, имеющих повышенные концентрации как холестерина, так и ЛПНП;
- отсутствие различий концентраций ЛПВП между дозовыми группами и контролем, тем не менее, уменьшение доли детей, имеющих сниженные концентрации ЛПВП в дозовых группах;
- значительное снижение концентраций триглицеридов по сравнению с контролем без достоверных различий между дозовыми группами;
- значительное снижение коэффициента атерогенности и уменьшение до 0 доли детей с повышенным индексом атерогенности;
- снижение метаболического индекса по сравнению с контрольной группой без достоверных различий между дозовыми группами.

### Оценка состояния здоровья молодых взрослых с ЗВУР в анамнезе в течение 7 лет после прекращения длительной терапии ГР

Непосредственно после завершения терапии ГР отмечалось:

- снижение и нормализация концентрации инсулина натощак у пациентов, получавших в детстве большую дозу ГР, нивелирование различий по сравнению с

нелеченым контролем и стойкое сохранение инсулина натощак в пределах нормальных значений на протяжении всего последующего времени наблюдения;

- нормализация показателей, свидетельствующих о снижении инсулинорезистентности - снижение индекса HOMA-IR и повышение индексов Саго и QUICKI;
- повышение концентраций холестерина, ЛПНП и ТГ, в результате чего молодые взрослые, получавшие лечение ГР в детстве, по данным показателям оказались неразличимыми с нелеченым контролем, а группы - сопоставимыми по доле пациентов с гиперхолестеринемией. В течение последующих лет после окончания терапии ГР у молодых взрослых с ЗВУР значимого повышения концентраций холестерина не наблюдалось.

На протяжении последующего наблюдения наблюдалось:

- отсутствие различий в уровнях ТТГ, свТ4, а также заболеваемости ХАИТ между получавшими и не получавшими лечение ГР;
- сохранение концентрации глюкозы натощак в пределах нормальных значений, без различий с нелеченым контролем;
- сохранение стабильно нормальными уровней HbA1c на протяжении всего периода наблюдения, без различий с нелеченой контрольной группой;
- сохранение концентраций ЛПВП стабильно нормальными на протяжении всего времени наблюдения, без различий между получавшими и не получавшими соматропин в детстве, а также между лечившимися разными дозами соматропина;
- сохранение коэффициента атерогенности в пределах референсных значений у подавляющего большинства пациентов, без различий между лечившимися и не лечившимися гормоном роста в детстве;
- сохранение у всех пациентов стабильно нормальными значений метаболического индекса, без различий между получавшими и не получавшими соматропин в детстве,
- отсутствие случаев развития сахарного диабета, онкологических заболеваний или иных серьезных заболеваний как среди леченых, так и среди нелеченых ГР пациентов, отсутствие смертельных случаев за все время наблюдения.

Длительное наблюдение за пациентами с ЗВУР свидетельствует о безопасности ростостимулирующей терапии ГР в детстве и после ее завершения – у молодых взрослых.

