



Б.Ж. Оналбаева, Л.С. Нұрмахан, Е.А. Серкбаева, Ж.П. Сейдакпар,
В.Р. Шим, Н.Ж. Жунусбекова, Ж.К.Киргизбаева, А. Кусаинов
Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова
Алматы, Казахстан

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ НИЗКОРОСЛОСТИ У ДЕТЕЙ (Обзор литературы)

Резюме. Низкорослость у детей является одной из актуальных проблем современной педиатрии и медицины в целом, так как своевременная диагностика и особенности тактики ведения больных сопряжены с определенными сложностями. В этой статье приводятся данные литературы о распространенности, причинах развития, классификации, первоначальных клинических и специальных диагностических исследованиях, медикаментозной терапии рекомбинантным гормоном роста детей с низкорослостью.

Ключевые слова: низкорослость, ИРФ-1, самотропная недостаточность, рилизинг гормон, мутации генов, гипотиреоз, гипокортицизм, гипогонадизм, заместительная гормональная терапия.

Б.Ж. Оналбаева, Л.С. Нұрмахан, Е.А. Серкбаева, Ж.П. Сейдакпар,
В.Р. Шим, Н.Ж. Жунусбекова, Ж.К.Киргизбаева, А. Құсайынов
С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті
Алматы, Қазақстан

БАЛАЛАРДАҒЫ ӨСІП КЕЛЕ ЖАТҚАН ПРОБЛЕМАҒА ЗАМАНАУИ КӨЗҚАРАС (Шолу әдебиет)

Түйін. Балалардағы қысқа бойлылық қазіргі педиатрия мен жалпы медицинаның өзекті мәселелерінің бірі болып табылады, өйткені науқастарды дер кезінде диагностикалау және емдеу тактикасы бір қиындықтар туындайды. Бұл мақалада қысқа бойлылықтың балалардағы таралуы, даму себептері, жіктелуі, бастапқы клиникалық және арнайы диагностикалық зерттеулері, рекомбинантты өсу гормонымен дәрілік терапия жайында әдеби деректер келтірілген.

Түйінді сөздер: қысқа бойлылық, ИРФ-1, самотропты жеткіліксіздік, рилизинг гормоны, гендік мутациялар, гипотиреоз, гипокортицизм, гипогонадизм, гормонды алмастыру терапиясы.

B.J. Onalbayeva, L.S. Novodrmakhan, E.A. Serkbayeva, J.P. Seydakpar,
V.R. Shim, N.J. Dzhunusbekova, J.K. Kirghizia, A.Kusainov
Asfendiyarov Kazakh national medical university
Almaty, Kazakhstan

MODERN VIEW ON THE PROBLEM OF STUNTING IN CHILDREN (Literature review)

Resume. Short stature in children is one of the urgent problems of modern pediatrics and medicine in general, since timely diagnosis and management of patients are associated with certain difficulties. This article provides literature data on the prevalence, causes of development, classification, initial clinical and special diagnostic studies, drug therapy with recombinant growth hormone in children with short stature.

Key words: short stature, IGF-1, self-tropic insufficiency, releasing hormone, gene mutations, hypothyroidism, hypocorticism, hypogonadism, hormone replacement therapy.

Введение. Всемирная организация здравоохранения классифицирует детей с задержкой роста как детей, рост которых ниже среднего для их возраста и по крайней мере на два стандартных отклонения ниже медианы стандартов роста детей ВОЗ [1].

Задержка роста является глобальной проблемой общественного здравоохранения, влияющей на потенциал линейного роста детей. Как показывают результаты многих исследований, задержка роста напрямую влияет на заболеваемость и смертность в детском возрасте [2,3,4,5]. Задержка роста коррелирует с плохими достижениями в физическом и интеллектуальном развитии у детей, что соответственно влияет на качество их взрослой жизни [6]. Западноафриканские ученые Akombi V.J. et al. в свою очередь отмечали, что задержка роста у детей до 5 лет может привести к нарушению физического развития и иметь долгосрочное влияние на когнитивное развитие, успеваемость и экономическую продуктивность во взрослом

возрасте, а также на репродуктивные показатели матери [7]. Olofin I. et al. (2013) в результате объединенного анализа 10 проспективных исследований в Африке, Азии и Южной Америке с участием детей от 1 недели до 59 месяцев оценили отношения рисков смертности от всех причин и конкретных причин, с использованием модели пропорциональных рисков и сравнением детей с легкой ($-2 \leq Z < -1$), умеренной ($-3 \leq Z < -2$) или тяжелой ($Z < -3$) степени дефицита роста с контрольной категорией ($Z \geq -1$). В соответствии с рекомендациями ВОЗ, интерпретация полученных Z-scores проводилась по критериям роста к возрасту (Height-for-Age Z-score, HAZ) и при этом было установлено, что по сравнению с детьми с $HAZ > -1$, дети с HAZ от -2 до -3 имеют более высокий риск смерти от пневмонии или диареи [8]. Leroy J.L., Frongillo E.A. (2019) считают, что задержку роста следует рассматривать как надежный индикатор неблагоприятной окружающей среды, который имеет сильную связь с неблагоприятными



исходами в краткосрочной и долгосрочной перспективе, а не единственную причину плохого когнитивного развития или будущего риска хронических заболеваний [9].

