

ARTICOLE ORIGINALE

© Николай Аръяев, Людмила Сеньковская

НИКОЛАЙ АРЯЕВ, ЛЮДМИЛА СЕНЬКОВСКАЯ

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ДЕТЕЙ С НИЗКИМ РОСТОМ И ДЕФИЦИТОМ ГОРМОНА РОСТА
В ОДЕССКОМ РЕГИОНЕ**

Одесский национальный медицинский университет

SUMMARY

**CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHILDREN WITH SHORT STATURE
AND GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN THE ODESSA REGION**

Key words: short stature, growth hormone deficiency, diagnosis, children

Objective: to establish clinical and epidemiological features in children with various forms of short stature (SS) in the Odessa region.

Methods. The work was conducted at the Outpatient Department of the Odessa Regional Children's Hospital. All medical records (form 025/0) were hand searched, and reviewed to determine children of SS. Primary and general incidence of GHD in children of the Odessa region were determined.

Results. The frequency and structure of various forms of SS and the incidence of GHD in children in the process of four-year monitoring in the Odessa region were established. The barrier factors that impede timely diagnosis of SS have been identified. The development and implementation of the regional program improved the detection of diseases associated with SS in children.

Conclusion. The results of clinical and epidemiological monitoring of various forms of SS in children can provide important information for improving the detection of growth disorders and development of medical management.

РЕЗЮМЕ

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С НИЗКИМ РОСТОМ
И ДЕФИЦИТОМ ГОРМОНА РОСТА В ОДЕССКОМ РЕГИОНЕ**

Ключевые слова: низкий рост, дефицит гормона роста, диагноз, дети.

Цель: установить клинические и эпидемиологические особенности у детей с разными формами низкого роста (НР) в Одесском регионе.

Материал и методы. Исследование проведено в поликлиническом отделении Одесской областной детской клинической больницы. Все амбулаторные карты детей (форма 025/0) были обработаны вручную и проверены для выявления детей с НР. Были определены первичная и общая заболеваемость ДГР в регионах Одесской области.

Результаты. Установлены частота и структура разных форм НР и заболеваемость ДГР у детей в Одесской области в процессе четырехлетнего мониторинга. Определены барьерные факторы, которые препятствуют своевременной диагностике низкорослости. Разработка и внедрение областной программы улучшили выявляемость заболеваний, ассоциированных с НР у детей.

Выводы. Результаты клинико-эпидемиологического мониторинга различных форм НР у детей могут предоставлять важную информацию для улучшения выявляемости нарушений ростового развития и совершенствования медицинского менеджмента.

РЕЗУМАТ

CARACTERISTICA CLINICO-EPIDEMIOLOGICĂ A COPIILOR CU DEFICIT DE STATURĂ ȘI DE HORMON DE CREȘTERE ÎN REGIUNEA ODESSA

Cuvinte-cheie: deficit de statură, deficiență de hormon de creștere, diagnostic, copii.

Scopul cercetării: stabilirea particularităților clinice și epidemiologice ale copiilor cu diferite forme de deficit de statură din regiunea Odessa.

Material și metode. Studiul a fost realizat în secția de ambulatoriu a Spitalului Clinic Regional pentru Copii din Odessa. Toate cartelele de ambulator ale copiilor (formularul 025/0) au fost procesate manual și verificate pentru a identifica copiii cu deficit de statură. A fost determinată incidența primară și generală a deficitului hormonului de creștere în regiunea Odessa.

Rezultate. Frecvența și structura diferitelor forme de deficit de statură și incidența deficitului hormonului de creștere la copiii din regiunea Odessa au fost stabilite pe parcursul monitorizării a patru ani. Au fost identificați factorii de barieră care împiedică diagnosticul la timp al deficitului de statură. Dezvoltarea și implementarea programului regional au îmbunătățit incidența bolilor asociate cu deficit de statură la copii.

