

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2020.— № 1.— С. 18—25.

# Алгоритм діагностики низькорослості у хворих без порушення соматотропної функції



О. В. Большова, Н. А. Спринчук,  
Ю. І. Беякова

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», Київ

**Мета роботи** — розробити алгоритм диференційної діагностики та прогнозування ефективності лікування хворих із низькорослістю на тлі збереженої соматотропної функції.

**Матеріали та методи.** Усі діти, залучені в групу дослідження, мали відставання у рості  $> -2$  SD (коефіцієнт нормованого відхилення від фізіологічних показників за віком та статтю). Для вивчення стану фізичного розвитку проводили оцінку антропометричних параметрів (зріст, маса тіла, індекс маси тіла, швидкість росту, цільовий зріст, прогнозований зріст). Для диференційної діагностики синдромів біологічно неактивного гормону росту та рецепторної нечутливості до гормону росту проводили чотириденну пробу на чутливість до гормону росту, для уточнення чутливості до гормону росту — тест на генерацію інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) у два етапи. Цей тест апробовано у 55 пацієнтів. Вік хворих становив від 4 до 14 років. Контрольну групу утворили 10 здорових дітей відповідного віку.

**Результати.** Розроблено алгоритм для діагностики низькорослості при зниженому рівні ІФР-1. Позитивна проба (вміст ІФР-1 підвищений вдвічі та більше порівняно з базальними показниками) свідчила про наявність синдрому біологічно неактивного гормону росту. Таким пацієнтам призначали лікування препаратами гормону росту. У разі слабо позитивної проби (рівень ІФР-1 підвищений менше ніж удвічі порівняно з базальними показниками) рекомендували провести тест на генерацію ІФР-1 до гормону росту для уточнення діагнозу низькорослості та визначення адекватної дози препаратів гормону росту.

**Висновки.** Проба на генерацію ІФР-1 до гормону росту, яка ґрунтується на алгоритмі диференційної діагностики низькорослості зі збереженою соматотропною функцією (синдром біологічно неактивного гормону росту, синдром рецепторної нечутливості до гормону росту та ідіопатична низькорослість), є високоефективною для прогнозу лікування хворих препаратами рекомбінантного гормону росту.

**Ключові слова:** біологічно неактивний гормон росту, синдром Ларона, ідіопатична низькорослість, інсуліноподібний фактор росту-1, тест на генерацію.

Щорічно у світі виявляють близько 150 тис. низькорослих дітей. Лише в США кількість дітей, зріст яких нижчий за 2-гу перцентиль, становить 90 тис. [15, 16, 26, 36, 39, 51]. Причинами низькорослості можуть бути хронічні системні захворювання, ендокринопатії, порушення в осі гормон росту (ГР)/інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1), недостатність харчування, хромосомні зміни тощо, серед них особливе значення має дефіцит ГР [1, 2, 25, 27, 44]. Залежно

від застосування діагностичних критеріїв частота низькорослості, зумовленої вираженим дефіцитом ГР, становить від 1 випадку на 4 тис. дітей та підлітків до 1 випадку на 10 тис. [7, 28, 35, 46] і значно нижча у разі нечутливості до ГР та біологічно неактивного гормону росту.

В епідеміологічному дослідженні виявлено основні причини низького зросту у дітей: ендокринопатії — 19,2%, серцево-судинна патологія — 13,3%, патологія дихальних шляхів — 13,2%,

Стаття надійшла до редакції 3 березня 2020 р.

Большова Олена Василівна, д. мед. н., проф., керівниця відділу дитячої ендокринної патології  
<http://orcid.org/0000-0003-1999-6031>. E-mail: [evbolshova@gmail.com](mailto:evbolshova@gmail.com)

патологія шлунково-кишкового тракту — 13,1%, патологія нирок — 4,9%, спадкові захворювання — 15,8%, психосоціальна низькорослість — 2,0%. Частота ідіопатичного низького зросту була відносно низькою (18,3%). Найпоширенішою ендокринною причиною низького зросту був дефіцит ГР — 1 випадок на 10 400 дітей та підлітків [1].

Вивчення структури та вікових статевих особливостей нанізму (карликовості) у 128 дітей із затримкою росту в Росії виявило її ендокринну природу лише у 30% дітей, у решти — неендокринну. В структурі низькорослості на частку дефіциту соматотропного гормону припадало 30%, на частку конституціональної затримки росту — 56%, на частку конституціональної затримки росту та пубертату — 12%, на частку сімейної низькорослості — 2%. Також виявлено статеві відмінності: у хлопчиків низькорослість спостерігали в 2,5 рази частіше, вона в 7 разів частіше асоціювалася із затримкою пубертату. Встановлено невідповідність між термінами початку відставання в рості та середнім віком звернення до ендокринолога (несвоєчасне звернення) [11].

А. Hussein зі співавт. [24] при аналізі 637 низькорослих дітей (354 хлопчики, 283 дівчинки) ендокринну природу дефіциту ГР виявили лише в 26% пацієнтів. Інші автори [48] дефіцит ГР виявили лише у 18 (10,7%) із 169 низькорослих дітей.

Таким чином, низькорослість — поліетіологічна патологія, основними причинами якої є дефіцит ГР, генетично детерміновані проблеми і конституціональна низькорослість. Частота різних форм низькорослості залежить від популяційних особливостей та адекватності діагностичних критеріїв. Застосування сучасних методів обстеження дає змогу уточнити етіологію різних варіантів низькорослості у більшості випадків. Форми низькорослості, які не супроводжуються порушенням соматотропної функції, в багатьох випадках залишаються нозологічно нерозпізнаними, і пацієнти не отримують ефективного рістстимулювального лікування. До таких форм затримки росту належать пов'язані зі зниженням біологічної активності ГР і порушенням рецепторної чутливості до ГР, а також ідіопатична затримка росту, які мають однакові клініко-лабораторні показники. Тому для диференційної діагностики і призначення адекватного ефективного лікування важливе значення має знання їх патогенетичних відмінностей.