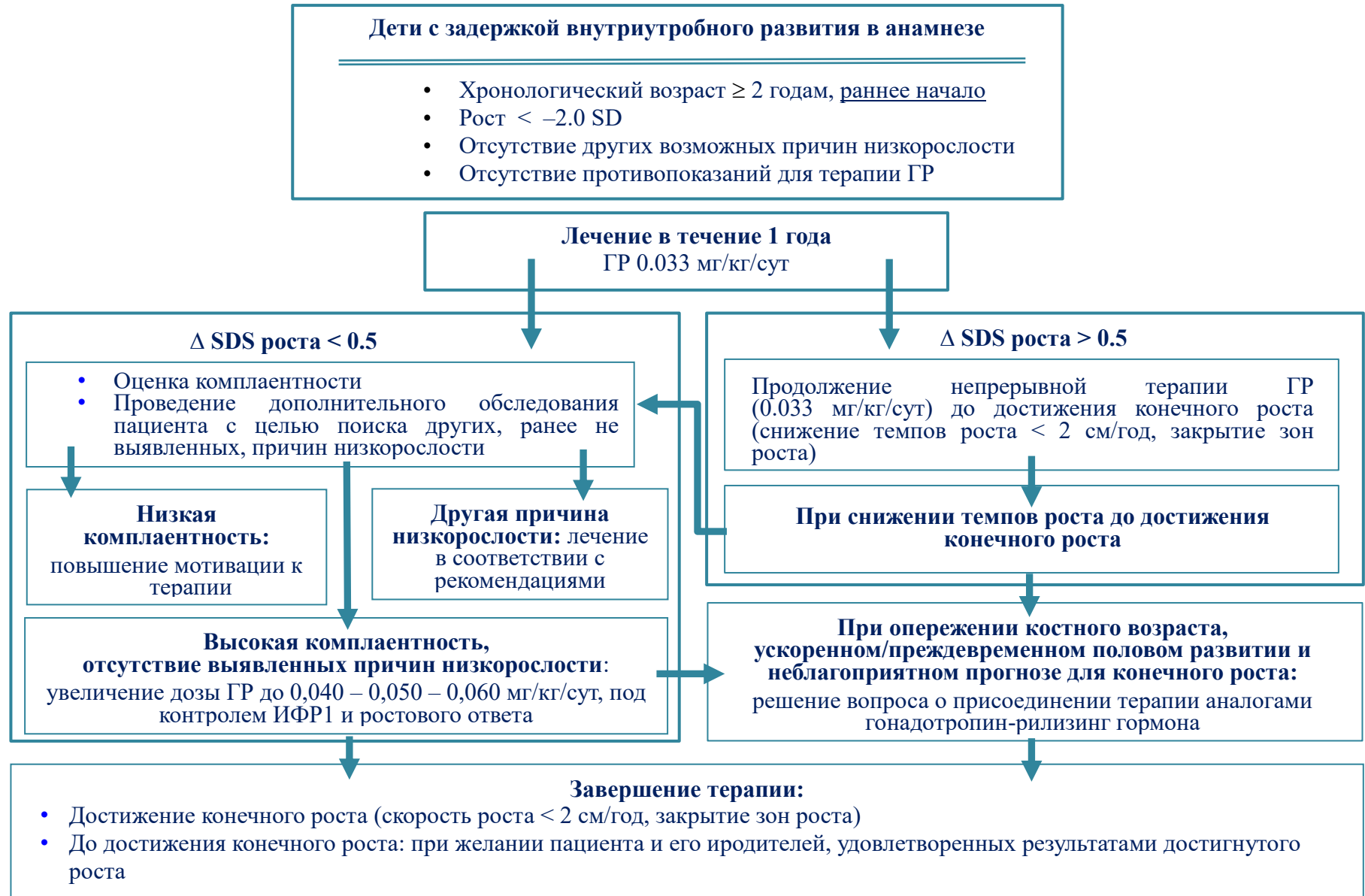
### Выводы

1. Отставание в росте у подавляющего большинства детей с ЗВУР (86,0%) наблюдается с 1 месяца жизни. Дети с ССР отличаются более низкой скоростью роста и большим отставанием в росте. Отсутствие постнатального ростового скачка, приводящее к низкому конечному росту обусловлено различными повреждениями оси СТГ-ИФР1 (парциальным дефицитом СТГ, парциальной резистентностью к СТГ, парциальной резистентностью к ИФР1).  
Конечный рост детей с ЗВУР значительно меньше их генетически-прогнозируемого роста и в Российской популяции составляет:  
у мужчин - 158,0 см (SDСкдр: -2,5) против 174,0 см (SDScpp: -0,2)