Concluzii. Rezultatele monitorizării clinice și epidemiologice ale diferitelor forme de deficit de statură la copii pot oferi informații importante pentru îmbunătățirea detectării tulburărilor de creștere și îmbunătățirea managementului medical.

Введение. Низкорослость у детей представляет важную медико-социальную проблему. Низким считается рост, который на два стандартных отклонения (SD) отличается от средней величины или находится в третьем перцентиле для соответствующего пола и возраста. Достаточная распространенность низкого роста (НР) в детской популяции определяет актуальность дифференциальной диагностики этого состояния с учетом возможности дефицита гормона роста (ДГР). Представляя приблизительно 3% популяции, низкорослость ассоциирована с более чем 400 генетическими и эндокринологическими заболеваниями. Научные исследования клинико-параclinical особенностей детей с низким ростом и ДГР в Украине единичны и носят эпизодический характер (1). Между тем, такие исследования важны в контексте работы по оптимизации первичной медицинской помощи детскому населению. Статья основана на результатах многолетнего исследования, посвященного клинико-эпидемиологическому мониторингу детей с низкорослостью и ДГР в рамках НИР ОНМедУ «Оптимизация ведения детей с социально значимыми и длительно персистирующими заболеваниями в системе первичной педиатрической помощи» (№ госрегистрации 0114U007017).

Цель работы состоит в определении региональных клинико-эпидемиологических особенностей детей с НР и различными формами ДГР по данным анализа результатов четырехлетнего мониторинга в Одессе и Одесской области.

Материал и методы исследования. Изучена частота встречаемости различных форм низкорослости у детей Одесского региона за период 2016-2019 гг. по материалам амбулаторных карт (форма 025/0) консультативного поликлинического отделения

Коммунального некоммерческого предприятия «Одесская областная детская клиническая больница» Одесского областного совета (КНП «ООДКБ» ООС). Диагноз ДГР был установлен у 92 детей на основе врачебной интегрированной оценки клинических признаков, результатов ауксологии (скорость роста, степень низкорослости), радиологических исследований (костный возраст, МРТ черепа), провокационного тестирования гормона роста, уровня инсулиноподобного фактора роста-1 и инсулиноподобного фактора роста, связанного с белком-3 (2,3). Согласно ауксологической методологии, результаты исследования эпидемиологических, геофизических и популяционных аспектов ростового процесса при различных формах ДГР, сопоставлялись с данными клинико-параclinical обследования и динамикой индивидуального ростового развития детей (4).

Результаты исследований. Сравнительная структура низкорослости среди детей областного центра и Одесской области на приемах консультативного поликлинического отделения КНП «ООДКБ» ООС на момент завершения исследования представлена на рис. 1. В процессе четырехлетнего периода наблюдения происходило ежегодное увеличение выявляемости различных вариантов нарушения ростового развития от числа предшествующих диагностированных случаев НР (табл. 1). Улучшение диагностики сопровождалось изменениями структуры низкорослости у детей (табл. 2). В процессе наблюдения существенно увеличились: частота низкорослости на основе эндокринологических нарушений, частота диагностики психосоциальной низкорослости и идиопатического низкого роста. Сравнительная детализация причин низкорослости на протяжении периода мониторинга представлена в табл. 3.

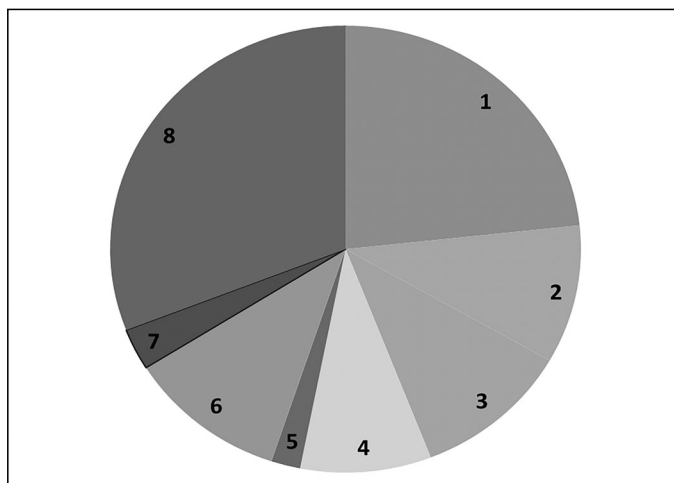


Рис. 1. Причины низкого роста у детей по данным консультативного поликлинического отделения КНП «ООДКБ» ООС на начало 2020 г.