В последние десятилетия, на основании систематического обзора международных источников, было установлено, что имеет место глобальный прогресс в снижении уровня детской низкорослости, но этот прогресс был неравномерным, так как страны с самыми высокими уровнями распространенности задержки роста сосредоточены в Южной и Юго-Восточной Азии и странах Африки [10]. Hoddinott J. и соавторы (2013) отмечали, что некоторые страны с высокими показателями снизили распространенность задержки роста более чем на 30% за последние 30 лет, в то время как, другие добились незначительного прогресса. Знание показателей распространенности задержки роста могут значительно улучшить развитие человеческого капитала и экономическую продуктивность. К тому же существует также моральный долг действовать, поскольку все дети имеют право расти и развиваться оптимальным образом, чтобы полностью реализовать свой потенциал развития. Целенаправленные и согласованные действия на национальном уровне будут иметь важное значение для достижения целей устойчивого развития, касающихся здоровья детей [11]. Результаты глобального и регионального сравнения (1990 и 2019 гг.) показали, что, несмотря на снижение показателей задержки роста за последние несколько десятилетий, в 2019 году 21,3% (144 миллиона) детей в возрасте до 5 лет во всем мире испытали задержку роста. Также было выявлено, что существуют различия как между регионами, так и внутри страны: по состоянию на 2019 год распространенность колеблется от 34,5% в Восточной Африке до 4,5% в Восточной Азии. В то же время, необходимо отметить, что аналогичные сведения по Европе и Центральной Азии, в рамках данного исследования, были недоступными [10].

Материалы и методы. В последнее десятилетие, помимо глобального международного анализа показателей задержки роста, проводилось немало исследований локального внутри государственного характера. Так, в Глобальной базе данных Организации Объединенных Наций по ЦУР (United Nations Global SDG Database) [12], имеются сведения об уровне задержки роста у детей, основанные на результатах отдельных исследований в той или иной стране за последнее десятилетие. Из данных базы видно, что уровень задержки роста у детей США (2018) составлял 3,4%, Португалии (2016) – 3,2%, Германии (2016) – 1,7%, Бельгии (2014) – 1,6%, Польши (2014) – 2,6%, Турции (2018) – 6,0%, Болгарии (2014) – 7,0%, Северной Македонии (2019) – 4,3%, Сербии (2019) – 5,4%, Черногории (2018) – 7,2%, Албании (2017) – 11,3%, Эстонии (2014) – 1,2%, Азербайджана (2013) – 17,8%, Таджикистана (2017) – 17,5%, Кыргызстана (2018) – 11,8%, Узбекистана (2017) – 11,8%, Армении (2016) – 9,4%, Туркменистана (2019) – 7,2%, Грузии (2018) – 5,8%, Таджикистана (2017) – 17,5%. Согласно отчету национального исследования питания (2018) среди школьников Пакистана уровень задержки роста составлял 40,2%, что является очень высоким показателем [13]. A.Mengesha et al. сообщают, что по результатам локального мини-демографического исследования здоровья детского населения Эфиопии (EMDHS), проведенного в 2019 году, задержку роста

имели около 37% детей в возрасте до пяти лет, в том числе 12% - серьезную задержку роста [14]. Данные различных обследований с субнациональной географической информацией среди 723 районов Индии в 2017 году показали, что распространенность задержки роста колебалась от 16,4% до 62,8% [15]. Иранские авторы M.J.Fatemi et al., исходя из результатов ретроспективного когортного исследования «случай-контроль», отмечали, что по задержке роста (ниже 3-го перцентиля от соответствующего эталонного роста роста NCHS / ВОЗ для пола) детей возрасте от 6 до 7 лет, рожденные с ростом выше 20-го перцентиля диаграммы роста NCHS, составляла около 18%. Результаты исследования выявили очень важное явление в линейном росте низкорослых детей, т.е. значительное отклонение от линейного роста нормальных детей (и соответствующей стандартной диаграммы роста) примерно через 6 месяцев и 9 месяцев после рождения. Однако, исследования такого порядка имели свои недостатки, что ограничивало возможности определения факторов задержки роста у иранских детей [16].

Статистические данные, представленные Бюро национальной статистики Республики Казахстан за 2015 год показало, что умеренная и сильная степень задержки роста среди детей в возрасте до пяти лет составляла 8,0% и 2,4%, соответственно. В 2018 году, согласно данным ВОЗ [17], распространенность задержки роста детей определялась на уровне 6,0%. По общеизвестным данным в России приблизительно у 2% детского населения диагностируется низкорослость. В этом же контексте, результаты исследования основных параметров физического развития школьников в городе Уфе показали, что задержка роста у детей и подростков составляет примерно 1,83% случаев [18].

Хотя существует множество теоретических детерминант задержки роста в причинно-следственной цепочке, только часть из них изучена достаточно хорошо, чтобы количественно оценить силу связи. Kant S.G. et al. (2003) отмечали, что параметры роста детей и их родителей отличались несущественно и составляли ± 5 [19], в результате проведенных исследований, выявили, что важными детерминантами риска задержки роста у детей являются, осложненное течение беременности матери, низкий образовательный статус родителей, низкие показатели роста на первом и третьем году жизни, а также наличие врожденной гипоплазии щитовидной железы [19, 20]. Emamian et al. считают, что наиболее важным фактором, связанным с задержкой роста среди детей в возрасте до 6 лет является значительное социально-экономическое неравенство в отношениях и «материнское образование» иранских женщин [21]. В результате сравнительных мета-анализов когортных исследований и объединенного анализа данных демографических и медицинских обследований детей с задержкой роста в 137 развивающихся странах [22] факторы риска были сгруппированы в 5 кластеров (питание и инфекция матери, материнство в подростковом возрасте и короткие интервалы между родами, ограничение роста плода и преждевременные роды, питание и инфекция ребенка, а также факторы окружающей среды). Пакистанские авторы отмечают, что большинство исследований показали основные



