



ІДІОПАТИЧНА ЗАТРИМКА РОСТУ: ОСОБЛИВОСТІ СИСТЕМИ ГОРМОН РОСТУ/РОСТОВІ ФАКТОРИ В ПУБЕРТАТНОМУ ПЕРІОДІ

*О.В. Большова, О.А. Вишневська, О.Я. Самсон
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ*

Резюме

У статті наведено результати ретроспективно проаналізованих даних 154 пацієнтів, які проходили обстеження з приводу ідіопатичної затримки росту. Проаналізовано особливості системи гормон росту/ростові фактори в пубертатному періоді. Наведено основні особливості збору анамнезу при цій хворобі. Описані принципи діагностики, лікування й профілактики цього захворювання.

Ключові слова

Ідіопатична затримка росту, система гормон росту/ростові фактори, пубертатний період.

Ідіопатична низькорослість (ІН) визначається як стан, при якому зріст відстає на 2 й більше стандартних відхилень (SD) від відповідного середнього росту для цього віку та статі, без ознак системного, ендокринного захворювання, за відсутності розладів харчування або хромосомних аномалій. Обов'язковою умовою для діагностики цього стану є нормальний вміст гормону росту (ГР) в крові хворого, задовільний викид ГР на тлі стимуляційних тестів, нормальні довжина та маса тіла при народженні. За оцінками багатьох дослідників, приблизно від 60 до 80% усіх дітей, які мають відставання в рості до мінус 2 SD, підходять під визначення ІН [1, 2, 3, 4].

У 2008 році опубліковано Міжнародний консенсус із діагностики й тактики ведення хворих на ІН, який був створений у результаті спільної праці трьох наукових товариств: Товариства з вивчення гормону росту, Товариства педіатрів-ендокринологів ім. Лоусона Вілкінса (США) та Європейського товариства педіатрів-ендокринологів (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 Pediatric Endocrine Workshop, 2008). Згідно з рішеннями консенсусу, виділяють дві основні форми ІН — сімейну та несімейну, кожна з цих груп має підгрупи: із затримкою пубертату та без затримки пубертату. Тобто під терміном «ідіопатична низькорослість» маються на увазі кілька нозологічних форм, нерідко досить різних за клінічними проявами, прогнозом росту, етіологічними факторами та методами лікування [2].

Проблема діагностики та лікування хворих на ІН є предметом постійних наукових суперечок і дискусій. Так, діагноз затримки пубертату можливо встановити тільки при досягненні дитиною віку 13-14 років; до цього часу майже неможливо визначити точну форму захворювання. Застосування оцінки кісткового віку (КВ) як діагностичного критерію конституційної затримки росту не завжди є правильним, через те що затримка КВ не завжди відповідає термінам затримки пуберта-

© О.В. Большова, О.А. Вишневська, О.Я. Самсон

ту. Деякі діти із затримкою КВ своєчасно вступають у пубертат [3, 4, 5].

Із метою вдосконалення діагностики ІН проводилося вивчення генетичних маркерів. Так, у деяких пацієнтів були виявлені точкові мутації або делеція SHOX (short stature homeobox-containing gene) у псевдоавтосомному регіоні статевої хромосоми (Хр22 та Yp11,3) [6]. Також встановлено й те, що в дітей, хворих на ІН, може визначатися низька концентрація ГР-зв'язуючого білка в крові.

Існує думка про те, що це свідчить про часткову нечутливість до ГР та/або дефекти в гені рецептора ГР у дітей, хворих на ІН. Мутації в ділянці гена ГР-рецептора, який кодує позаклітинний домен рецептора, були виявлені в 4 із 14 дітей із низькорослістю, але в жодній із 24 здорових осіб. Тож був зроблений висновок, що в деяких дітей, хворих на ІН, можлива часткова нечутливість до ГР унаслідок мутацій у гені ГР-рецептора [7, 8]. У хворих на ІН із низьким вмістом ГР-зв'язуючого білка визначався також нижчий рівень ІФР-1 у крові порівняно з такими ж хворими, але з нормальним вмістом ГР-зв'язуючого білка [9].

Діагноз «ідіопатична затримка росту» визначається головним чином на підставі аукологічних критеріїв.