У кінці минулого сторіччя запропоновано поняття «біологічно неактивний гормон росту». Синдром біологічно неактивного гормону росту (БНГР) — це генетично детерміноване захворювання, яке клінічно виявляється в ранньому дитячому віці як ізольована соматотропна недостатність. Першими мутаціями, виявленими в гені ГР, котрі підтверджували його біологічну неактивність, були D112G та R77C, які спричиняли різні форми нечутливості до ГР [45]. Нині відомо

понад 10 мутацій у гені ГР. D.S.Millar та співавт. [33] виявили шість варіантів мутацій у гені ГР у гетерозиготному стані та вважали їх біологічно неактивними. Чіткої кореляції між лабораторним/клінічним фенотипом і генотипом пацієнтів не встановлено. Залежно від типу мутацій синдром БНГР може мати різну чутливість до дії ГР. Наприклад, у пацієнтів, які є носіями мутації P59S, виражена тяжка недостатність росту, на відміну від пацієнтів із мутацією P59L, в яких незначна затримка росту [37].

Складнощі в діагностиці синдрому БНГР полягають у тому, що на тлі затримки росту і біологічного віку секреція ГР та інші функції гіпофіза залишаються незмінними, єдиним гормональним виявом є значуще зниження рівня соматомедину С (ІФР-1), також характерне для синдрому Ларона, що потребує диференційної діагностики цих генетично детермінованих захворювань.

Низькорослість, спричинена БНГР, клінічно характеризується відсутністю дії ГР, незважаючи на нормальну або високу секрецію імунореактивного ГР, патологічно низьку концентрацію ІФР-1 та значуще збільшення «стрибка» росту у відповідь на замісну терапію препаратами рекомбінантного ГР (рГР) [42].

Важливе значення при виявленні дефіциту соматотропного гормону (СТГ) має діагностика рецепторної резистентності до ГР (синдром Ларона). Клінічна симптоматика синдрому Ларона така сама, як і за гіпофізарного нанізму, але рівень ГР при проведенні стимуляційних тестів значно підвищений, а кількість ІФР-1 у крові дуже низька. Синдром Ларона (карликовість Ларона; рецепторна нечутливість до ГР; гіпофізарна карликовість, тип II; дефект рецептора СТГ) — досить рідкісне генетично успадковане порушення автосомно-рецесивної форми [31]. Виділяють первинний та вторинний синдром нечутливості до ГР. Первинний синдром спричиняють гомозиготні або гетерозиготні мутації в гені рецептора ГР (GHR) на ділянці хромосоми 5p13-p12 [30, 34]. Причиною захворювання є недостатність або відсутність GHR у печінці та інших периферичних тканинах при низькому (або відсутньому) рівні СТГ-зв'язувального білка в сироватці крові, внаслідок чого екзогенне введення ГР не відновлює мінімальний синтез ІФР-1 [29, 40]. Вторинний синдром спостерігається при тяжких системних захворюваннях (уремії, недоїданні, гіперкатаболізмі, тяжкій формі діабету). В цьому випадку ефективним є лікування системного захворювання. За цього діагнозу новонароджені діти зазвичай мають середньостатистичні показники зросту та маси тіла, однак з часом їх фізичний розвиток різко уповільнюється [30, 48]. Додатковими ознаками захворювання є зменшені розміри лицьової частини черепа, ожиріння, гіпоглікемія, гіперхолестеринемія, розлади сну та деякі інші відхилення. Зазвичай діти з цією патологією

мають дуже низький ризик захворювання на рак [6]. Після публікації статті, в якій було описано етіологію синдрому Ларона [23], ідентифіковано 93 мутації у гені GHR.

Для діагностики синдрому Ларона також використовують ІФР-І-стимулювальний тест. У дітей із цим синдромом відсутнє підвищення рівня ІФР-І та ІФР-зв'язувального білка-3 на тлі стимуляції на відміну від пацієнтів з гіпофізарним нанізмом і синдромом БНГР [6]. Дефіцит GHR може спричинити повну або часткову нечутливість до ГР [49]. Часто тест на генерацію ІФР-1 застосовують для оцінки сумнівної нечутливості до ГР. R. Coutant зі співавт. [19] повідомили про результати опитування членів Європейського товариства педіатрів-ендокринологів та надали рекомендації щодо застосування тесту. За даними опитування, чутливість і специфічність тесту становили 77–91 і 97% відповідно. Позитивна прогностична оцінка тесту була низькою. Встановлено обмеження при складних випадках синдрому нечутливості до ГР.

У 1997 р. виявлено ізольований гомеобокс, який містив ген SHOX (Short stature homeo box) [38]. Припускають, що цей ген бере участь у регуляції транскрипції на ранніх стадіях ембріогенезу. Доведено, що 1,2% дітей з ідіопатичною низькорослістю (ІН) мають мутації гена SHOX [20–22].

Проблема діагностики та лікування ІН є предметом дискусій. У 2008 р. опубліковано Міжнародний консенсус з діагностики і тактики ведення пацієнтів з ІН, розроблений у результаті спільної роботи трьох наукових товариств: з вивчення гормону росту, педіатрів-ендокринологів імені Лоусона Вілкінса (США) і Європейського товариства педіатрів-ендокринологів [17]. Згідно із сучасною класифікацією, прийнятою Європейським товариством педіатрів-ендокринологів і схваленою до застосування Міжнародним консенсусом у 2008 р., виділяють дві форми ІН – сімейну та несімейну.