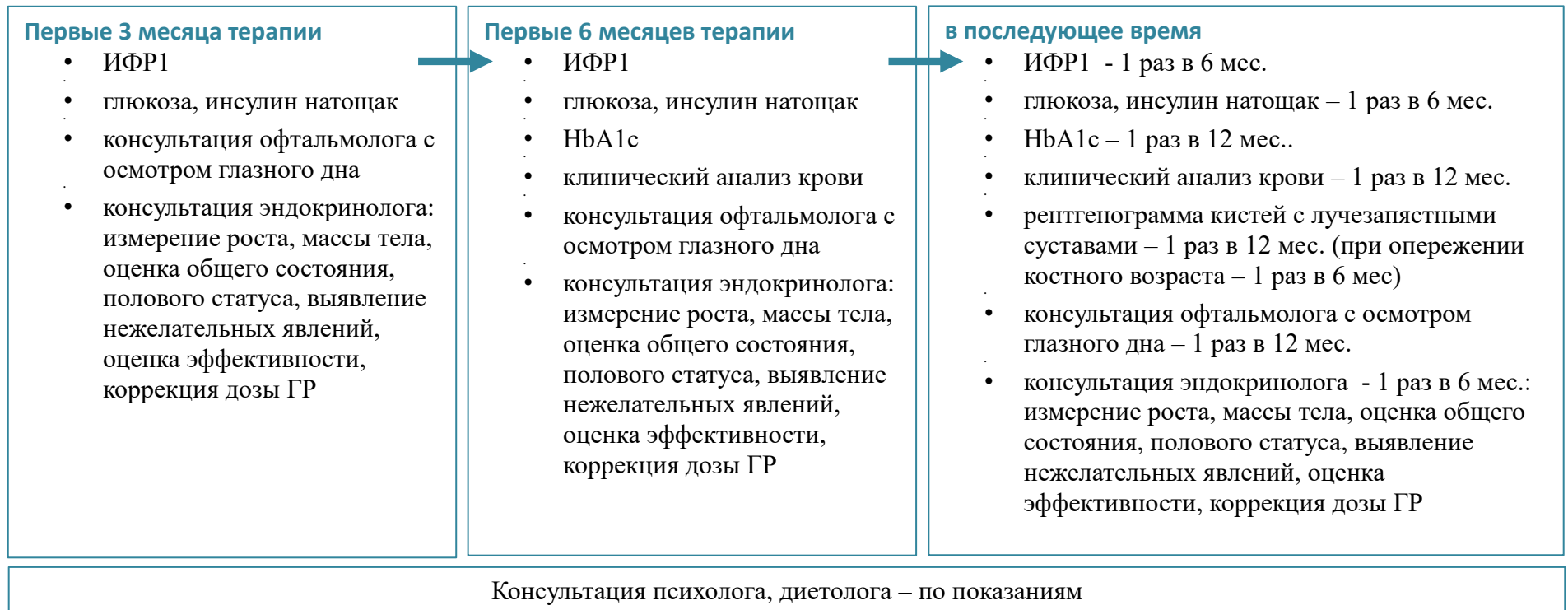
- у женщин - 143,1 см (SDS<sub>кдр</sub>: -3,2) против 159,4 см (SDS<sub>срр</sub>: -0,5).
2. Особенности костного созревания у низкорослых детей с ЗВУР заключаются в отставании КВ в дошкольном возрасте и его спонтанной прогрессии в дальнейшем, которая к началу полового созревания приводит к нивелированию отставания, а зачастую - к опережению КВ. Для детей с ССР характерно более раннее начало полового развития по сравнению с детьми без ССР: ХВ на момент начала пубертата у мальчиков: 11,3±0,7 и 12,0±0,7 лет, соответственно, у девочек: 10,7±1,7 и 11,6±0,8 лет, соответственно.
  3. Несмотря на то, что эффективность лечения ГР у детей с ЗВУР значительно ниже, чем у детей с ДГР, уже через 2 года терапии ГР у 85,7% низкорослых детей с ЗВУР наблюдается нормализация роста. При условии рано начатого, непрерывного, длительного (до достижения конечного роста) лечения ГР, конечный рост у мальчиков составляет 167,6±4,5 см, у девочек - 156,0±4,1 см, что значительно выше роста детей с ЗВУР без лечения: 158,0±3,9 см и 143,1±4,7 см, соответственно. Эффективность терапии положительно коррелирует с ростом биологических родителей, дозой ГР и продолжительностью лечения; отрицательно коррелирует с ХВ и КВ на момент начала лечения, ХВ на момент начала пубертата. Конечный рост не зависит от полиморфизма гена рецептора ГР, уровня ИФР1 и SDS ИФР1 на момент начала терапии, значений СТГ на стимуляционной пробе.
  4. Длительная терапия ГР у низкорослых детей с ЗВУР сопровождается значительным повышением ИФР1 по сравнению с нелеченым контролем, обеспечивая ускоренные темпы роста. На фоне терапии ГР наблюдается снижение концентраций ХС, ЛПНП, ТГ, КА и МИ. Лечение ГР вызывает дозозависимое повышение иммунореактивного инсулина, изменение уровней индексов инсулинорезистентности (повышение НОМА-IR, снижение Саго и QUICKI), свидетельствующих о повышении инсулинорезистентности. Терапия ГР не влияет на концентрации ТТГ, свТ4, кортизола, пролактина, лептина, на показатели SDS<sub>симт</sub>.
  5. Терапия ГР при низкорослости, обусловленной ЗВУР, безопасна:
    - летальных случаев, манифестаций онкологических заболеваний и сахарного диабета в детстве на протяжении всего времени применения ГР не наблюдалось;
    - непосредственно после прекращения лечения ГР отмечается снижение ИФР1, снижение и нормализация концентрации инсулина натощак, нормализация показателей, свидетельствующих о снижении инсулинорезистентности - снижение индекса НОМА-IR, повышение Саго и QUICKI;
    - отсутствие отдаленных последствий: за время 7-летнего наблюдения после завершения лечения ГР летальных случаев, случаев развития онкологических заболеваний и сахарного диабета не зафиксировано, изменений уровней тиреоидных гормонов, показателей углеводного и липидного обменов не отмечено.
  6. У 47,5% пациентов с синдромом Сильвера-Рассела в основе эпигенетических аномалий заболевания лежат нарушения метилирования *H19* региона 11p15, у 9,8% - материнская однородительская дисомия хромосомы 7. Частота встречаемости фенотипических признаков одинакова при обоих дефектах (за исключением асимметрии тела, чаще наблюдающейся при нарушении метилирования *H19*). У