Під час діагностики враховується спадковість, особливості статевого та фізичного розвитку членів родини першого й другого ступенів спорідненості, розраховується цільовий (середній батьківський) і прогнозований кінцевий зріст (КЗ). Доведено, що майже в половині дітей, хворих на ІН, які не отримували лікування, КЗ є нижчим за цільовий. За наявності затримки кісткового віку хворі на ІН мають задовільний КЗ і більше шансів досягти цільового зросту [10, 11, 12].

Під час оцінки фізичного розвитку дитини увага також приділяється збору анамнезу, історії сім'ї та хвороби, всебічному клінічному огляду дитини. Проводять оцінку фенотипових особливостей, пропорцій тіла й пубертатного розвитку хворого. Бажано відтворити криву росту за попередні роки для побудови діаграми росту. Для оцінки росту дітей використовуються діаграми, опубліковані Всесвітньою організацією охорони здоров'я [13, 14]. Під час огляду слід визначити кількісну оцінку затримки росту (розрахунок відставання росту в SD), порушення пропорційності, індекс маси тіла (ІМТ), для дітей молодших 4-річного віку проводять вимірювання окружності голови. Слід виключити дисморфічні особливості, які можуть указувати на інше захворювання.

Для пацієнтів, в яких при зборі анамнезу та медичному огляді не виявлено специфічних відмінностей, проводяться біохімічні й лабораторні дослідження, обсяг яких відповідає міжнародним стандартам (загальний аналіз крові, рівні креатиніну, електролітів, бікарбонатів, кальцію, фосфа-

тів, лужної фосфатази, альбуміну, тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ), вільного тироксину (fT4), ІФР-1 у сироватці крові). Каріотип повинен бути визначений у всіх дівчаток із нез'ясовною причиною затримки росту у хлопчиків зі статевими відхиленнями. Також встановлюється КВ за рентгеном кісток рук [1, 2, 3, 4].

У всіх хворих із відставанням у рості та низькою швидкістю росту (ШР) необхідно визначити вміст ГР у крові навіть при задовільному рівні ІФР-1 плазми. Думки вчених щодо визначення ГР та ІФР-1 у крові хворих на ІН дещо різняться. Більшість експертів вважають, що пацієнт, який має відставання в рості при задовільній ШР, за відсутності затримки КВ й рівнем ІФР-1 плазми вищим за середній для цієї статі та віку, не вимагає визначення стимульованого рівня ГР. Менша кількість експертів рекомендує проводити визначення вмісту ГР незалежно від рівня ІФР-1 у плазмі [2, 15].

Значення піку ГР до 10 нг/мл при проведенні стимуляційних проб (з інсуліном, клофеліном, аргініном) вважають підтвердженням наявності у хворого соматотропної недостатності. На сьогодні розглядаються можливості зниження цього критерію до 7 нг/мл або навіть до 5 нг/мл. Крім того, спонтанна секреція ГР (нічна або при 24-годинному профілі) не вказується як необхідне дослідження для рутинної оцінки стану секреції ГР. На відміну від цього рекомендується визначення вмісту ІФР-1 у сироватці крові. Дослідження рівня ІФР-3Б-3 доцільно проводити в дітей до 3 років із дефіцитом ГР (ДГР) для уточнення діагнозу [1, 2, 3, 4, 10, 15]. Удосконалена методика аналізу значень ГР для діагностики ДГР.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) гіпоталамо-гіпофізарної ділянки проводиться в дітей із підтвердженням діагнозом дефіциту ГР або в разі підозри на наявність новоутворення центральної нервової системи (ЦНС).

Низький зріст може бути фактором ризику виникнення соціально-психологічних проблем, таких як соціальна незрілість, інфантилізм, низька самооцінка тощо. Особиста психологічна адаптація до затримки росту залежить від впливу кількох факторів ризику й захисних факторів, у тому числі батьківських взаємовідносин і культурного розвитку родини. Стрес через затримку росту може бути хронічним, але значна психопатологія серед таких хворих зустрічається не часто. У цілому як клінічні, так і епідеміологічні дослідження показують, що особи з затримкою росту працюють у широкому діапазоні професій, однак проблеми дітей і молодих дорослих, які мають значне відставання у рості (до $-2,5$ SD), потребують подальшого вивчення [16].