Відомо, що три патології (синдром БНГР, синдром рецепторної нечутливості до гормону росту (РНГР) та ІН) мають різну чутливість до рГР [3, 11].

Таким чином, усі зазначені форми низькорослості зі збереженою функцією СТГ мають майже однакові клініко-лабораторні ознаки, але різні патогенетичні механізми виявів, і потребують різних підходів до лікування та спостереження.

**Мета роботи** – розробити алгоритм диференційної діагностики та прогнозування ефективності лікування хворих із низькорослістю на тлі збереженої соматотропної функції.

## Матеріали та методи

Усі діти, залучені в групу дослідження, страждали на низькорослість і мали відставання у рості  $> -2$  SD (коефіцієнт нормованого відхилення від фізіологічних показників за віком та

статтю). Для вивчення стану фізичного розвитку оцінювали антропометричні параметри: зріст, масу тіла, індекс маси тіла (ІМТ), швидкість росту (ШР), цільовий (ЦЗ) і прогнозований (ПЗ) зріст. Вимірювання зросту та визначення ступеня його відставання проводили загальноприйнятими методиками, наведеними у науково-медичній літературі та наказах МОЗ України. ЦЗ (см) розраховували за такими формулами:

для хлопчиків –

$$\text{ЦЗ} = (\text{зріст батька} + \text{зріст матері} + 13) : 2;$$

для дівчаток –

$$\text{ЦЗ} = (\text{зріст батька} + \text{зріст матері} - 13) : 2.$$

ПЗ визначали за формулою Блунка залежно від кісткового віку пацієнта на момент його обстеження (Блунк В., 1981). Оцінювали стан статевого розвитку пацієнтів за шкалою Таннера, адже відомо, що статевий розвиток значно прискорює кістковий вік, наближаючи його до хронологічного, а іноді випереджає його.

Для диференційної діагностики синдрому БНГР та синдрому РНГР проводили чотириденну пробу на чутливість до ГР з уведенням рГР у дозі 0,033 мг/кг маси тіла на добу та дослідженням вмісту ІФР-1 до та після призначення рГР. Цей тест проводять, якщо викид ГР у кров на стимуляцію  $> 10$  нг/мл. Тест полягає в оцінці вмісту ІФР-1 у відповідь на екзогенний ГР: при резистентності до ГР рівень ІФР-1 не змінюється або підвищується не більше ніж на 4,0 нг/мл від початкового [19, 43]. Найпоширенішими тестами вважають 4-денні та 7-денні [13, 14, 41].

Для уточнення чутливості до ГР проводили тест на генерацію ІФР-1 до ГР два етапи. Першим етапом визначали чутливість до ГР. У разі відсутності збільшення рівня ІФР-1 більше ніж удвічі через 7 днів пробу продовжували (другий етап): призначали рГР у дозі 0,05 мг/кг маси тіла на добу протягом 4 днів та визначали вміст ІФР-1. Тест проводили у хворих з підозрою на слабкочутливі форми синдрому БНГР до ГР, часткову РНГР та ІН з незадовільним прогнозом росту. Цей тест також використовували для прогнозу ефективності лікування препаратами рГР пацієнтів із зазначеними станами. Підвищення рівня ІФР-1 після застосування рГР у дозі 0,05 мг/кг маси тіла на добу більше ніж удвічі розцінювали як позитивний тест, у 1,5–2,0 рази – як слабо позитивний, менше ніж у 1,5 рази – як негативний. Проведення тесту дає змогу оцінити ступінь нечутливості до ГР (повна чи часткова) [5, 32, 50].

Пробу на генерацію ІФР-1 до ГР апробовано у 55 пацієнтів. Вік хворих становив від 4 до 14 років. За наявності соматичної патології пацієнтів не залучали в дослідження. Контрольну групу утворили 10 здорових дітей відповідного віку.

Рівень СТГ та ІФР-1 у крові визначали радіоімунологічним методом за допомогою стандартних наборів (IRMA «Immunotech», Чехія) та методом

твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів «Immulite 2000 XPI».

Отримані дані піддавали статистичній обробці. Результати наведено у вигляді середнього арифметичного значення ( $M$ ) та його стандартної похибки ( $m$ ). Статистичну вірогідність оцінювали за параметричним критерієм Стюдента ( $t$ ).

Дослідження виконано з дотриманням основних принципів Гельсінської декларації 1964 р. з поправками щодо біомедичних досліджень і положень GCHICH, етичних принципів і рекомендацій Белмонтської доповіді. Протоколи дослідження погоджено з Локальним етичним комітетом для всіх учасників. Дизайн дослідження передбачав дотримання принципів конфіденційності та поваги до особистості хворого, концепції інформованої згоди, врахування переваг користі над ризиком шкоди та інших етичних принципів щодо людей, які є суб'єктами досліджень.

## Результати та обговорення

Більшість форм низькорослості, не пов'язані безпосередньо з недостатністю ГР, мають генетичну основу і за допомогою секвенування гена ГР або GHR уточнити діагноз не складно, але ці методики є дорогими та малодоступними для більшості населення України. В зв'язку з цим ми розробили алгоритм для діагностики низькорослості при низькому та зниженому рівнях ІФР-1 (рисунок).