- детей с ЗВУР без ССР «дикий» тип гена рецептора ГР (*fl/fl*) встречается в 57,1%, гомозиготная делеция экзона 3 гена рецептора ГР (*d3/d3*) - в 7,1% случаев.
7. Патологическое течение беременности при задержке внутриутробного развития наблюдается в подавляющем большинстве случаев - 73,4%, с равной частотой у детей с ССР и без него. Наиболее частыми аномалиями являются фето-плацентарная недостаточность - 76,3 % (одинаковая частота у детей с и без ССР) и угроза прерывания беременности – 52,6 % (при ССР в 2 раза чаще).
  8. При рождении большинство детей (74 %) имеет сочетанный дефицит массы и длины тела, изолированный дефицит массы тела наблюдается в 21 %, изолированный дефицит длины тела - 5 % случаев. Частота встречаемости низких весо-ростовых показателей у детей с и без ССР одинакова, однако масса и длина тела при рождении при ССР меньше.
  9. Частота встречаемости врожденных пороков у низкорослых детей со ЗВУР выше общепопуляционной: пороки почек и чашечно-лоханочной системы встречаются у 16.5 % детей (при ССР в 2 раза чаще), наиболее часто - врожденная пиелозктазия (18.1 %); аномалии развития сердца - у 33% детей (одинаково часто с и без ССР): ООО - 22,0 %, ДАК – 4.7 %, ДМЖП – 4,0 %, стеноз легочной артерии – 1,3 %; стеноз устья аорты – 0,9 %; крипторхизм наблюдается у 15,3% мальчиков (одинаково часто с и без ССР).
  10. Частота встречаемости фенотипических признаков при синдроме Сильвера-Рассела составляет: клинодактилия V пальцев кистей – 100%, асимметрия тела – 43.8%, большой выступающий лоб – 70,1%, гипоплазия нижней челюсти – 77.1%, «треугольное» лицо – 82.6%, неправильный рост зубов – 61.8%, тонкие губы – 59.7%, опущенные углы рта – 36.8% случаев.
  11. Для всех низкорослых детей с ЗВУР, вне зависимости от возраста, характерен дефицит массы тела, нормальные показатели глюкозы натощак, кортизола, пролактина, HbA1c и низкие концентрации базального инсулина. Отличительной особенностью низкорослых детей с ЗВУР является дислипидемия (наблюдается в 47,2 % случаев), у большинства она обусловлена низким уровнем ЛПВП.
  12. У каждого третьего низкорослого ребенка с ЗВУР имеются морфоструктурные изменения головного мозга (32,0%): в 21,8% случаев - гипоплазия аденогипофиза, в 10,2% - МР-признаки поражения белого и/или серого вещества головного мозга (кисты белого вещества, гипоплазия мозолистого тела, частичная атрофия зрительного нерва, очаги демиелинизации, диффузная корково-подкорковая субатрофия больших полушарий и гетеротопия серого вещества).
  13. Психоневрологические нарушения имеются у большинства низкорослых детей с ЗВУР (66.0%). Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС обуславливает высокую частоту развития ДЦП (4.4 %), эписиндрома (1.6%), страбизма (10.6 %) и синдрома гипервозбудимости (54.8 %).