1) эндокринологические; 2) гастроинтестинальные; 3) респираторные; 4) кардиальные; 5) ренальные; 6) генетические; 7) психо-социальные; 8) идиопатические.

Таблица 1. Частота низкорослых детей (% от общего числа ДИ 95%) на приемах в поликлиническом отделении КНП «ООДКБ» ООС

Год	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.
Группа	1	2	3	4
	%; 95%ДИ	%; 95% ДИ	%; 95% ДИ	%; 95%ДИ
Уровень низкорослости	0,58 (0,57 ÷ 0,59)	0,59 (0,58 ÷ 0,60)	0,69 (0,67 ÷ 0,71)	0,72 (0,70 ÷ 0,80)
P	$P_{1-2} = 0,79$ $P_{1-3} = 0,007$ $P_{1-4} = 0,0008$	$P_{2-3} = 0,01$ $P_{2-4} = 0,002$	$P_{3-4} = 0,50$	

Таблица 2. Сравнительная структура низкорослости детей в консультативном поликлиническом отделении КНП «ООДКБ» ООС

Причины	2016 г (n=448) %; ДИ 95%	2017 г (n=450) %; ДИ 95%	2018 г (n=501) %; ДИ 95%	2019 г (n=503) %; ДИ 95%
Эндокринологические	19,2 (15,5 ÷ 22,9)	22,7 (18,8 ÷ 26,6)	23,6 (19,9 ÷ 27,3)	23,3 (19,6 ÷ 27,0)
Гастроинтести-нальные	13,1 (10,0 ÷ 16,2)	11,8 (8,8 ÷ 14,8)	10,2 (7,6 ÷ 12,8)	10,0 (7,4 ÷ 12,6)
Респираторные	13,2 (10,1 ÷ 16,3)	13,8 (10,6 ÷ 17,0)	10,4 (7,7 ÷ 13,1)	10,8 (8,1 ÷ 13,5)
Кардиальные	13,4 (10,3 ÷ 16,5)	8,9 (6,3 ÷ 11,5)	9,4 (6,8 ÷ 12,0)	9,0 (6,5 ÷ 11,5)
Ренальные	1,5 (0,42 ÷ 2,6)	1,2 (0,2 ÷ 2,2)	2,2 (0,9 ÷ 3,5)	2,0 (0,8 ÷ 3,2)
Генетические	15,9 (12,5 ÷ 19,3)	14,8 (11,5 ÷ 18,1)	11,8 (9,0 ÷ 14,6)	11,0 (8,3 ÷ 13,7)
Психо-социальные	2,0 (0,7 ÷ 3,3)	1,8 (0,6 ÷ 3,0)	2,4 (1,1 ÷ 3,7)	3,0 (1,5 ÷ 4,5)
Идио-патические	21,7 (17,9 ÷ 25,5)	25,0 (21,0 ÷ 29,0)	30,0 (26,0 ÷ 34,0)	30,9 (26,9 ÷ 34,9)

Изучение общей заболеваемости детей с ДГР отразило последовательное нарастание этого показателя, как в областном центре, так и во всех физико-географических зонах области (рис. 2). Преобладание заболеваемости ДГР в лесостепной физико-географиче-

ской зоне (северная часть Одесской области) определяет необходимость поиска возможных причин. С 2016 года по 2019 год общая заболеваемость детей с ДГР выросла в Одессе в 2,6 раза, а по Одесской области – в 2,0 раза.