Діагностика та лікування дітей, хворих на ІН, повинна проводитися дитячим ендокринологом,



а прийняття рішення про лікування має бути доказовим. Дотримання інтересів дитини є першочерговим завданням лікаря. Однак потрібно запобігати очікуванням того, що суттєве додавання до зросту неминуче буде пов'язане з позитивними змінами якості життя. Зрістстимулюючі заходи повинні бути ефективними й мають братися до уваги ризику, вигоди та альтернативні види лікування, включаючи консультації спеціалістів (гінекологів, андрологів, генетиків, психологів). Лікування повинно включати безперервну та постійну оцінку ефективності й безпеки, а також можливість зміни терапії, стратегії або припинення терапії у випадках незадовільної ростової відповіді, коли хворий досягає очікуваного росту, або в разі відмови від лікування. Основною метою лікування є досягнення нормального КЗ дорослої людини. Бажаною вторинною метою є досягнення нормального росту в дитинстві. Лікарі повинні надати чесну й реалістичну оцінку можливостям і перспективам лікування та можливим перешкодам [17, 18, 19].

Матеріали та методи

Ретроспективно проаналізовані дані 154 пацієнтів, які проходили обстеження з приводу затримки росту/статевого дозрівання у відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

На підставі цих даних проводився: аналіз частоти ІН у дітей із затримкою росту; оцінка анамнестичних (частота низькорослості в сім'ях) і клінічних особливостей перебігу ІН.

У план обов'язкового обстеження входили: загальний огляд, вимірювання росту за допомогою стадіометра Dr. Keller, маси тіла за допомогою електронних вагів, визначення стандартного відхилення (SD) для росту, швидкості росту, проводилася оцінка пропорцій тіла, огляд шкіри, видимих слизових. Оцінка ступеня статевого дозрівання за Таннером проводилася за основними параметрами: у хлопчиків оцінювали стадії розвитку геніталій та оволосіння; у дівчат — розвиток грудних залоз, оволосіння та строки появи менструацій. Для вивчення показників фізичного розвитку використовували антропометричні показники, метод перцентильних кривих, підраховували ІМТ, цільовий і прогнозований зріст. Гормональне обстеження включало в себе: визначення базального та стимульованого рівнів ГР, ІФР-1, рівні ТТГ, fT4 в сироватці крові радіоімунним методом за допомогою стандартних наборів IRMA (Immunotech, Чехія) на апараті Gamma 5500B Beckman. Для визначення стимульованого рівня ГР використовували тест з інсуліном і клофеліном за стандартними методиками. Також про-

дили пробу для прогнозування ефекту лікування препаратами рГР на зріст у хворих. Під час проби призначали препарати рГР у дозі 0,033 мкг/кг на добу протягом 4 днів; проба дозволяє диференціювати синдром біологічно неактивного ГР від низькорослості, що була викликана повною або частковою втратою чутливості до ГР.

КВ визначали на підставі порівняння рентгенограм кистей рук хворого та нормативів для відповідного віку (атлас Greulich & Pyle).

Ретроспективно серед усіх 154 хворих, які пройшли обстеження, діагноз «ідіопатична низькорослість» був встановлений у 41 (26,6%) пацієнта. Серед цих хворих було 24 хлопчики та 17 дівчаток віком від 4 до 18 років. 17 дітей були допубертатного віку — до 10 років, 24 хворих — пубертатного та постпубертатного віку — від 11 до 18 років.

Усі хворі при народженні мали нормальну масу тіла й довжину, генетичні й тяжкі соматичні захворювання у них були відсутніми. У 5 хворих в анамнезі — дискінезія жовчовивідних протоків, у 5 — вегетосудинна дистонія, у 3 — хронічний тонзиліт. Необтяжений сімейний анамнез мали 14 хворих. У родинах 27 хворих були родичі першого та другого ступенів спорідненості з низьким зростом (<150 см), тобто 65,8% хворих мали обтяжену спадковість.