факторы риска, связанные с задержкой роста у детей в возрасте до 5 лет, в том числе преждевременные роды, плохое питание матери, неправильные методы кормления детей, этническую принадлежность, низкий уровень образования и осведомленность матери о питании детей, низкому уровню образования отца, низкому потреблению витамина А и факторам окружающей среды, включая неправильную санитарную [23]. Большинство этих факторов риска тесно связаны с бедностью [24]. Американские авторы отмечают важность существования значительных различий, как в бремени задержки роста, так и в тенденциях внутри стран. Этот субнациональный разброс тесно связан с социально-экономическим и географическим неравенством, включая такие показатели, как уровень образования родителей, благосостояние домохозяйств и расположение в сельской местности [5]. В процессе эконометрического анализа основных детерминант с использованием данных из 116 стран в период с 1970 по 2012 год [25], исследователями было выявлено несколько факторов, способствующих сокращению задержки роста, включая доступ к безопасной воде, улучшенную санитарную, гендерное равенство, образование женщин и доступность питательной пищи, с управлением и доходом. Однако рост экономики и производства продуктов питания были ключевыми предикторами только в странах, испытывающих отсутствие продовольственной безопасности, и было обнаружено, что инфраструктура не имеет прямого значения для улучшения питания [5]. Эфиопскими исследователями в результате поперечного исследования методикой случайной выборки были выявлены, что размер семьи менее пяти человек, возраст младше 11 месяцев и проживание в богатой семье способствует защитному эффекту от риска задержки роста, в то время как небезопасные источники питьевой воды, наличие двух или более детей в возрасте до пяти лет в семье, ограниченный доступ к разнообразному питанию и отсутствие продовольственной безопасности в семье повышают риск задержки роста [14]. Sh.Islam et al. в результате поиска и изучения существующих глобальных данных литературы с использованием концептуальных рамок Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по проблеме задержки роста пришли к выводу, что низкий вес матери, отсутствие материнского образования, серьезное отсутствие продовольственной безопасности, отсутствие доступа к подходящему питанию, неисключительное грудное вскармливание, патоген-специфическая диарея, а также низкий вес и низкий рост при рождении связаны с задержкой роста в раннем детстве в Бангладеш. Среди контекстуальных факторов политическая экономия, качество образования, сельское хозяйство и продовольственная система, урбанизация, изменение климата, которые были признаны в рамках ВОЗ, не были оценены авторами из-за отсутствия исследований [26]. Анализируя данные результатов различных исследований, российские ученые установили, что низкорослость может быть связана с мутацией целого ряда генов, отвечающих за центральные механизмы регуляции процесса роста (ген гормона роста, ген гормон роста-рилизинг гормон, ген соматостатина и его рецепторов и др.), а также пептидный гормон грелин, белки,

участвующие в гормон-роста-сигнальной трансдукции, гены инсулиноподобных факторов роста, ИФР-связывающих белков, гены рецепторов к ИФР. Практически у 25-49% детей с задержкой роста имеют место генетические дефекты. Среди факторов внешней среды, воздействующих на рост ребенка, особенное значение имеет недостаточное питание детей грудного и раннего возраста, приводящее к белково-энергетической недостаточности [27,28]. В ряду генетических детерминантов задержки роста в большинстве случаев выявлялись мутации генов SHOX, ACAN, NPR2, а также генетические дефекты генов системы ростовой оси ГР—ИФР-1 [29]. В ранней классификации низкорослости у детей имел место классический подход, при котором было решено выделить две основные группы: в первую группу входят дети с низким ростом, вызванным неизвестными механизмами, во вторую—дети, страдающие от узнаваемых состояний, приводящих к нарушению роста[30]. Эти патологические состояния могут быть дополнительно классифицированы в соответствии с механизмом, вызывающим низкий рост: при первичном низком росте, который включает дефекты ростовой пластинки; и при вторичном низком росте, который включает гетерогенную группу хронических состояний, влияющих на рост с помощью множества механизмов, некоторые из которых до конца не выяснены [31]. Кроме того, было продемонстрировано, что несколько генов способны вызывать низкий рост без других клинических проявлений в условиях, которые ранее классифицировались как нормальный вариант роста [32,33]. Такие знания бросают вызов концепции о том, что группа детей с диагнозом идиопатический низкий рост (ISS)будет содержать только пациентов без патологических состояний и что они не нуждались бы в дальнейшем исследовании или последующем наблюдении [34,35]. Как правило, большинство детей с ростом SDS< -2 будут классифицироваться как имеющие нормальный вариант роста [36]. Дефицит гормона роста (GHD), Синдром Тернера, целиакия и воспалительные заболевания кишечника рассматриваются в качестве приоритетных целевых условий для мониторинга роста, и следовательно, для исследования у детей невысокого роста. Все эти состояния могут сначала проявляться как расстройство роста и иметь естественную историю, которая включает длительный период без специфических симптомов [37]. При обследовании ребенка с низким ростом следует учитывать другие состояния, такие как муковисцидоз, недостаточное питание, психосоциальная депривация, гипотиреоз и гиперкортицизм [38]. По современной классификации задержки роста у детей и подростков, согласно этиологической классификации Европейского общества детских эндокринологов (ESPE, 2007), различают: 1) первичную низкорослость; 2) вторичную низкорослость; 3) идиопатическую низкорослость[27,39]. Как показывают результаты различных исследований причины низкорослости у детей могут быть разнообразными, что усложняет своевременность диагностики заболевания и как следствие лечения[40,41]. Раннее выявление задержки роста позволяет снизить вероятность неблагоприятного исхода [42,43]. Несмотря на сложность и множественность потенциальных причин, несколько