Таблица 3. Структура низкорослости детей в поликлиническом отделении КНП «ООДКБ» ООС (%; ДІ 95%)

Причины низкорослости	2016 г. n = 448	2017 г. n = 450	2018 г. n = 501	2019 г. n = 503
ДГР	9,6; (6,9 ÷ 12,3)	13,8 (10,6 ÷ 17,0)	15,8 (12,6 ÷ 19,0)	18,3; (14,9 ÷ 21,7)
Гипотиреоз	1,8; (0,6 ÷ 3,0)	2,2; (0,8 ÷ 3,6)	1,6; (0,5 ÷ 2,7)	1,0; (0,1 ÷ 1,9)
Синдром Мориака	1,1; (0,1 ÷ 2,1)	1,3; (0,2 ÷ 2,3)	1,0; (0,1 ÷ 1,9)	1,0; (0,1 ÷ 1,9)
Гиперкортицизм	6,7; (4,4 ÷ 9,0)	5,4; (3,3 ÷ 7,5)	5,2; (3,3 ÷ 7,1)	3,0; (1,5 ÷ 4,5)
БЭН	4,0; (2,2 ÷ 5,8)	2,2; (0,8 ÷ 3,6)	2,0; (0,8 ÷ 3,2)	2,2; (0,9 ÷ 3,5)
Язвенный колит, болезнь Крона	1,8; (0,6 ÷ 3,0)	2,0; (0,7 ÷ 3,3)	2,0; (0,8 ÷ 3,2)	2,2; (0,9 ÷ 3,5)
Целиакия	6,9; (4,6 ÷ 9,2)	7,1; (4,7 ÷ 9,5)	5,4; (3,4 ÷ 7,4)	4,6; (2,8 ÷ 6,4)
Протеинтеряющая энтеропатия	0,4; (-0,2 ÷ 0,9)	0,5; (-0,1 ÷ 1,1)	0,8; (0,02 ÷ 1,6)	1,0; (0,1 ÷ 1,9)
Муковисцидоз	7,6; (5,2 ÷ 10,0)	8,9; (6,3 ÷ 11,5)	4,8; (2,9 ÷ 6,7)	5,6; (3,6 ÷ 7,6)
Астма	5,6; (3,5 ÷ 7,7)	4,9; (2,9 ÷ 6,9)	5,6; (3,6 ÷ 7,6)	5,2; (3,3 ÷ 7,1)
Сердечная недостаточность	7,1; (4,7 ÷ 9,5)	6,7; (4,4 ÷ 9,0)	5,8; (3,8 ÷ 7,8)	6,0; (3,9 ÷ 8,1)
Колагенозы	6,3; (4,1 ÷ 8,6)	2,2; (0,8 ÷ 3,6)	3,6; (2,0 ÷ 5,2)	3,0; (1,5 ÷ 4,5)
Хроническое заболевание почек	1,1; (0,1 ÷ 2,1)	0,9; (0,03 ÷ 1,8)	1,4; (0,4 ÷ 2,4)	1,0; (0,9 ÷ 3,5)
Тубулярный ацидоз	0,4; (-0,2 ÷ 0,9)	0,2; (-0,2 ÷ 0,6)	0,8; (0,02 ÷ 1,6)	1,0; (0,9 ÷ 3,5)
Синдром Тернера	6,9; (4,6 ÷ 9,2)	7,6; (5,2 ÷ 10,0)	5,2; (3,3 ÷ 7,1)	4,0; (2,3 ÷ 5,7)
Синдром Дауна	8,0; (5,5 ÷ 10,5)	6,7; (4,4 ÷ 9,0)	5,8; (3,8 ÷ 7,8)	6,0; (3,9 ÷ 8,1)
Мукополи-сахаридоз	1,0; (0,1 ÷ 1,9)	0,5; (-0,1 ÷ 1,1)	0,8; (0,02 ÷ 1,6)	1,0; (0,9 ÷ 3,5)
Психосоциальная низкорослость	2,0; (0,7 ÷ 3,3)	1,8; (0,6 ÷ 3,0)	2,4; (1,1 ÷ 3,7)	3,0; (1,5 ÷ 4,5)
Идиопатический низкий рост	21,7; (17,9 ÷ 25,5)	25,0; (21,0 ÷ 29,0)	30,0; (26,0 ÷ 34,0)	30,9; (26,9 ÷ 34,9)