Позитивна проба (вміст ІФР-1 підвищений вдвічі та більше порівняно з базальними показниками) свідчила про наявність синдрому біологічно неактивного гормону росту. Таким пацієнтам призначали лікування препаратами гормону росту. У разі слабо позитивної проби (рівень ІФР-1 підвищений менше ніж удвічі порівняно з базальними показниками) рекомендували провести тест на генерацію ІФР-1 до гормону росту для уточнення

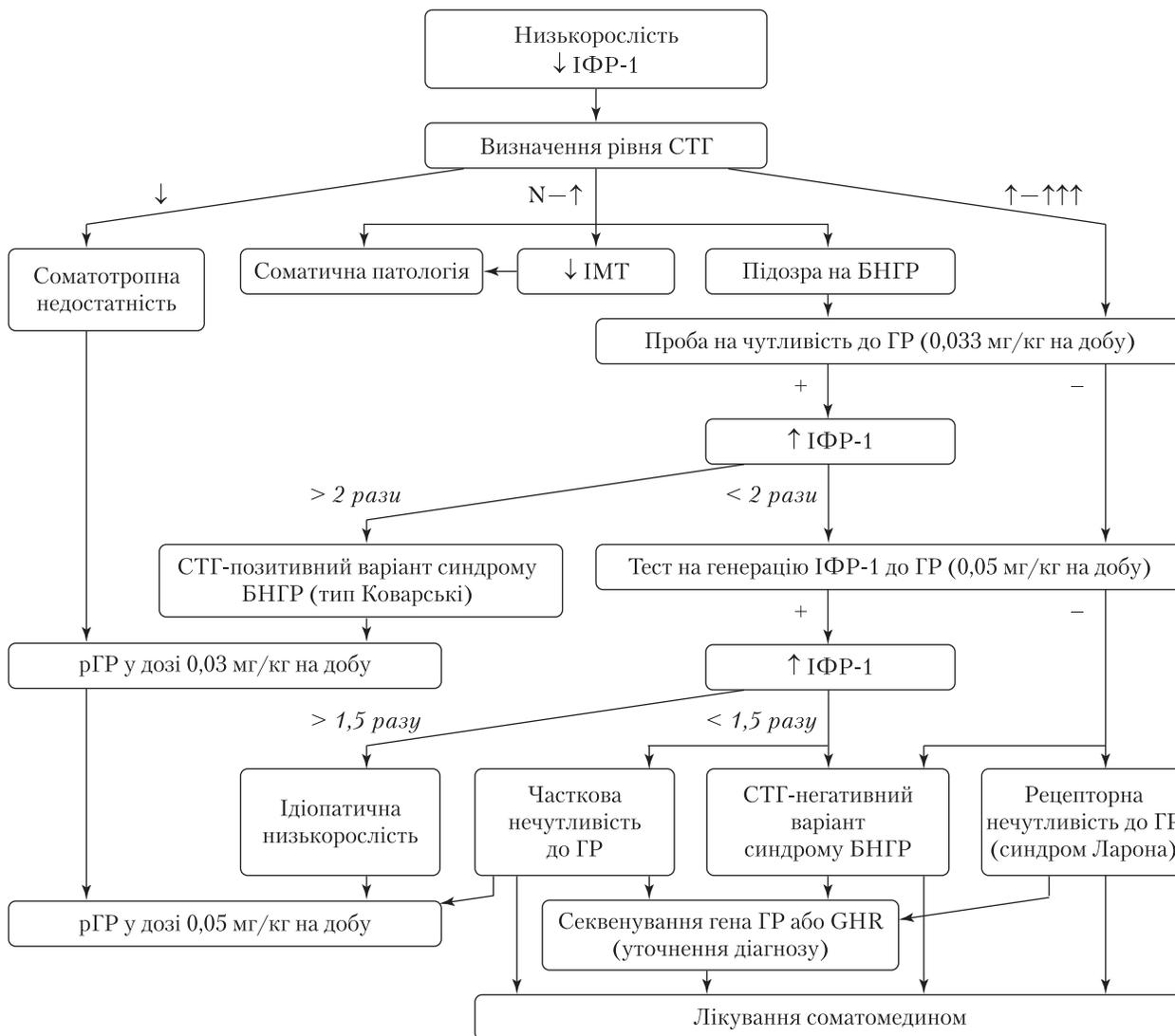


Рисунок. Алгоритм діагностики низькорослості при зниженому рівні інсуліноподібного фактора росту-1 та прогнозування ефективності лікування хворих на низькорослість зі збереженою соматотропною функцією

діагнозу низькорослості та визначення адекватної дози препаратів гормону росту.

Проведення тесту на генерацію ІФР-1 до ГР рекомендоване хворим з підозрою на синдром рецепторної нечутливості до ГР та ІН зі зниженими показниками ІФР-1 для їх диференційної діагностики та прогнозу лікування рГР.

За негативного результату проби на чутливість до ГР можна прогнозувати повну рецепторну нечутливість до ГР (синдром Ларона) або тяжку гормононечутливу форму синдрому БНГР. Незважаючи на різні патогенетичні механізми патології росту, призначення лікування препаратами рГР пацієнтам з негативним результатом проби на чутливість до ГР не буде ефективним, їм рекомендовані препарати соматомедину [8].

Низькорослість зі збереженою соматотропною функцією донедавна асоціювалася із ІН. Обов'язковою умовою для діагностики цього стану є нормальний вміст СТГ у крові хворого, задовільний викид його на тлі стимуляційних тестів при задовільному рівні ІФР-1 у плазмі крові, нормальних довжині та масі тіла при народженні [18]. Як зазначено вище, подібними є клінічні та лабораторні критерії синдрому БНГР і синдрому РНГР з частковими формами нечутливості до ростових факторів [34, 42]. У таких випадках єдиним достовірним діагностичним методом є генетичне дослідження. Цим пацієнтам рекомендовано проводити секвенування гена ГР для виявлення дефектів у всіх його сайтах, що буде підтвердженням синдрому БНГР.