диагнозов могут быть установлены путем тщательного изучения истории болезни и всестороннего физического обследования. Медицинский анамнез должен включать информацию о кровном родстве, использовании вспомогательных репродуктивных технологий, беременности, весе при рождении, длине тела, окружности головы и семейном анамнезе, включая период полового созревания и антропометрию родственников во время клинической оценки обычно можно отличить детей с низким ростом, связанных с хроническими заболеваниями или синдромными состояниями, от тех, кто внешне здоров [30,44].

Результаты и обсуждение. В зависимости от конкретных клинических данных, полученных из истории болезни и физического обследования, для подтверждения первоначального клинического диагноза требуются специальные исследования. Ряд исследователей пришли к выводу, что пациенты с низким ростом, связанные с дисморфическими особенностями, должны пройти генетическое тестирование, включая молекулярное кариотипирование (однонуклеотидный полиморфизм (SNP)) или сравнительную геномную гибридизацию (CGH) [45]. и/или секвенирование всего генома [46,47]. Диагностическое обследование должно включать тесты на группу заболеваний, которые могут быть связаны с низким ростом с минимальными другими признаками и симптомами [48]. В то же время, большинство клиницистов считают рентгенограмму левой кисти и запястья (для оценки возраста костей) необходимым тестом. Легкие и неспецифические симптомы на руке и запястье рентгеновский снимок, такой как короткие пястные кости или короткие средние фаланги, может указывать на дефекты в генах, участвующих в созревании ростовой пластинки (GNAS, NPR2, NPPC и IHH) [32,33,49]. Наиболее часто используемым методом прогнозирования роста на основе костного возраста является метод N. Bayley and S.R. Pinneau (1952). Российские авторы подтверждают, что в диагностике задержки роста обязательно проведение МРТ головного мозга для исключения органических нарушений гипофиза [27]. Также, существует несколько исследований с доказательной базой, подтверждающих перечень минимальных лабораторных исследований, которые следует систематически проводить у всех детей с низким ростом [36]. У явно здорового низкорослого ребенка лабораторные тесты могут включать концентрацию инсулиноподобного фактора роста-I (IGF-1) в сыворотке крови, ТТГ/Свободный T4 и начальные скрининговые тесты на целиакию [30,36,50]. Анализ крови, С-реактивный белок и скорость оседания эритроцитов могут помочь выявить воспалительные состояния. Обычной практикой является также включение в оценку тестов на функцию почек и печени [27,51]. Определение уровней IGF-1 является первым шагом оценки оси GH/IGF-1 [52]. Несмотря на существующие определенные проблемы, тесты на стимуляцию гормона роста (измерение реакции гипоталамус/гипофиз реагирует на различные раздражители), считаются тестом золотого стандарта для диагностики дефицита гормона роста (GHD) [53]. В 1980-х годах предельная точка, используемая для определения GHD, составляла 5 нг/мл с использованием анализа поликлональных антител.

Позже пороговую точку повысили до 7 нг/мл, а затем до 10 нг/мл, и в настоящее время в большинстве анализов используются моноклональные антитела, которые приводят к различным кажущимся концентрациям GH [54]. Идеальная точка отсечения для выявления большинства детей с GHD без классификации детей, не страдающих GHD, как GHD, и как повысить точность диагностики GHD и не-GHD – это темы, которые все еще обсуждаются [52,55]. В клиническую практику обследования детей с низким ростом постепенно внедряются генетические тесты. В базе данных OMIM (Онлайн Менделеевское наследование у человека), связанный с низким ростом с известной молекулярной основой [31]. В последнее десятилетие развитие генетических методов, в первую очередь основанных на массиве анализов числа геномных копий (или молекулярного кариотипа) и секвенирование всего экзозома/генома (WES/WGS) привели к увеличению числа диагностируемых пациентов с нераспознанными редкими генетическими заболеваниями [56]. Было показано, что использование этих методологии в качестве первой линии исследования генетических состояний обеспечивает высокий уровень успеха в установлении этиологического диагноза и является экономически эффективным в отдельных ситуациях [57]. Полезность WES при нарушениях роста была продемонстрирована в нескольких отчетах о случаях [58], в когортах пациентов с тяжелым низким ростом [59] и в исследовании специфического подтипа детей с низким ростом (asGHI) [60]. Наиболее последовательными и частыми находками у детей являются гетерозиготные варианты генов, участвующих в развитии ростовой пластинки: SHOX [32], ACAN [61], NPR2 [62], NPPC (Asakura Y. et al., 2010) и IHH (Thodberg HH., 2009). На каждый из этих генов приходится небольшая доля случаев низкого роста (1-2% или менее), но этот процент может быть значительно выше при семейном низком росте [62]. В ближайшем будущем генетическое тестирование может стать стандартным методом обследования детей с изолированным низким ростом [63]. Основной целью терапии рекомбинантного человеческого гормона роста GH (r-hGH) у детей является увеличение и нормализация скорости роста и достижение адекватного роста взрослого [64]. Текущие показания к лечению r-hGH, также, включают растущее число состояний, при которых низкий рост в детстве не является следствием дефицита эндогенной секреции данного гормона. Такими состояниями являются идиопатическая низкорослость (ISS), почечная недостаточность, синдром Тернера или дети, рожденные маленькими для гестационного возраста (SGA). Это состояние, при которых нарушение роста является общим признаком, но не связано с дефектами оси GH/IGF-I. [65]. Например, корейские исследователи сообщают, что лечение rhGH является стандартным лечением девочек с синдромом Тернера, что было подтверждено в ходе открытого рандомизированного контролируемого исследования III фазы с активным контролем в параллельных группах. Многие исследования оценивали терапию гормоном роста у девочек с синдромом Тернера и показали, что гормон роста может увеличить рост взрослого человека на 5-12 см с хорошей безопасностью [66,67]. Также исследования показали, что начало терапии гормонами роста позволяет