## Алгоритм лечения гормоном роста низкорослых детей с ЗВУР



## Алгоритм мониторинга детей с ЗВУР, получающих терапию гормоном роста



### Практические рекомендации

1. При наличии в семье случаев рождения детей с ЗВУР (мать, отец, братья, сестры) необходим тщательный контроль за течением беременности и исключение возможных факторов риска у беременной женщины.
2. При наличии характерного для ССР фенотипа, для верификации диагноза необходимо проведение молекулярно-генетического исследования: исследование региона 11p15 (выявление нарушения метилирования *H19*) и поиск материнской однородительской дисомии хромосомы 7. Отсутствие влияния на величину конечного роста полиморфизма гена рецептора ГР, доказывают нецелесообразность проведения данного молекулярно-генетического исследования у низкорослых детей с ЗВУР.
3. Диагностическим критерием низкорослости у детей с ЗВУР является SDS роста  $< -2.0$  для соответствующего возраста и пола при хронологическом возрасте старше 2-х лет. Поскольку «низкорослость, обусловленная ЗВУР», относится к диагнозу исключения, в ходе комплексного обследования ребенка, необходимо исключить все другие возможные причины низкорослости, в том числе СТГ-дефицит.
4. Вопрос о целесообразности терапии ГР должен решаться совместно - детским эндокринологом и родителями ребенка. Предварительно необходимо исключить противопоказания и оценить потенциальную эффективность лечения ГР (ХВ и КВ на момент начала лечения, возможную продолжительность лечения, рост биологических родителей, наличие/отсутствие ССР).
5. Все пациенты с низкорослостью, обусловленной ЗВУР, перед началом терапии ГР нуждаются в проведении МР-томографического исследования головного мозга для исключения наличия объемных образований и оценки тяжести врожденных аномалий.
6. Для получения максимального ростового эффекта, инициировать терапию ГР у низкорослых детей с ЗВУР необходимо в максимально раннем возрасте, но не ранее 2-х летнего.
7. Рекомендуемая начальная доза ГР составляет 0,033 мг/кг/сут. На фоне терапии ГР обязателен контроль уровня ИФР1 не реже 1 раза в 6 месяцев.
8. Всем детям, получающим терапию ГР, необходимо постоянное наблюдение эндокринолога, контроль гормональных показателей: ИФР1, инсулина и глюкозы натощак, HbA1c.
9. Дети с ЗВУР нуждаются в комплексном мультидисциплинарном наблюдении: педиатра (регулярный контроль физического и психомоторного развития), детского эндокринолога (задержка роста, крипторхизм), диетолога (проблемы с питанием и массой тела), невролога (неврологические проблемы), нефролога (врожденные пороки развития почек и чашечно-лоханочной системы), кардиолога (врожденные пороки сердца), офтальмолога (проблемы со зрением), ортопеда (аномалии соединительной ткани и опорно-двигательного аппарата), детского психолога (наличие поведенческих проблем).
10. Необходимо подробное информирование родителей детей с ЗВУР о непосредственных и отдаленных факторах риска. Целесообразна мотивация родителей/семьи на ведение здорового образа жизни, правильного питания,



необходимости регулярного наблюдения педиатра и своевременного обращения к узким специалистам.