Тест на генерацію дає змогу чітко відрізнити класичні форми резистентності до ГР (синдром Ларона) від синдрому БНГР (синдром Коварські). При проведенні проби в першому випадку рівень ІФР-1 суттєво не змінюється, в другому – значно підвищується. Проте у разі часткових або неповних форм цих нозологій точні критерії інтерпретації результатів тесту відсутні, що спонукало нас до проведення дослідження [10].

Хворі, в яких застосовували тест на генерацію ІФР-1 до ГР, мали як нормальну довжину та масу тіла при народженні, так і внутрішньоутробну затримку росту. Хромосомні та тяжкі соматичні захворювання були відсутні. Сімейний анамнез без випадків низькорослості був у меншій кількості пацієнтів, у більшості хворих (61,8%) родичі першого та другого ступеня родинних зв'язків мали низький зріст, тобто вони мали обтяжену спадковість.

Усі хворі звернулися зі скаргами на недостатній ріст і незадовільну ШР. Попередньо для стимуляції росту пацієнтам призначали неспецифічні стимулятори (вітаміни, гепатопротектори (стимулятори ІФР-1), препарати карнітину, повноцінне збалансоване за всіма інгредієнтами фізіологічне харчування, дозоване фізичне навантаження). Відомі методи стимуляції росту не дали бажаного

ефекту. Специфічну гормональну рістстимулювальну терапію пацієнти не отримували.

Пацієнти мали правильну будову тіла. При огляді клінічно супутньої патології не виявлено. Затримка росту на момент обстеження становила від  $-2,0$  SD до  $-3$  SD, маса тіла знижена пропорційно затримці росту. ІМТ становив  $19,5-21,0$   $\text{кг}/\text{м}^2$ , що було більше ніж 15 перцентилея для відповідного віку та статі; ШР за попередні роки  $-1-4$   $\text{см}/\text{рік}$  ( $< 1$  SD для даного віку та статі).

Для визначення впливу затримки росту хворого на кінцевий зріст розраховували ЦЗ та ПЗ. При формуванні групи дослідження для проведення тесту на генерацію ІФР-1 до ГР залучали дітей, в яких ПЗ був значно нижче, ніж ЦЗ.

При дослідженні рівня ІФР-1 у плазмі крові хворих на низькорослість встановлено, що він був меншим, ніж референтні показники для певного віку та статі, або варіював від нижньої межі норми до середнього значення. Оскільки референтні показники ІФР-1 значно відрізняються залежно від віку та статевих дозрівання, їх слід оцінювати за квадратичним відхиленням (SD) вмісту ІФР-1. У здорових дітей рівень ІФР-1 не відрізнявся від нормальних показників ( $H\text{-}SDS = -(0,21 \pm 0,03)$  SD) на відміну від значень ІФР-1 у дітей з низькорослістю зі збереженою функцією ГР ( $H\text{-}SDS = -(1,34 \pm 0,12)$  SD) з високим ступенем достовірності ( $p < 0,001$ ).

У 32 із 55 пацієнтів з низькорослістю рівень ІФР-1 перевищував нижню межу норми. Згідно з міжнародним консенсусом із діагностики та тактики ведення пацієнтів з ІН у цих дітей діагностовано ІН. Не було потреби в проведенні в них проби на чутливість до ГР. Їм призначали лікування рГР у дозі  $0,05$   $\text{мг}/\text{кг}$  на добу [17].

Тест на генерацію ІФР-1 до ГР застосовували не лише для диференційної діагностики різних форм низькорослості зі збереженою функцією СТГ, а і для оцінки адекватності відповіді організму на стимуляцію різних доз рГР при прогнозуванні його ефективності для лікування низькорослості без порушення соматотропної функції [9].

Із 55 пацієнтів відібрано 23, в яких вміст ІФР-1 був нижчим за референтні значення. Цим хворим проводили стимуляцію ІФР-1. Підвищення рівня ІФР-1 удвічі та більше відзначено в 7 хворих (група I): показники до та після стимуляції рГР становили відповідно  $(117,62 \pm 9,70)$  і  $(258,12 \pm 11,40)$   $\text{нг}/\text{мл}$  ( $p < 0,01$ ), що свідчило на користь синдрому БНГР. Підвищення рівня ІФР-1 менше ніж удвічі зафіксовано в 11 хворих (група II):  $(98,17 \pm 6,30)$  і  $(128,67 \pm 10,10)$   $\text{нг}/\text{мл}$ . П'ятеро дітей (група III) мали найгірші показники: рівень ІФР-1 після проби незначно підвищувався і залишався практично без змін у 3 пацієнтів, у решти – був меншим, ніж до стимуляції рГР. Це свідчило про втрату рецепторної чутливості до ГР (синдром Ларона). Всім пацієнтам груп II та III

з незначним збільшенням вмісту ІФР-1 запропоновано провести 2-й етап тесту.

Наприкінці 2-го етапу тесту відзначено підвищення рівня ІФР-1 в 1,5 разу та більше, але не більше ніж удвічі в 11 хворих з показниками до та після тесту відповідно ( $106,23 \pm 5,80$ ) і ( $179,14 \pm 11,70$ ) нг/мл. Можна припустити, що це діти з частковою (слабкою) РНГР або з формами синдрому БНГР з різними мутаціями в гені ГР, які мають погану чутливість до стимуляції рГР. Без додаткового генетичного дослідження уточнити ці патології неможливо. Тому пацієнтам, яким не можна провести медико-генетичний аналіз гена ГР або GHR за лабораторними діагностичними ознаками (згідно з міжнародним консенсусом з діагностики ІН), ми діагностували ІН. Цим пацієнтам можна призначати лікування препаратами рГР у дозі 0,05 мг/кг маси тіла на добу.