девочкам с синдромом Тернера достичь конечного роста взрослого человека в пределах нормы, независимо от того, было ли оно начато в детском возрасте или нет [68].

Заключение. Недостаточный ответ на лечение рекомбинантным человеческим гормоном роста может указывать на наличие сопутствующих состояний, препятствующих ожидаемому ответу на рост, или недостаточное соблюдение режима лечения, но также может свидетельствовать о том, что первоначальный диагноз неверен; это может даже указывать на то, что есть причина переоценить преимущества лечения [38]. Нет данных, свидетельствующих о том, что превышение нормальных уровней IGF-I во время терапии rhGH наносит какой-либо вред. В ходе клинических испытаний и реестров постмаркетингового наблюдения за последние годы было собрано более 500 000 данных о безопасности пациентов. Считается, что заместительная терапия гормоном роста у детей и подростков безопасна, поскольку они получают обычный диапазон доз и имеют низкий риск других заболеваний, тем не менее, целесообразно обеспечить структурированное долгосрочное наблюдение и мониторинг параметров IGF во время заместительной терапии GH [69,70]. Так, например, начало терапии rhGH у пациентов с субклиническим дефицитом адренокортикотропного гормона (АКТГ) может вызвать симптоматическую недостаточность надпочечников, требующая замены глюкокортикоидов. Пациентам, уже получающим заместительную терапию кортизолом, может потребоваться коррекция дозы в сторону увеличения. GH увеличивает периферическое превращение тироксина (T4) в трийодтиронин. Также GH увеличивает резистентность к инсулину, но это не связано с развитием сахарного диабета, хотя добавление rhGH у детей с нарушенной секрецией/действием инсулина может вызвать достаточную резистентность к инсулину, приводящую к появлению гипергликемии [69]. Ряд исследований показали, что при терапии rhGH наблюдались такие редкие осложнения, как внутричерепная гипертензия и смещение эпифиза бедренной кости. Более распространенные побочные эффекты ежедневной терапии rhGH, связанные с лечением, включают ухудшение существующего сколиоза, миалгии, артралгии и отеки [38, 69]. Как известно, гормоны роста необходимо вводить ежедневно в течение многих лет. Были обнаружены большие различия в исследованиях по этому вопросу, особенно с точки зрения метода регистрации приверженности, характеристик исследуемых когорт и количественной оценки пропущенных инъекций

[71, 72, 73]. Даже одна пропущенная доза в неделю в течение первого года лечения у детей приводит к потере прибавки в росте на 0,11 стандартного отклонения [71], число, которое с течением времени составляет существенную цифру. Из-за большого разнообразия причин (например, несоответствие ожиданиям, социальные обстоятельства, проблемы с инъекциями) стратегии предотвращения несоблюдения режима лечения должны быть адаптированы индивидуально [55, 73, 74]. Для применения препарата rhGH у детей с идиопатической низкорослостью особенно важно согласие родителей и отсутствие медицинских противопоказаний [27]. Таким образом, на сегодняшний день низкорослость у детей, в связи со сложностями своевременной диагностики и особенностями медикаментозной коррекции, остается одной из актуальных проблем педиатрии, что во многом зависит от квалификации и осторожности врача первичной медико-санитарной помощи.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған.

Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age // Acta Paediatr. Suppl. 2006. N 450. P. 76–85
- 2 Black RE, Victora C, Walker SP, Bhutta ZA, et al., Maternal and child under nutrition and overweight/low-income and middle-income countries. Lancet North Am Ed. 2013; 382 (9890): 427–51
- 3 Munthali T, Jacobs C, Sitali L, Dambe R, Michelo C. Mortality and morbidity patterns in under-five children with severe acute malnutrition (SAM) in Zambia: a five-year retrospective review of hospital-based records (2009-2013). Arch Public Health 2015;1;73(1):23

- 4 Attia S, Versloot CJ, Voskuil W, et al. Mortality in children with complicated severe acute malnutrition is related to intestinal and systemic inflammation: an observational cohort study. Am J Clin Nutr 2016;104(5):1441-9
- 5 Tyler Vaiyada, Nadia Akseer, Selai Akseer, et al. The American Journal of Clinical Nutrition, Volume 112, Issue Supplement_2, September 2020, Pages 777S–791S, <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa159>
- 6 Amare Tariku, Gashaw Andargie Bikis, Terefe Derso1, Molla Mesele Wassie and Solomon Mekonnen Abebe. Stunting and its determinant factors among children aged