Усі хворі зверталися зі скаргами на недостатній зріст і незадовільну ШР протягом останніх років. Тривалість затримки росту спостерігалася протягом 1-6 років. Відставання в рості цих хворих стало помітним із 3-12-річного віку. Вітамінотерапія, фізіологічний режим харчування бажаного ефекту не дали.

Під час огляду хворих зверталась увага на пропорційність скелета, наявність стигм дисембріогенезу, терміни прорізування зубів, стан волосся, шкіри, інтелект, апетит. Усі хворі мали правильну тілобудову, задовільний стан шкіри, волосся.

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програми Microsoft Excel на комп'ютері Pentium 4 з використанням *t*-критерію Стьюдента й визначенням показника вірогідності різниці при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Під час проведення клінічного обстеження хворих установлено, що відставання в рості на момент обстеження було від мінус 1,5 до мінус 3,5 SD, затримка в додаванні до маси тіла була пропорційна затримці в рості, ІМТ становив від 18,5 до 21 кг/м². Швидкість росту за попередні роки не перевищувала 1-4 см на рік.

У 17 хворих допубертатного віку ознаки статевого дозрівання були відсутніми. Серед хворих, які за віком мали вступати у пубертат, 11 хворих мали 1 ст. статевого розвитку за Таннером, 7 хво-

рих — 2 ст. статевого розвитку за Таннером, 6 хворих — 3 ст. статевого розвитку за Таннером. Із 24 хворих у 14 відмічено затримку початку статевого розвитку на 2-3 роки.

Вимірювання артеріального тиску, частоти серцебиття, частоти дихання, температури тіла, пальпація та аускультация внутрішніх органів не виявили змін загального стану хворого.

Визначення КВ показало, що у 19 хворих відставання рентген-віку від паспортного становило від 2 до 3 років, у 4 хворих — 4-7 років, у 18 хворих рентген-вік збігався з паспортним або відставав від нього на 1-1,5 роки.

Показники рівнів ТТГ та fT4 були в межах реферативних значень.

Розрахунок середнього очікуваного (цільового росту) та прогнозованого росту в хлопчиків (без обтяженої та з обтяженою спадковістю) показав значний розрив між цими показниками. У дівчат обох груп ці показники різнилися невірогідно (табл. 1). Дівчата з обтяженою спадковістю мали найгірший прогноз КЗ.

Під час дослідження соматотропної функції встановлено нормальний фоновий уміст ГР у всіх хворих; пік викиду ГР при проведенні обох тестів (з інсуліном та клофеліном) був достатнім (>10 нг/мл) у 19 з 41 хворого, а задовільний викид ГР лише в одному з тестів мали 22 хворих. Рівень ІФР-1 був нормальним або на нижній межі нормативних значень відповідного віку (табл. 2).

Таблиця 1

Цільовий та прогнозований зріст (см) у хворих на ІН

Групи хворих	Цільовий зріст	Прогнозований зріст
Хлопчики без обтяженої спадковості	175,95±0,95 (n=10)	164,56±3,98* (n=5)
Хлопчики з обтяженою спадковістю	167,79±1,33 (n=14)	158,13±1,71* (n=4)
Дівчата з обтяженою спадковістю	154,93±1,71 (n=14)	154,15±2,7 (n=5)
Дівчата без обтяженої спадковості	166,25±8,75 (n=2)	164,25±15,25 (n=2)

Примітка. * $p < 0,05$ — вірогідність змін щодо цільового зросту даної групи

Таблиця 2

Вміст гормону росту та ІФР-1 у крові у хворих з ІН

Пацієнти	ГР (нг/мл)	ГР (інсулінова проба)	ГР (клофелінова проба)	ІФР-1 (нг/мл)
Хворі на ІН (n=41)	0,76±0,16	9,8±1,2* $p < 0,01$	13,5±1,12* $p < 0,01$	190,99±28,9
Здорові особи (n=6)	1,6±0,4	15,8±0,7	21,8±1,6	254,5±26,8

Примітка. * — вірогідність змін щодо цього показника в здорових пацієнтів

Протягом останніх 10 років у літературі досить активно дебатується питання щодо поліпшення КЗ в дітей, хворих на ІН. Останнім часом показання для призначення терапії гормоном росту значно розширені. Постало питання про його призначення й хворим на ІН. З'явилися дані про те, що на тлі лікування рГР такі хворі можуть мати гарний ростовий ефект протягом перших місяців лікування, проте, внаслідок раннього пубертату КЗ таких хворих залишається незадовільним.