### **Список работ, опубликованных автором по теме диссертации**

Всего по теме диссертации опубликовано 38 работ, в отечественной литературе 28 (двадцать восемь), в иностранных журналах – 10 (десять), в журналах, рецензируемых ВАК РФ – 15 (пятнадцать), изданы главы в руководстве для врачей «Справочник по детской эндокринологии».

1. Peterkova V.A., Koledova E.B., Bezlepkina O.B., Nagaeva E.B., Bakulin A.V., Oganov V.S., Frewer P., Dedov I.I., Attanasio A.F. The natural history of isolated and multiple idiopathic GH deficiency. // *Growth Hormone & IGF Research*. 2000;10(3):141
2. Безлепкина О.Б., Волеводз Н.Н., Нагаева Е.В., Воронцов А.В., Петеркова В.А. Состояние гипоталамо-гипофизарной области у детей с дефицитом гормона роста. // *Материалы IX съезда Педиатров России*. 2001. – С. 70-71
3. Нагаева Е.В., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А., Олрефьев А.М., Перова Н.В., Дедов И.И. Состояние липидного статуса у пациентов с дефицитом гормона роста. // *Материалы IV Всероссийского конгресса эндокринологов*. 2001. – С. 459
4. Воронцов А.В., Безлепкина О.Б., Владимирова В.П., Волеводз Н.Н., Нагаева Е.В., Петеркова В.А., Дедов И.И. Состояние гипоталамо-гипофизарной области по данным магнитно-резонансной томографии у пациентов с врожденной соматотропной недостаточностью. // *Проблемы эндокринологии*. 2002. – Т.48 – №5 – С. 11-18
5. Nagaeva E.V., Bezlepkina O.B., Koledova E.B., Blum W.F., Chavrikova E.P., Peterkova V.A., Dedov I.I., Attanasio A.F. Untreated idiopathic isolated GH deficiency versus multiple pituitary hormone deficiency of childhood onset: adult presentation and response to GH treatment. // *Hormone Research*. 2002;58(suppl 2):197
6. Безлепкина О.Б., Нагаева Е.В., Донина Е.Ю., Чикулаева О.А., Чеботникова Т.В. Новые возможности применения гормона роста. // *Материалы II Международного медико-фармацевтического форума*. Москва; 2003. – С.66-67
7. Нагаева Е.В., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А. Гормон роста в лечении низкорослости детей (опыт применения в России). // *Сборник статей под редакцией И.И. Дедова*. Москва; 2003. – С.95-100
8. Донина Е.Ю., Нагаева Е.В., Безлепкина О.Б. Гормон роста и липиды (обзор литературы). // *Врач*. 2004. – №8 – С.39-41
9. Петеркова В.А., Фофанова О.В., Нагаева Е.В. Эффективность и безопасность применения растворимой формы рекомбинантного гормона роста при лечении низкорослости у детей с задержкой внутриутробного развития. // *Проблемы эндокринологии*. 2005. – Т.51 – №4 – С.27-31
10. Nagaeva E., Fofanova O., Peterkova V. Effect of high growth hormone dosage on growth velocity in short children born small for gestational age. // *ESPE-2006 Clinical Research*. 2006;65(suppl 4):175
11. Fofanova O., Nagaeva E., Peterkova V. GH/IGF-axis during long-term growth hormone therapy in short children born small for gestational age. // *ESPE-2006 Clinical Research*. 2006;65(suppl 4):178
12. Дедов И.И., Петеркова В.А., Нагаева Е.В., Чикулаева О.А. // *Атлас «Соматотропная недостаточность у детей»*. Москва; 2009
13. Петеркова В.А., Нагаева Е.В. Стимуляционные тесты в диагностике соматотропной недостаточности. // *Методическое пособие для врачей*. Москва; 2009