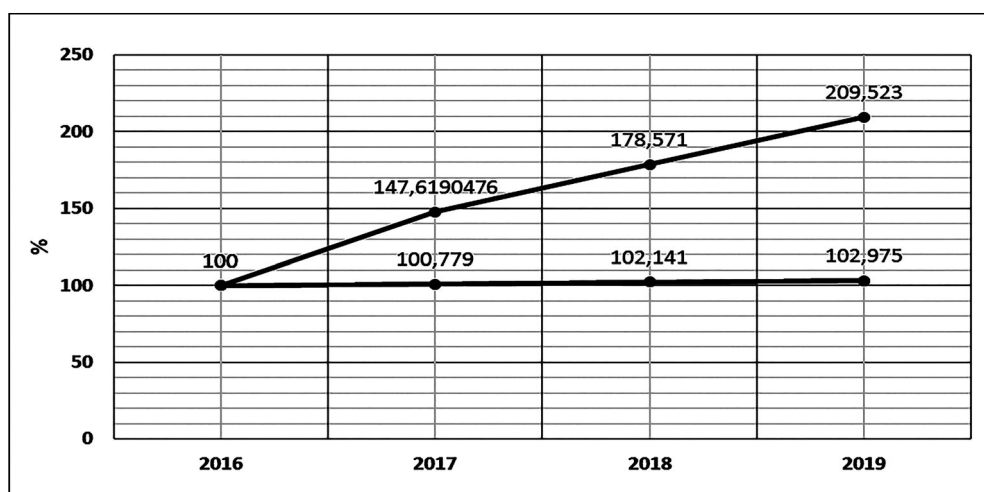


Рис. 2. Усредненные показатели первичной и общей заболеваемости ДГР в различных физико-географических зонах Одесской области за 4 года (2016-2019 гг.)

На момент завершения мониторинга региональная выявляемость всех форм низкорослости в целом возросла более чем на 24%. Данные рис. 3 свидетельствуют о том, что увеличение численности детей с диагностированным ДГР произошло при гораздо меньшем приросте общей численности детского населения Одесской области.

Обсуждение. На момент начала исследования в 2016 г. из находившихся под наблюдением в консультативном поликлиническом отделении КНП «ООДКБ» ООС 76932 детей только 448 были идентифицированы как низкорослые (0,58%). Эти данные косвенно подтверждали недостаточную региональную выявляемость низкорослости у детей, которая, исходя из международных статистических данных, составляет в детской популяции 1-5% (5). Среди причин низкорос-

лости детей значительный удельный вес устойчиво занимала группа эндокринопатий, которые по данным глобальных исследований выявляются с частотой не менее 5% (6). Постоянно в формировании задержки роста сохранялась видная роль хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, мочевыводящей системы и наследственной патологии, что определяет исключительную значимость контроля физического развития ребенка на основе региональных стандартов. В исследовании подтверждена этиологическая роль в формировании нарушений ростового развития ребенка социально-экономических факторов, мальнутриции, психосоциального дистресса, в том числе связанного с жестоким обращением и запущенностью детей. Выявлен недостаточный уровень региональной диагностики идиопатического низкого роста (ИНР)

как гетерогенной группы, которая включает конституциональную задержку роста и полового созревания, семейный низкий рост. В экономически развитых странах ИНР составляет 60-80% низкорослых детей с нормальными размерами при рождении, без выявленных нарушений оси ГР/ИФР-1, других эндокринных, генетических, системных заболеваний, психиатрических расстройств, мальнотриции (7).