Застосування аЛГ-РГ дозволяє призупинити пубертат шляхом гальмування викиду ЛГ та ФСГ. Унаслідок цього знижується рівень статевих гормонів, а саме естрогенів, уповільнюється час закриття епіфізарних щілин.

Для вибору адекватної тактики лікування враховувалися: наявність обтяженої спадковості та розрахунок незадовільного прогнозованого КЗ, вік хворого, ступінь відставання в рості, наявність затримки статевого дозрівання, відставання КВ від паспортного.

У випадках відсутності обтяженої спадковості та задовільного прогнозу КЗ, віку хворого до 7 років із ступенем відставання в рості від мінус 1,5 до мінус 2 SD і відставанням КВ від паспортного на 1,5-2 роки призначали полівітамінні препарати в комбінації з мікроелементами у вікових дозах.

У разі наявності обтяженої спадковості та незадовільного прогнозу КЗ, віку хворого від 7 до 12 років із ступенем відставання в рості від до мінус 2 SD і більше та відставанням КВ від паспортного на ≥ 2 роки призначали полівітамінні препарати в комбінації з мікроелементами та препарати рГР. Препарати рГР призначали у дозі 0,033 мг/кг підшкірно 1 раз на день у вечірні години, щодня, протягом тривалого часу.

У випадках незадовільного прогнозу КЗ, віку хворого від 12 років із ступенем відставання в рості від мінус 1,5 до мінус 2 SD і відставанням КВ від паспортного від 0 до 2 років при початку пубертатного розвитку незалежно від спадковості призначали полівітамінні препарати в комбінації з мікроелементами та аЛГ-РГ.

У випадках незадовільного прогнозу КЗ, віку хворого від 12 років та старше зі ступенем відставання в рості від мінус 2 SD і більше та відставанням КВ від паспортного від 2 років і більше при початку пубертатного розвитку незалежно від спадковості призначали полівітамінні препарати в комбінації з мікроелементами, препаратами рГР та аЛГ-РГ.

Термін спостереження за хворими становив від 3 місяців до 2 років.

Максимальний ростовий ефект спостерігався у хворих, які отримували препарати рГР. У хворих, які отримували препарати рГР разом із полівітамінами ШР, була від 8 до 10 см на рік; у хворих, які отримували препарати рГР разом з



аЛГ-РГ, швидкість росту була від 6 до 10 см на рік. Такі показники були отримані протягом першого року лікування.

Менший ростовий ефект спостерігався у хворих, які отримували вітамінотерапію. ШР в цих хворих становила від 2,5 до 4,5 см на рік. У хворих, які отримували вітамінотерапію та аЛГ-РГ, ШР становила від 3 до 5,5 см на рік. Протягом другого року лікування темпи росту були трохи нижчими за попередні.

У хворих, які отримували лікування аЛГ-РГ, КВ залишався сталим протягом першого року лікування.

Таким чином, діагностичними критеріями ІН є нормальні МТ і довжина хворого при народженні, відсутність тяжких соматичних, ендокринних й генетичних захворювань. Під час гормональних досліджень у хворих відмічається нормальний базальний вміст соматотропного гормону, достатній або знижений викид ГР на тлі стимуляційних тестів, що, на нашу думку, може свідчити на користь часткової недостатності ГР. У цих хворих також спостерігається нормальний або низький вміст ІФР-1, незначне збільшення ІФР-1 при проведенні тесту з ГР. Відсутність позитивного тесту з ГР свідчить на користь часткової втрати чутливості до ГР у хворих на ІН. Найефективнішим методом лікування таких хворих є застосування препаратів рГР самостійно або, за необхідності, в поєднанні з препаратами аЛГ-РГ.