14. Петеркова В.А., Нагаева Е.В. Опыт применения гормона роста при различных вариантах низкорослости у детей. // Вопросы современной педиатрии. 2009. – Т.8 – №2 – С.86-93
15. Нагаева Е.В., Петеркова В.А. Гормон роста в современной клинической практике. // Эффективная фармакотерапия в педиатрии. 2009. – № 1 – С.28-35
16. Нагаева Е.В. Рост как критерий здоровья ребенка. // Педиатрия им. Г.Н.Сперанского. 2009. – Т.87 – №2 – С.59-62
17. 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. – Т.56 – №6 – С.14-23
18. Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю. Внутритрубное программирование гормонально-метаболических процессов и синдром задержки внутритрубногo развития. // Проблемы эндокринологии. 2010. – Т.56 – №6 – С.32-40
19. Справочник детского эндокринолога под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. Москва: «Литтерра». 2011. -524с.
20. Нагаева Е.В. Гормон роста – 20 лет применения. // Проблемы эндокринологии. 2011. – Т.57 – №1 – С.71-79
21. Дедов И.И., Петеркова В.А., Ширяева Т.Ю., Нагаева Е.В., Волеводз Н.Н., Малиевский О.А., Свиначев М.Ю. Эффективность и безопасность применения растворимой формы препарата Растан у детей с дефицитом гормона роста. // Проблемы эндокринологии. 2011. – Т.57 – №5 – С.30-37
22. Волеводз Н.Н., Ширяева Т.Ю., Нагаева Е.В., Петеркова В.А. Состояние липидного профиля у больных с соматотропной недостаточностью и эффективность коррекции дислипидемии на фоне лечения отечественным рекомбинантным гормоном роста Растан. // Эффективная фармакотерапия. 2012. – №1 – С.14-20
23. Nagaeva E., Shiryaeva T., Volevodz N., Bezlepkina O., Chikulaeva O., Peterkova V. The efficacy and safety of new soluble form of somatotropin in children with Growth Hormone Deficiency. // Hormone Research. 2012;78(suppl 1):183
24. Нагаева Е.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гипопитуитаризма у детей и подростков. // Проблемы эндокринологии. 2013. – Т.59 – №6 – С.27-43
25. Nagaeva E., Shiryaeva T., Peterkova V., Chikulaeva O., Bezlepkina O. Final height after long-term growth hormone treatment of short children with GH-deficiency, SGA and Turner syndrome. // Hormone Research in Paediatrics. 2013;80(suppl 1):259
26. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Под общей редакцией И.И.Дедова и В.А. Петерковой. Москва: «Практика». 2014. -446с.
27. Справочник детского эндокринолога под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. 2-издание, исправленное и дополненное. Москва: «Литтерра». 2014. -496с.
28. Детская эндокринология. Атлас под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. Москва: «ГЕОТАР-Медиа». 2016. -240с.
29. Gavrilova A., Nagaeva E., Shiryaeva T., Petekova V., Dedov I. Final Adult Height (FAH) in Patients with PROR-1 Gene Mutations during GH Long-Term Therapy. // Hormone Research in Paediatrics. 2016;85(suppl 1):216
30. Gavrilova A., Nagaeva E., Shiryaeva T. High Efficacy Growth Hormone Therapy in Patient with Homozygous Mutation in Growth Hormone Gene (GH-1) During 3 Years. // Hormone Research in Paediatrics. 2016;85(suppl 1):173
31. Гаврилова А.Е., Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю., Реброва О.Ю., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А., Дедов И.И. Клинико-генетические особенности пациентов с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза, обусловленным мутациями в