По результатам мониторинга был проведен анализ причин недостаточного выявления различных видов низкорослости и ДГР у детей. Установленные гетерогенные причины включали незавершенность реформирования системы оказания медицинской помощи детскому населению, несовершенство технологии эпидемиологического мониторинга низкорослости, недостаточную обновляемость региональных стандартов физического развития детей, неполноту внедрения современных стандартов ведения данной категории больных. Семейные врачи без специальной педиатрической подготовки иногда не были достаточно нацелены на своевременное выявление и внесение в медицинскую документацию данных о физическом, и особенно, ростовом развитии детей и подростков. Анкетирование выявило низкий уровень информированности и медицинской сознательности населения относительно причин низкого роста и принципов ведения низкорослых детей. На основании проведенного анализа, совместно с Управлением здравоохранения Одесской областной государственной администрации была разработана и реализована региональная Программа «Выявление дефицита гормона роста у детей г. Одессы и Одесской области на период с 2016 по 2020 гг.», которая базировалась на современных международных руководствах и включала информационное обеспечение, организационно-методическую работу и лечебно-диагностические мероприятия.

На начало 2020 г. кумулятивная частота низкорослости у детей возросла до 0,72%, т.е. приблизительно на четверть, причем доля эндокринологической патологии составила 23,3% (ДИ 95% 19,6-27,0). Динамика структуры низкорослости характеризуется улучшением выявляемости ДГР. Заметной тенденцией стало увеличение выявляемости идиопатической низкорослости и в меньшей степени психосоциального нанизма с признаками психологической и физической жестокости и запущенности. Повышение уровня выявляемости идиопатического низкого роста было обусловлено улучшением диагностики семейного низкого роста и конституциональной задержки роста и развития.

Направленность изменений показателей первичной заболеваемости, общей заболеваемости и распространенности в динамике четырехлетнего периода наблюдения отражает позитивные результаты совершенствования педиатрической и эндокринологической службы и показывает необходимость дальнейших усилий по формированию оптимального медицинского менеджмента детей с низким ростом и ДГР.

Выводы. Проблема низкорослости у детей остается актуальной с точки зрения обеспечения доступности современной дифференциальной диагностики и организации лечебно-профилактических мероприятий в условиях ограниченности ресурсов здравоохранения. Барьерами для своевременного выявления задержки роста у детей могут быть недостаточная диагностическая настороженность, несовершенство системы непрерывного профессионального развития и невысокая медицинская сознательность населения. Клинико-эпидемиологическое мониторинговое различие форм низкорослости в сопоставлении с данными международной статистики предоставляет базисные данные для совершенствования медицинского менеджмента и разработки региональных программ выявления нарушений ростового развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aryayev M. L. The Clinical and Epidemiological Peculiarities of Sports Stature during childhood in the Odessa Region (Ukraine)./N.L.Aryayev, L.I.Senkivska, John B Lowe//Journal of Pediatrics and Mother Care. – 2018. – 2 (2): 117-118.
2. GH Research Society, Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research Society, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 85, Issue 11, 1 November 2000, Pages 3990-3993, <https://doi.org/10.1210/jcem.85.11.6984>
3. Grimberg A, DiVall S, Polychronakos C *et al* Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr* 2016; 86:361-397
4. Anderson C, Hafen R, Sofrygin O, Ryan L *et al*. Comparing predictive abilities of longitudinal child growth models. *Stat Med*. 2019; 38(19):3555-3570. doi:10.1002/sim.7693.
5. Batty, G. D., Shipley, M. J., Gunnell, D., *et al* (2009). Height, wealth, and health: An overview with new data from three longitudinal studies. *Economics & Human Biology*, 7(2), 137-152. <https://doi.org/10.1016/j.ehb.2009.06.004>
6. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr*. 1994;125(1):29-35. doi:10.1016/s0022-3476(94)70117-2
7. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res*. 2008; 18(2):89-110. doi:10.1016/j.ghir.2007.11.004