- 6–59 months in Ethiopia. *Italian Journal of Pediatrics* (2017) 43:112 DOI 10.1186/s13052-017-0433-1
- 7 Akombi B.J., Agho K.E., Hall J.J. et al. Stunting and severe stunting among children under-5 years in Nigeria: A multilevel analysis. *BMC Pediatr* 17, 15 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0770-z>
- 8 Olofin I, Donald CM, Ezzati M, Flaxman S, Black RE, Fawzi WW, Caulfield LE, Danaei G, for the Nutrition Impact Model Study (anthropometry cohort pooling). Associations of suboptimal growth with all-cause and cause-specific mortality in children under five years: a pooled analysis of ten prospective studies. *PLoS One*. 2013;8(5): e64636
- 9 Leroy JL, Frongillo EA. Perspective: what does stunting really mean? A critical review of the evidence. *Adv Nutr*. 2019; 10(2):196–204
- 10 UNICEF/WHO/World Bank. Joint child malnutrition estimates, March 2020 edition. 2020. <https://data.unicef.org/topic/nutrition/malnutrition>
- 11 Hoddinott J, Alderman H, Behrman JR, Haddad L, Horton S. The economic rationale for investing in stunting reduction. *Matern Child Nutr*. 2013; 9: 69 – 82
- 12 United Nations Global SDG Database [/https://unstats.un.org/sdgs/unsdg](https://unstats.un.org/sdgs/unsdg)
- 13 National Nutrition Survey. 2018, Key findings report, nutrition wing, ministry of national health services, Regulations and Coordination Government of Pakistan, vol. 2018
- 14 Asres Mengesha, Samrawi tHailu, Mahlet Birhane, Moges Mareg Belay. The Prevalence of Stunting and Associated Factors among Children Under Five years of age in Southern Ethiopia: Community Based Cross-Sectional Study. *Annals Global Health*. 17 Nov 2021. Volume: 87 (1): 111 <https://www.annalsglobalhealth.org/articles/10.5334/agh.3432>
- 15 Rajkumar Hemalatha, Anamika Pandey, Damaris Kinyoki et al. Mapping of variations in child stunting, wasting and underweight within the states of India: the Global Burden of Disease Study 2000–2017. *Eclinicalmedicine* Published THELANCET. Research paper| volume 22, 100317, may 01, 2020
- 16 Fatemi M.J., Dianatinasab M., Sharifnia G. et al. Growth retardation among children in southern Iran: a 7-year population-based cohort study. *BMC Public Health* 20, 1392 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09511-w>
- 17 UNICEF, Division of Data Research and Policy (2018), Global UNICEF Global Databases: Overlapping Stunting, Wasting and Overweight, New York, May 2018
- 18 Фазылова А.А., Эткина Э.И., Якута С.Э., и др. Отклонения физического развития у современных школьников, проживающих в условиях российского мегаполиса. //Профилактическая медицина. – 2020;23(5):67-74
- 19 Ismail H, Ness K. Evaluation of short stature in children. *Pediatr Ann* 2013; 42 (11): 217-22
- 20 Martorell R, Zongrone A. Intergenerational influences on child growth and under nutrition. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2012; 26 (1): 302-14
- 21 Emamian MH, Fateh M, Gorgani N, Fotouhi A. Mother's education is the most important factor in socio-economic inequality of child stunting in Iran. *Public Health Nutr*. 2014;17(9):2010–5
- 22 Danaei G, Andrews KG, Sudfeld CR, et al. Risk factors for childhood stunting in 137 developing countries: a comparative risk assessment analysis at global, regional, and country levels. *PLoS Med*. 2016;13(11): e1002164
- 23 Tariq J, Sajjad A, Zakar R, Zakar MZ, Fischer F. Factors Associated with Undernutrition in Children under the Age of Two Years: Secondary Data Analysis Based on the Pakistan Demographic and Health Survey 2012–2013. *Nutrients*. 2018;10(6):676
- 24 Stunting in Pakistan, A Trend Analysis of Underlying Factors by 2030, Inter-agency regional analysts network, ASIA, 2017
- 25 Smith LC, Haddad L. Reducing child under nutrition: past drivers and priorities for the post-MD era. *World Dev*. 2015; 68:180–204
- 26 Shariful Islam, Abu Naser Zafar Ullah, Shristi Mainali, Akhter Imam, Imran Hasan. Determinants of stunting during the first 1,000 days of life in Bangladesh: A review. *Food Science & Nutrition*. Volume 8, Issue 9. September 2020. Pages 4685-4695. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1795>
- 27 Р.А. Атанесян, Л.Я. Климов, Т.А. Углова, и др. Низкорослость у детей и подростков: диагностический алгоритм и современные возможности терапии. *CONSILIUM MEDICUM. Педиатрия* 2017 / №1
- 28 Нараева Е. В., Ширяева Т. Ю., Петеркова В. А. и др. Российский национальный консенсус. Диагностика и лечение гипопитуитаризма у детей и подростков // Проблемы эндокринологии. 2018. Т. 64. – С. 402-411
- 29 Inzaghi E., Reiter E., Cianfarani S. The Challenge of Defining and Investigating the Causes of Idiopathic Short Stature and Finding an Effective Therapy // *Horm Res Paediatr*. – 2019. – Т. 92, № 2. – С. 71-83
- 30 A.D. Rogol, G.F. Hayden, Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents, *J. Pediatr*. 164 (5 Suppl) (2014 May) S1–14.e6
- 31 J.M. Wit, W. Oostdijk, M. Losekoot, H.A. van Duyvenvoorde, C.A. Ruivenkamp, S.G. Kant, Mechanisms in endocrinology: novel genetic causes of short stature, *Eur. J. Endocrinol*. 174 (4) (2016) R145–R173
- 32 A.C. Malaquias, R.C. Scalco, E.G. Fontenele, et al., The sitting height/height ratio for age in healthy and short individuals and its potential role in selecting short children for SHOX analysis, *Horm. Res. Paediatr*. 80 (6) (2013) 449–456
- 33 G.A. Vasques, M.F.A. Funari, et al., IHH gene mutations causing short stature with nonspecific skeletal abnormalities and response to growth hormone therapy, *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 103 (2) (2018) 604–614
- 34 J. Baron, L. Säwendahl, F. De Luca, A. Dauber, M. Phillip, J.M. Wit, O. Nilsson, Short and tall stature: a new paradigm emerges, *Nat. Rev. Endocrinol*. 11 (12) (2015 Dec) 735–746
- 35 Y.H. Jee, A.C. Andrade, J. Baron, O. Nilsson, Genetics of short stature, *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am*. 46 (2) (2017) 259–281, 26, 27
- 36 S. Sisley, M.V. Trujillo, J. Khoury, P. Backeljauw, Low incidence of pathology detection and high cost of screening in the evaluation of asymptomatic short children, *J. Pediatr*. 163 (4) (2013) 1045–1051
- 37 P. Scherdel, R. Reynaud, C. Pietrement, et al., EBGM III study group, B. Heude, M. Chalumeau, Priority target conditions for algorithms for monitoring children's growth: interdisciplinary consensus, *PLoS One* 12 (4) (2017 Apr 27) e0176464
- 38 Collett-Solberg PF, Jorge AA, Boguszewski MC, Miller BS, Choong CS, Cohen P, et al. Growth hormone therapy in children; research and practice - A review. *Growth Horm IGF Res*. 2019 Feb; 44:20–32