У 3 дітей рівень ІФР-1 на 2-му етапі стимуляції підвищився трохи більше ніж на 1. У них відзначено

но дуже низьку чутливість до рГР та діагностовано рецепторну нечутливість до ГР (синдром Ларона). В цьому випадку показань до застосування рГР немає, лікування з найбільшою ймовірністю не буде ефективним. Таким дітям рекомендовано призначати препарати рекомбінантного соматомедину. Зазвичай це діти з нечутливою формою синдрому БНГР до рГР, яка трапляється вкрай рідко [4].

## Висновки

Проба на генерацію ІФР-1 до гормону росту, яка ґрунтується на алгоритмі диференційної діагностики низькорослості зі збереженою соматотропною функцією (синдром біологічно неактивного гормону росту, синдром рецепторної нечутливості до гормону росту та ідіопатична низькорослість) є високоефективною для прогнозу лікування хворих препаратами рекомбінантного гормону росту.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О. В. Большова, Н. А. Спринчук; збір і обробка матеріалу — Н. А. Спринчук; написання тексту — Н. А. Спринчук, Ю. І. Белякова.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Аряев М. Л., Сеньківська Л. І. Клініко-епідеміологічна характеристика низькорослості дітей Одеського регіону // Современная педиатрия. — 2017. — Т. 6, № 86. — С. 36–40.
2. Атанесян Р., Климов Л., Углова Т. и др. Киническая и лабораторно-инструментальная диагностика задержки роста у детей и подростков // Врач. — 2015. — № 9. — С. 34–36.
3. Большова О. В., Самсон О. Я., Спринчук Н. А. та ін. Низькорослість: удосконалення діагностики та вибір оптимальної тактики лікування // Український журнал дитячої ендокринології. — 2016. — Т. 2, № 18. — С. 35–43.
4. Большова О. В., Самсон О. Я., Спринчук Н. А. та ін. Ідіопатична низькорослість: клініко-діагностичні критерії // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2013. — Т. 1, № 42. — С. 52–58.
5. Довідник лікаря-ендокринолога / За ред. М. Д. Тронька. — 3-тє вид. переробл. та доповн. — К.: Доктор-Медіа, 2010. — 460 с.
6. Петеркова В. А. Гипофизарная карликовость: диагностика и лечение // Педиатрия. — 2009. — Т. 87, № 2. — С. 104–110.
7. Солнцева А. В. Соматотропная недостаточность у детей и подростков: Учеб. — метод. пособие. — Минск: БДМУ, 2009. — 27 с.
8. Спринчук Н. А., Большова О. В., Досенко В. Є. Роль генетичного дослідження мутацій гена гормону росту в діагностиці синдрому біологічно неактивного гормону росту в дітей // Ендокринологія. — 2019. — Т. 24, № 1. — С. 29–34.
9. Спринчук Н. А., Большова О. В., Самсон О. Я. Методика диференційної діагностики синдрому біологічно неактивного гормону росту, рецепторної нечутливості до гормону росту та ідіопатичної низькорослості. Інформаційний лист. — К., 2018. — 4 с.
10. Спринчук Н. А., Самсон О. Я., Большова О. В. Роль тесту на генерацію інсуліноподібного фактору росту-1 в діагностиці та прогнозі лікування дітей із збереженою соматотропною функцією // Современная педиатрия. — 2019. — Т. 2, № 98. — С. 35–40.
11. Спринчук Н. А. Диференційна діагностика деяких форм низькорослості: ізольованого дефіциту гормону росту, синдрому біологічно неактивного гормону росту, рецепторної нечутливості до гормону росту (клініко-діагностичні та молекулярно-генетичні особливості) // Ендокринологія. — 2016. — Т. 1, № 21. — С. 75–82.
12. Филина Н. Ю., Болотова Н. В., Назаренко К. А. Современная диагностика низкорослости у детей // Лечащий врач. — 2016. — № 11. — С. 74.
13. Шандин А. Н., Петеркова В. А. Классификация, диагностика и лечение идиопатической низкорослости // Probl. endocrinol. — 2009. — Т. 55, № 4. — С. 36–43.
14. Ali A., Hashim R., Khan F. A. et al. Evaluation of insulin-like growth factor-1 and insulin like growth factor binding protein-3 in diagnosis of growth hormone deficiency in short-stature children // J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad. — 2009. — Vol. 21, N 3. — P. 40–45.
15. Barstow C., Rerucha C. Evaluation of short and tall stature in children // Am. Fam. Physician. — 2015. — Vol. 92, N 1. — P. 43–50.
16. Cohen L. E. Idiopathic short stature: a clinical review // JAMA. — 2014. — Vol. 311, N 17. — P. 1787–1796.
17. Cohen P., Rogol A. D., Deal C. L. et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93. — P. 4210–4217.
18. Cohen P., Rogol A., Howard C. et al. Insulin growth factor-I-based dosing of growth hormone therapy in children: a randomized, controlled study // Probl. Endocrinol (Mosk). — 2009. — Vol. 55, № 2. — P. 27–34.
19. Coutant R., Dörr H. G., Gleeson H., Argente J. Diagnosis of endocrine disease: limitations of the IGF1 generation test in children with short stature // Eur. J. Endocrinol. — 2012. — Vol. 166, N 3. — P. 351–357.
20. Dávid A., Butz H., Halász Z. et al. The prevalence of SHOX gene deletion in children with idiopathic short stature. A multicentric study // Orv. Hetil. — 2017. — Vol. 158, N 34. — P. 1351–1356.
21. De Sanctis V., Tosetto I., Iughetti L. et al. The SHOX gene and the short stature. Roundtable on diagnosis and treatment of short stature due to SHOX haploinsufficiency: how genetics, radiology and anthropometry can help the pediatrician in the diagnostic process Padova (April 20th, 2011) // Pediatr. Endocrinol. Rev. — 2012. — Vol. 9, N 4. — P. 727–733.
22. Donze S. H., Meijer C. R., Kant S. G. et al. The growth response to GH treatment is greater in patients with SHOX enhancer deletions compared to SHOX defects // Eur. J. Endocrinol. — 2015. — Vol. 173, N 5. — P. 611–621.
23. Godowski P. J., Leung D. W., Meacham L. R. et al. Characterization of the human growth hormone receptor gene and demonstration of a partial gene deletion in two patients with Laron-type dwarfism // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1989. — Vol. 86, N 20. — P. 8083–8087.
24. Hussein A., Farghaly H., Askar E. et al. Etiological factors of short stature in children and adolescents: experience at a tertiary care hospital in Egypt // Ther. Adv. Endocrinol. Metab. — 2017. — Vol. 8, N 5. — P. 75–80.
25. Jawa A., Riaz S. H., Assir M. Z. K. et al. Causes of short stature in Pakistani children found at an Endocrine Center // Pak. J. Med. Sci. — 2016. — Vol. 32, N 6. — P. 1321–1325.