Під час проведення порівняльного аналізу вмісту ГР у крові осіб контрольної групи та хворих на ІН з'ясовано, що викид ГР був достовірно нижчим у хворих на ІН при проведенні стимуляційних тестів з інсуліном і клофеліном. Середнє значення викиду ГР $9,8 \pm 1,2$ нг/мл у тесті з інсуліном у хворих на ІН було незначно нижчим за діагностичний поріг 10 нг/мл, але викид на введення клофеліну ГР $13,5 \pm 1,12$ нг/мл перевищував цей поріг. Таким чином, дефіцит росту на тлі достатнього вмісту ГР може свідчити про часткову втрату чутливості до ГР.

Уміст ІФР-1 знаходився на нижній межі норми і рідко коли досягав середнього значення її норми. У 5 хворих хлопчиків, які мали задовільний фоновий вміст і викид ГР на стимуляцію, а ІФР-1 був значно нижчим від вікової норми, проводили тест на стимуляцію ІФР-1. Цей тест проводився з метою диференціальної діагностики синдрому біологічно неактивного гормону росту й синдрому Ларона. Протягом 4 днів вводився рекомбінантний ГР (рГР) у дозі 0,033 мкг/кг із подальшим визначенням вмісту ІФР-1. Тест показав зростання вмісту ІФР-1 в 1,3-1,7 рази в 4 хворих. В одного хворого вміст ІФР-1 після проби залишився незмінним. Цей факт також може свідчити на користь часткової втрати чутливості до ГР.

Дані про збільшення вмісту ІФР на тлі лікування препаратами рГР протягом 4 днів можна надалі розцінювати як позитивний момент під час призначення такому хворому лікування препаратами рГР на тривалий проміжок часу.

Висновки

Пацієнти з ІН становлять понад 25% загальної кількості хворих із відставанням у зрості, потребують лікування рГР і тривалого нагляду дитячого ендокринолога, гінеколога/андролога. У значної частини хворих (65%) визначається обтяжена спадковість (затримка росту/статевого дозрівання) та часткова втрата чутливості до ГР.

Пацієнти з ІН можуть мати три варіанти перебігу пубертатного періоду (нормальний, затриманий, прискорений). Прогноз росту найліпший за асоціації низькорослості з затримкою пубертатного розвитку та КВ. Випередження строків статевого дозрівання обумовлює зниження показників КЗ та потребує приєднання до терапії Диферелін-депо з метою гальмування статевого розвитку.

Надійшла до редакції 19.05.2015 р.

Список використаної літератури

1. Noeker M. Management of idiopathic short stature: psychological endpoints, assessment strategies and cognitive-behavioral intervention / M. Noeker // *Horm. Res.* — 2009. — № 1. — P. 75-81.
2. Cohen P. ISS Consensus Workshop participants 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 / P. Cohen, A.D. Rogol, C.L. Deal, P. Saenger, E.O. Reiter, J.L. Ross, S.D. Chernausek, M.O. Savage // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* — 2008. — Vol. 93. — № 11. — P. 4210-4217.
3. Wit J.M. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. / J.M. Wit, P.E. Clayton, A.D. Rogol, M.O. Savage, P.H. Saenger, P. Cohen // *Growth Horm. IGF Res.* — 2008. — Vol. 18. — P. 89-110.
4. Wit J.M. Idiopathic short stature: management and growth hormone treatment / J.M. Wit, E.O. Reiter, J.L. Ross, P.H. Saenger, M.O. Savage, A.D. Rogol, P. Cohen // *Growth Horm. IGF Res.* — 2008. — Vol. 18. — P. 111-135.
5. Rothenbuhler A. A randomized pilot trial of growth hormone with anastozole versus growth hormone alone, starting at the very end of puberty in adolescents with idiopathic short stature / A. Rothenbuhler, A. Linglart, P. Bougneres // *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* — 2015. — Vol. 1. — P. 4.
6. Fukami M. Rare pseudosomal copy-number variations involving SHOX and/or its flanking regions in individuals with and without short stature / M. Fukami, Y. Naiki, K. Muroya, T. Hamajima, S. Soneda, R. Horikawa et al. // *J. Hum. Genet.* — 2015, Jun 4. — P. 1000-1038.