- 39 И.Л. Никитина. Гормон роста в терапии низкорослости у детей: результаты и проблемы. Эндокринология. Поликлиника 3/2015. Стр. 15-21
- 40 Murray PG, Dattani MT, Clayton PE. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *Arch Dis Child*. 2016; 101(1): 96-100
- 41 Chesover AD, Dattani MT. Evaluation of growth hormone stimulation testing in children. *ClinEndocrinol (Oxf)*. 2016; 84(5): 708-714
- 42 Эндокринные заболевания у детей и подростков: руководство для врачей / под ред. Е.Б. Башниной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 416 с.: ил.
- 43 Н.Ю. Отто, Д.А. Безрукова, А.А. Джумагазиев, М.В. Богданьянц, Н.В. Петрова. Клинические случаи задержки роста у детей и подростков астраханской области. *Вестник ВолгГМУ*. Выпуск 1 (77). Стр.144-149. 2021
- 44 [Michael B. Ranke](#) Short and Long-Term Effects of Growth Hormone in Children and Adolescents With GH Deficiency. *Frontiers in Endocrinol.*, 01 September 2021 / <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.720419>
- 45 Т.К. Хомма, А.С.В. Креписчи, Т.К. Фуруйа, et al., Recurrent copy number variants associated with syndromic short stature of unknown cause, *Horm. Res. Paediatr.* 89 (1) (2018) 13-21
- 46 A. Dauber, R.G. Rosenfeld, J.N. Hirschhorn, Genetic evaluation of short stature, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99 (9) (2014) 3080-3092
- 47 T.Y. Tan, O.J. Dillon, Z. Stark, D. Schofield, et al., White, Diagnostic impact and cost-effectiveness of whole-exome sequencing for ambulant children with suspected monogenic conditions, *JAMA Pediatr.* 171 (9) (2017) 855-862. 34,35
- 48 L. Tofts, S. Das, F. Collins, K.L.O. Burton, Growth charts for Australian children with achondroplasia, *Am. J. Med. Genet. A* 173 (8) (2017 Aug) 2189-2200
- 49 Гулиева, К. М. Диагностическая значимость определения костного возраста в обследовании и лечении детей с эндокринной патологией / К. М. Гулиева, Р. Ж. Хамзаева, Ж. К. Бактыбаев, Е. С. Амангельдиева. — Текст : непосредственный // Молодой ученый. — 2019. — № 48 (286). — С. 99-101. — URL: <https://moluch.ru/archive/286/64505>
- 50 Blum WF, Alherbish A, Alsagheir A, El Awwa A, Kaplan W, Koledova E, et al. The Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor-1 Axis in the Diagnosis and Treatment of Growth Disorders. *EndocrConnect* (2018) 7:R212-22. doi: 10.1530/EC-18-0099
- 51 С.Н. Gravholt, N.H. Andersen, G.S. Conway, et al. International Turner Syndrome Consensus Group, Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome meeting, *Eur. J. Endocrinol.* 177 (3) (2017) G1-G70
- 52 Y. Shen, J. Zhang, Y. Zhao, Y. Yan, Y. Liu, J. Cai, Diagnostic value of serum IGF-1 and IGFBP-3 in growth hormone deficiency: a systematic review with meta-analysis, *Eur. J. Pediatr.* 174 (4) (2015) 419-427
- 53 E.A. Chaler, Ballerini Ga, J.M. Lazzati, et al., Cut-off values of serum growth hormone (GH) in pharmacological stimulation tests (PhT) evaluated in short-statured children using a chemiluminescent immunometric assay (ICMA) calibrated with the International Recombinant Human GH Standard 98/574, *Clin. Chem. Lab. Med.* 51 (5) (2013 May) e95-e97
- 54 M.B. Ranke, J.M. Wit, Growth hormone – past, present and future, *Nat. Rev. Endocrinol.* 14 (5) (2018 May) 285-300
- 55 Yuen KCJ, Miller BS, Boguszewski CL, Hoffman AR. Usefulness and Potential Pitfalls of Long-Acting Growth Hormone Analogs. *FrontEndocrinol (Lausanne)* (2021) 12:637209. doi: 10.3389/fendo.2021.637209
- 56 Z. Stark, D. Schofield, K. Alam, et al., Prospective comparison of the cost-effectiveness of clinical whole-exome sequencing with that of usual care overwhelmingly supports early use and reimbursement, *Genet. Med.* 19 (8) (2017) 867-874
- 57 L.E.L.M. Vissers, K.J.M. van Nimwegen, J.H. Schieving, et al., A clinical utility study of exome sequencing versus conventional genetic testing in pediatric neurology, *Genet. Med.* 19 (9) (2017) 1055-1063
- 58 B.L. Freire, T.K. Homma, M.F.A. Funari, et al., Homozygous loss of function BRCA1 variant causing a Fanconi-anemia-like phenotype, a clinical report and review of previous patients, *Eur. J. Med. Genet.* 61 (3) (2018) 130-133
- 59 N.N. Hauer, B. Popp, E. Schoeller, et al., Clinical relevance of systematic phenotyping and exome sequencing in patients with short stature, *Genet. Med.* 20 (6) (2018) 630-638
- 60 L. Shapiro, S. Chatterjee, D.G. Ramadan, et al. Whole-exome sequencing gives additional benefits compared to candidate gene sequencing in the molecular diagnosis of children with growth hormone or IGF-1 insensitivity, *Eur. J. Endocrinol.* 177 (6) (2017) 485-501
- 61 A. Gkourogiani, M. Andrew, L. Tyzinski, et al., Clinical characterization of patients with autosomal dominant short stature due to Aggreca mutations, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 102 (2) (2017) 460-469
- 62 S.R. Wang, C.M. Jacobsen, H. Carmichael, et al., Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B (NPR2) gene as a cause of short stature, *Hum. Mutat.* 36 (4) (2015) 474-481
- 63 P.G. Murray, P.E. Clayton, S.D. Chernausk, A genetic approach to evaluation of short stature of undetermined cause, *Lancet Diabetes Endocrinol.* 6 (7) (2018 Jul) 564-574
- 64 B.S. Zemel, M. Pipan, V.A. Stallings, W. Hall, K. Schadt, D.S. Freedman, P. Thorpe, Growth charts for children with down syndrome in the United States, *Pediatrics* 136 (5) (2015 Nov) e1204-e1211
- 65 [Anders Tidblad](#). The history, physiology and treatment safety of growth hormone. *Acta Paediatrica*. Volume 111, Issue 2. February 2022. Pages 215-224 // <https://doi.org/10.1111/apa.15948>
- 66 Li P, Cheng F, Xiu L. Height outcome of the recombinant human growth hormone treatment in turner syndrome: a meta-analysis. *Endocr Connect.* 2018;7(4):573-83. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0115>
- 67 Ahn JM, Suh JH, Kwon AR, Chae HW, Kim H-S. Final adult height after growth hormone treatment in patients with turner syndrome. *HormResPaediatr.* 2019;91(6):373-9. <https://doi.org/10.1159/000500780>
- 68 Quigley CA, Fechner PY, Geffner ME, Eugster EA, Ross JL, Habiby RL, et al. Prevention of growth failure in turner syndrome: long-term results of early growth hormone treatment in the “toddler turner” cohort. *HormResPaediatr.* 2021;94(1-2):18-35. <https://doi.org/10.1159/000513788>
- 69 Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller BM, Boguszewski M, Burman P, et al. GH Safety Workshop Position Paper: A Critical Appraisal of Recombinant