26. John M., Koledova E., Kumar K.M.P., Chaudhari H. Challenges in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in India // *Int. J. Endocrinol.*— 2016.— 2967578.
27. Joint Malnutrition dataset from UNICEF, World Bank and WHO: <http://data.unicef.org/nutrition/malnutrition.html>. Accessed 7 Aug 2016.
28. Lacey K.A., Parkin J.M. Causes of short stature // *Lancet.*— 1974.— Vol. 1, N 7846.— P. 42–45.
29. Laron Z. Epilogue: The future of Laron syndrome — The need for changes // *Growth Horm IGF Res.*— 2016.— Vol. 28.— P. 79–80.
30. Laron Z. Natural history of the classical form of primary growth hormone (GH) resistance (Laron syndrome) // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*— 1999.— Vol. 12, suppl. 1.— P. 231–249.
31. Laron Z., Klinger B. Laron syndrome: clinical features, molecular pathology and treatment // *Horm. Res.*— 1994.— Vol. 42.— P. 198–202.
32. Maghnie M., Labarta J.I., Koledova E., Rohrer T.R. Short stature diagnosis and referral // *Front Endocrinol. (Lausanne).*— 2018.— Vol. 8.— P. 374.
33. Millar D.S., Lewis M.D., Horan M. et al. Novel mutations of the growth hormone 1 (GH1) gene disclosed by modulation of the clinical selection criteria for individuals with short stature // *Human Mutation.*— 2003.— Vol. 21, N 4.— P. 424–440.
34. Moia S., Tessaris D., Einaudi S. et al. Compound heterozygosity for two GHR missense mutations in a patient affected by Laron syndrome: a case report // *Ital. J. Pediatr.*— 2017.— Vol. 43, N 1.— P. 94.
35. Nasir A. Al-Jurayyan N., Sarar H.M. et al. Short stature in children: Pattern and frequency in a pediatric clinic, Riyadh, Saudi Arabia // *Sudan J. Paediatr.*— 2012.— Vol. 12, N 1.— P. 79–83.
36. Nwosu B. U., Lee M.M. Evaluation of short and tall stature in children // *Am. Fam. Physician.*— 2008.— Vol. 78, N 5.— P. 597–604.
37. Petkovic V., Mileta M.C., Boot A.M. et al. Short stature in two siblings heterozygous for a novel bioinactive GH mutant (GH-P59S) suggesting that the mutant also affects secretion of the wild-type GH // *Eur. J. Endocrinol.*— 2013.— Vol. 168, N 3.— P. 35–43.
38. Rappold G.A., Fukami M., Niesler B. et al. Deletions of the homeobox gene SHOX (short stature homeobox) are an important cause of growth failure in children with short stature // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2002.— Vol. 87, N 3.— P. 1402–1406.
39. Rogol A.D., Hayden G.F. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents // *J. Pediatr.*— 2014.— Vol. 164, N 5 (suppl. ).— P. 1–14.
40. Rosenbloom A.L. A half century of studies of growth hormone insensitivity/Laron syndrome: a historical perspective // *Growth Horm. IGF Res.*— 2016.— Vol. 28.— P. 46–50.
41. Rosenfeld R.G., Buckway C., Selva K. et al. Insulin-like growth factor (IGF) parameters and tools for efficacy: the IGF-I generation test in children // *Horm. Res.*— 2004.— Vol. 62, suppl. 1.— P. 37–43.
42. Savage M.O., Hwa V., David A. et al. Genetic defects in the growth hormone-IGF-I axis causing growth hormone insensitivity and impaired linear growth // *Front Endocrinol. (Lausanne).*— 2011.— Vol. 2.— P. 95.
43. Smyczynska J., Hilczer M., Stawerska R., Lewinski A. A significant increase of IGF-I concentration and of IGF-I/IGFBP-3 molar ratio in generation test predicts the good response to growth hormone (GH) therapy in children with short stature and normal results of GH stimulating tests // *Neuro Endocrinol. Lett.*— 2013.— Vol. 34, N 3.— P. 222–228.
44. Stagi S., Traficante G., Lapi E. et al. Agenesis of internal carotid artery associated with isolated growth hormone deficiency: a case report and literature review // *BMC Endocr. Disord.*— 2015.— Vol. 15.— P. 58.
45. Takahashi Y., Kaji H., Okimura Y. et al. Short stature caused by a mutant growth hormone // *N. Engl. J. Med.*— 1996.— Vol. 334.— P. 432–436.
46. Vimpani G.V., Vimpani A.F., Lidgard G.P. et al. Prevalence of severe growth hormone deficiency // *Br. Med. J.*— 1977.— Vol. 2, N 6084.— P. 427–430.
47. Waqar Rabbani M., Imran Khan W., Bilal Afzal A., Rabbani W. Causes of short stature identified in children presenting at a tertiary care hospital in Multan Pakistan // *Pak. J. Med. Sci.*— 2011.— Vol. 29, N 1.— P. 53–57.
48. Werner H., Lapkina-Gendler L., Laron Z. Fifty years on: New lessons from Laron syndrome // *Isr. Med. Assoc. J.*— 2017.— Vol. 19, N 1.— P. 6–7.
49. Wit J.M., de Luca F. Atypical defects resulting in growth hormone insensitivity // *Growth Horm. IGF Res.*— 2016.— Vol. 28.— P. 57–61.
50. Wit J.M., Oostdijk W., Losekoot M. Spectrum of insulin-like growth factor deficiency // *Endocr. Dev.*— 2012.— Vol. 23.— P. 30–41.
51. Zayed A.A., Beano A.M., Haddadin F.I. et al. Prevalence of short stature, overweight, and obesity among school children in Jordan // *BMC Public Health.*— 2016.— Vol. 16.— P. 1040.