7. Hujeirat Y. Growth hormone receptor sequence changes do not play a role in determining height in children with idiopathic short stature / Y. Hujeirat, O. Hess, S. Shalev, Y. Tenenbaum-Rakover // *Horm. Res.* — 2006. — № 65 (4). — P. 210-216.
8. Counts D.R. A 4-Year, Open-Label, Multicenter, Randomized Trial of Genotropin® Growth Hormone in Patients with Idiopathic Short Stature: Analysis of 4-Year Data Comparing Efficacy, Efficiency, and Safety between an Individualized, Target-Driven Regimen and Standard Dosing. / D.R. Counts, L.A. Silverman, N. Rajcic, M.E. Gefiner, R.S. Newfield, P. Thornton, M. Carakushansky, O. Escobar, R. Rapaport et al. // *Horm. Res. Paediatr.* — May 1. — 2015.
9. Ouni M. Genetic and Epigenetic Modulation of Growth Hormone Sensitivity Studied With the IGF-1 Generation Test. / M. Ouni, A.L. Castell, A. Linglart, P. Bougneres // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2015, Jun. — Vol. 100 (6). — P. 919-925.
10. Rhee N. Growth hormone responses to provocative tests in children with short stature / N. Rhee, K.Y. Oh, E.M. Yang, Kim C.J. Chonnam // *Med. J.* 2015, Apr. — V. 51(1). — P. 33-38.
11. Hermanussen M. The calculation of target height reconsidered / M. Hermanussen, J. Cole // *Horm Res.* — 2003. — Vol. 59. — P. 180-183.
12. Hellgren G. The growth hormone receptor exon 3-deleted/full-length polymorphism and response to growth hormone therapy in prepubertal idiopathic short children / G. Hellgren, C.A. Glad, B. Jonsson, G. Johannsson, K. Albertsson-Wikland // *Growth Horm. IGF Res.* — 2015, Jun. — Vol. 25 (3). — P. 127-135.
13. Centers for Disease Control CDC growth charts: United States. — 2000. — <http://www.cdc.gov/growthcharts/>
14. World Health Organization. The WHO child growth standards. — 2008. — <http://www.who.int/childgrowth/en/>
15. Cianfarani S. Naccuracy of insulin-like growth factor (IGF) binding protein (IGFBP)-3 assessment in the diagnosis of growth hormone (GH) deficiency from childhood to young adulthood: association to low GH dependency of IGF-II and presence of circulating IGFBP-318-kilodalton fragment / S. Cianfarani, A. Liguori, S. Boemi, M. Maghnie, L. Iughetti et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90. — P. 6028-6034.
16. Ross J.L. Psychological adaptation in children with idiopathic short stature treated with growth hormone or placebo / J.L. Ross, D.E. Sandberg, S.R. Rose, E.W. Leschek, J. Baron et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 4873-4878.
17. Visser-van Balen H. Long-term psychosocial consequences of hormone treatment for short stature / Balen H. Visser-van, R. Geenen, G.A. Kamp, J. Huisman, J.M. Wit et al. // *Acta Paediatr.* — 2007. — Vol. 96. — P. 715-719.
18. Sandberg D.E. Growth hormone treatment of short stature: status of the quality of life rationale / D.E. Sandberg, M. Colsman // *Horm. Res.* — 2005. — Vol. 63. — P. 275-283.
19. Chaplin J.E. Growth Hormone Treatment Improves Cognitive Function in Short Children with Growth Hormone Deficiency / J.E. Chaplin, B. Kristrom, B. Jonsson, T. Tuvemo, K. Albertsson-Wikland // *Horm. Res. Paediatr.* — 2015, Mar. — Vol. 25. [Epub ahead of print]

Idiopathic growth retardation: features of the growth hormone/growth factors system in puberty

O.V. Bolshova, O.A. Vyshnevskaya, O. Ya. Samson

Summary

The article presents the results of the retrospectively analyzed data of 154 patients underwent examinations in connection with idiopathic growth retardation. The features of the growth hormone/growth factors system in puberty are analyzed. The basic peculiarities of the disease history taking are described. The main principles the diagnosis, treatment, and prevention of the disease are shown.

Keywords: idiopathic growth retardation, growth hormone/growth factors system, puberty.