Human GH Therapy in Children and Adults. *Eur J Endocrinol* (2016) 174:P1-9. doi: 10.1530/EJE-15-0873
70 Miller BS, Rosenfeld RD. Monitoring r-hGH Safety: r-hGH Registries, SAGhE and Future Needs. *Ped Endocrinol Rev* (2018) 16:150-61. doi: 10.17458/pes.vol16.2018.mr.monitoringrhghsafety
71 Hughes IP, Choong C, Rath S, Atkinson H, Cotterill A, Cutfield W, et al. Early Cessation and Non-Response Are Important and Possibly Related Problems in Growth Hormone Therapy: An OZGROW Analysis. *Growth Horm IGF Res* (2016) 29:63-70. doi: 10.1016/j.ghir.2016.04.006
72 Koledova E, Tornincasa V, van Dommelen P. Analysis of Real-World Data on Growth Hormone Therapy Adherence

Using a Connected Injection Device. *BMC Med Inform Decis Mak* (2020) 20:176. doi: 10.1186/s12911-020-01183-1.

73 Van Dommelen P, Koledova E, Wit JM. Effect of Adherence to Growth Hormone Treatment on 0-2 Year Catch-Up Growth in Children With Growth Hormone Deficiency. *PloSOne* (2018)13:e0206009. doi: 10.1371/journal.pone.0206009

74 De Pedro S, Murillo M, Salinas I, Granada ML, Martinez M, Puig-Domingo M, et al. Variability in Adherence to r-hGH Treatment: Socioeconomic Causes and Effect on Children's Growth. *GrowthHorm IGF Res* (2016) 26:32-5. doi: 10.1016/j.ghir.2015.12.002

Сведения об авторах

Оналбаева Баглан Жумагалиевна, on.baglan@yandex.kz

Кусаинов А: <https://orcid.org/0000-0002-6256-7438>