## Алгоритм диагностики низкорослости у больных без нарушения соматотропной функции

Е. В. Большова, Н. А. Спринчук, Ю. И. Белякова

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В. П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев

**Цель работы** — разработать алгоритм дифференциальной диагностики и прогнозирования эффективности лечения больных с низкорослостью на фоне сохранившейся соматотропной функции.

**Материалы и методы.** Все дети, включенные в группу исследования, имели отставание в росте  $> -2$  SD (коэффициент нормированного отклонения от физиологических показателей по возрасту и полу). Для изучения состояния физического развития проводили оценку антропометрических параметров (рост, масса тела, индекс массы тела, скорость роста, целевой рост, прогнозируемый рост). Для дифференциальной диагностики синдромов биологически неактивного гормона роста и рецепторной нечувствительности к гормону роста проводили четырехдневную пробу на чувствительность к гормону роста, для уточнения чувствительности к гормону роста — тест на генерацию инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в два этапа. Этот тест апробирован у 55 пациентов. Возраст больных составлял от 4 до 14 лет. Контрольную группу образовали 10 здоровых детей соответствующего возраста.

**Результаты.** Разработан алгоритм для диагностики низкорослости при пониженном уровне ИФР-1. Положительная проба (содержание ИФР-1 повышено в 2 раза и больше по сравнению с базальными показателями) свидетельствовала о наличии синдрома биологически неактивного гормона роста. Таким пациентам назначали лечение препаратами гормона роста. В случае слабо положительной пробы (уровень ИФР-1 повышен меньше чем в 2 раза по сравнению с базальными показателями) рекомендовали провести тест на генерацию ИФР-1 к гормону роста для уточнения диагноза низкорослости и определения адекватной дозы препаратов гормона роста.

**Выводы.** Проба на генерацию ИФР-1 к гормону роста, основанная на алгоритме дифференциальной диагностики низкорослости с сохраненной соматотропной функцией (синдром биологически неактивного гормона роста, синдром рецепторной нечувствительности к гормону роста и идиопатическая низкорослость), является высокоэффективной для прогноза лечения больных препаратами рекомбинантного гормона роста.

**Ключевые слова:** биологически неактивный гормон роста, синдром Ларона, идиопатическая низкорослость, инсулиноподобный фактор роста-1, тест на генерацию.

## Algorithm of short stature diagnosis in patients without disorder of somatotropic function

O. V. Bolshova, N. A. Sprinchuk, J. I. Belyakova

SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», Kyiv

**Objective** — to develop of algorithm for differential diagnostics and prediction of effective treatment in patients with short stature on the background of preserved somatotropic function.

**Materials and methods.** All children had a growth retardation more than -2 SD. To study the state of physical development, anthropometric parameters such as height, body weight, body mass index, growth rate, target height, predicted height were evaluated. For the differential diagnosis of biologically inactive growth hormone syndrome (BIGHS) and growth hormone receptor insensitive syndrome (GHRIS), a four-day growth hormone sensitivity (GHS) test was used. To clarify the sensitivity to GH, a test for the generation of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) to GH, which consisted of two steps, was performed. The test for the generation of IGF-1 for GH was carried out in 55 patients. The age of patients at the beginning of the study ranged from 4 to 14 years.

**Results.** An algorithm for the diagnosis of short stature with reduced IGF-1 level has been developed. In the case of a positive test, when IGF-1 is increased by 2 or more times, the BIGH syndrome is confirmed, and treatment with GH drugs are prescribed for such patients. With a weakly positive test, in when IGF-1 level is increased by less than 2-fold compared to basal values, it is recommended to test the generation of IGF-1 to GH to clarify the diagnosis of short stature and determine the adequate dose of GH drugs.

**Conclusions.** The test for the generation of IGF-1 to GH, which is the basis of the algorithm for differential diagnosis of short stature with preserved somatotropic function, namely BIGH syndrome, GHRI syndrome and idiopathic short stature is highly effective for predicting the treatment of these patients with recombinant GH.

**Key words:** biologically inactive growth hormone, Laron's syndrome, idiopathic short stature, insulin-like growth factor-1, generation test.