- гене PROP1: эффективность терапии рекомбинантным гормоном роста. // Проблемы эндокринологии. 2017. – Т.63 – № 2 – С.72-81
32. Воронцова М.В., Нагаева Е.В., Найговзина Н.Б. Экономические и социальные аспекты лечения гипофизарного нанизма препаратами рекомбинантного гормона роста. // Проблемы эндокринологии. 2017. – Т.63 – № 2 – С.82-91
  33. Гаврилова А.Е., Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Новая гетерозиготная мутация гена POU1F1, ассоциированная с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза. // Проблемы эндокринологии. 2017. – Т.63 – № 3 – С.166-169
  34. Gavrilova A., Nagaeva E., Rebrova O., Shiryayeva T., Peterkova V. Artificial neural networks for prediction final height in children with growth hormone deficiency. // 2017 Proc. of 1st Workshop DAM'17. Moscow, Russia. 2017,1923-1924
  35. Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю., Петеркова В.А. Оценка физического развития детей и подростков. // Методические рекомендации. 2018
  36. Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю., Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Тюльпаков А.Н., Стребкова Н.А., Киев А.В., Петрайкина Е.Е., Башнина Е.Б., Малиевский О.А., Таранушенко Т.Е., Кострова И.Б., Шапкина Л.А., Дедов И.И. Российский национальный консенсус. Диагностика и лечение гипопитуитаризма у детей и подростков. // Проблемы эндокринологии. 2018. – Т.64 – №6 – С.402-411
  37. Vorontsova M., Nagaeva E., Naigovzina N. Cost-effectiveness of growth hormone therapy in children in Russia. Hormone Research in Paediatrics. 2018;89(suppl 1):192
  38. Справочник детского эндокринолога под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. 3-издание, исправленное и дополненное. Москва: «Литтерра». 2020. -296с.

### Список сокращений

<b>АЗН</b> – атрофия зрительного нерва	<b>ПТС</b> – «пустое» турецкое седло
<b>АКТГ</b> - адренокортикотропный гормон	<b>ППТ</b> - площадь поверхности тела
<b>ГР</b> - гормон роста	<b>РНК</b> - рибонуклеиновая кислота
<b>ДГР</b> - дефицит гормона роста	<b>СРР</b> - средне-родительский рост
<b>ДКАБП</b> - диффузная корково-подкорковая субатрофия больших полушарий	<b>ССР</b> - синдром Сильвера-Рассела
<b>ДМЛМ</b> – дефекты мультилокусного метилирования	<b>СТГ</b> - соматотропный гормон
<b>ДНК</b> - дезоксирибонуклеиновая кислота	<b>св Т4</b> - свободный тироксин
<b>ДЦП</b> - детский церебральный паралич	<b>ТГ</b> – триглицериды
<b>ЗВУР</b> - задержка внутриутробного развития	<b>ТТГ</b> - тиреотропный гормон
<b>ИМТ</b> - индекс массы тела	<b>УЗИ</b> - ультразвуковое исследование
<b>ИФР1</b> - инсулиноподобный фактор роста 1	<b>ХВ</b> - хронологический возраст
<b>ИФР2</b> - инсулиноподобный фактор роста 2	<b>ХС</b> - общий холестерин
<b>ИФРСБЗ</b> - белок 3, связывающий ИФР	<b>ЧАЗР</b> – частичная АЗН
<b>КА</b> - коэффициент атерогенности	<b>ЧПТС</b> – частично ПТС
<b>КВ</b> - костный возраст	<b>НbA1c</b> - гликированный гемоглобин
<b>КДР</b> - конечный достигнутый рост	
<b>ЛПВП</b> - липопротеиды высокой плотности	<b>ICR</b> - (Imprinting Control Region) импринтинговый контрольный регион
<b>ЛПНП</b> - липопротеиды низкой плотности	
<b>МИ</b> - метаболический индекс	<b>MIM</b> - каталог генов «Mendelian Inheritance in Man»
<b>МОГВ</b> – маленький относительно гестационного возраста	
<b>МРТ</b> - магнитно-резонансная томография	<b>SD</b> - стандартное отклонение от средней
<b>мОРД7</b> – материнская однородительская дисомия хромосомы 7	<b>SDS</b> - коэффициент стандартного