

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

НИЗЬКОРОСЛІСТЬ

**КЛІНІЧНА НАСТАНОВА,
ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

ЗМІСТ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови ...	3
Список скорочень.....	5
Передмова мультидисциплінарної робочої групи.....	7
Вступ.....	9
Зростання в нормі.....	9
Оцінювання зросту.....	11
Додаткове оцінювання причин низького зросту	22
Лабораторні та візуалізаційні дослідження	26
Резюме та рекомендації	29
Використана література	32
Причини низькорослості.....	34
Біологія лінійного росту	34
Варіанти росту в нормі	35
Патологічні причини низького зросту	39
Резюме	52
Використана література	53
Додатки	58

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови:

Зелінська Наталія Борисівна	доцент кафедри ендокринології НМУ ім О.О.Богомольця, експерт МОЗ України за напрямом «Ендокринологічна допомога», професор-консультант "Verum Expert Clinic", голова правління Всеукраїнської громадської організації «Асоціація дитячих ендокринологів України», заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Турчина Світлана Ігорівна	керівник відділення ендокринної патології та статевого дозрівання державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»;
Погадаєва Наталія Леонідівна	завідувачка відділення дитячої ендокринології державного некомерційного підприємства «Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит» МОЗ України»;
Даневич Олена Олександрівна	лікар-нейрохірург відділення ендоназальної нейрохірургії основи черепа державної установи «Інститут нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМН України»;
Єрін Юрій Серафимович	лікар-ендокринолог дитячий комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Клінічний центр дитячої медицини» структурний підрозділ «Західно-український спеціалізований центр»;
Бачинська Інна Валеріївна	завідувачка відділення дитячої та підліткової гінекології державного некомерційного підприємства «Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит» МОЗ України»;
Горбатюк Ольга Михайлівна	професор кафедри дитячої хірургії, ортопедії та травматології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика;
Коваленко Ольга Євгеніївна	завідувачка кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика;

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана
Іванівна

заступник директора департаменту - начальник управління стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги Департаменту стандартів у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

Большова Олена Василівна керівник відділу дитячої ендокринної патології Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», професор, д. мед. н.;

Гончарова Ольга Аркадіївна професор кафедри ендокринології та дитячої ендокринології Харківського національного медичного університету, професор, д. мед. н.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2031 рік

Список скорочень

АКТГ	адренотропний гормон
АСК	азот сечовини крові
ГЗПСД	гонадотропінзалежне передчасне статеве дозрівання (центральне статеве дозрівання)
ГНПСД	гонадотропін-незалежне передчасне статеве дозрівання (периферичне статеве дозрівання)
ГР	гормон росту
ЗАК	загальний аналіз крові
ЗЗК	запальне захворювання кишечника
ІН	ідіопатична низькорослість
ІФРЗБ-3	білок-3, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (IGFBP-3)
ІФР-1	інсуліноподібний фактор росту 1 (IGF-1)
КВ	кістковий вік
КЗРСД	конституційна затримка росту та статевого дозрівання
ЛГ	лютеїнізувальний гормон
МВ	муковіцидоз
МГВ/SGA	малі для гестаційного віку
МРТ	магнітно-резонансна томографія
ПСД	передчасне статеве дозрівання
ППТ	поправка на стадію пубертату за Таннером
ПТГ	паратгормон
ПЦ	процентиль
рГР	рекомбінантний людський гормон росту
РФ	ревматоїдний фактор
СВ	стандартне відхилення
СРБ	С-реактивний білок
Т4	вільний тироксин
ТТГ	тиреотропний гормон
ФО	фізикальний огляд
ФСГ	фолікулостимулювальний гормон
ХХН	хронічна хвороба нирок
ХК	Хвороба Крона
ЦНС	центральна нервова система
ШКТ	шлунково-кишковий тракт
ШОЕ	швидкість осідання еритроцитів
ШР	швидкість росту
ANA	антинуклеарні антитіла
IgA	імуноглобулін А
ВР	методика Bayley-Pinneau

KR	методика для прогнозування зросту Khamis-Roche
RWT	методика для прогнозування зросту Roche-Wainer-Thissen
tTG	тканинна трансклутаміназа
TW3	методика для прогнозування зросту Таннера-Уайтхауса 3

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ.

Дана клінічна настанова (КН) розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної та реабілітаційної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28 вересня 2012 року за № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313.

Під час проведення інформаційного пошуку прототипів (за ключовими словами англійською мовою) за допомогою паперових та електронних джерел інформації, у базах даних, визначених у додатку 4 Методики, робочою групою не було виявлено нових високоякісних доказових даних щодо діагностики та лікування низькорослості у дітей, які повністю розкривають проблему та відповідають вимогам доказової медицини та високій оцінці за опитувальником AGREE. Тому робоча група прийняла виважене рішення використати для розробки КН «Низькорослість» декілька документів, у вигляді статей та публікацій на платформі UpToDate, кожен з яких розкриває окреме питання проблеми низькорослості у дітей та ще декілька публікацій для уточнень та пояснень у вигляді коментарів робочої групи. Посилання на джерела доказової інформації надано у тексті КН та списку використаної літератури, до кожного джерела:

Diagnostic approach to children and adolescents with short stature
https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-children-and-adolescents-with-short-stature?search=short%20stature&topicRef=5832&source=see_link

Causes of short stature. Authors: Erick J Richmond Padilla, MD, Alan D Rogol, MD, PhD.
https://www.uptodate.com/contents/causes-of-short-stature?search=short+stature&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2 були обрані робочою групою, як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з низькорослістю, і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних заходів, фармакотерапії та організаційних принципів її надання.

Адаптація КН передбачає внесення до незмінного тексту оригінальної Настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в КН, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Запропонована КН не повинна розцінюватись, як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати, як посібник, що охоплює усі необхідні методи лікування або, навпаки, відкидає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен

приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. Лікар також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Основною метою клінічної настанови «Низькорослість» є допомога лікарю та пацієнту у прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, а також є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних підходів, лікарських засобів та організаційних ресурсів медичної допомоги.

Цей рекомендаційний документ першочергово призначений для практикуючих лікарів.

Diagnostic approach to children and adolescents with short stature
https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-children-and-adolescents-with-short-stature?search=short%20stature&topicRef=5832&source=see_link

ВСТУП

Низький зріст визначають як зріст, який на 2 стандартних відхилення (СВ) або більше нижчий за середній зріст для осіб однієї статі та хронологічного віку в даній популяції. Це означає зріст нижче 2,3 перцентилля (ПЦ).

Найпоширенішими причинами низького зросту після першого або двох років життя є сімейний (генетичний) низький зріст та конституційний низький зріст (також відомий як конституційна затримка росту та статевого дозрівання [КЗРСД]), які є нормальними непатологічними варіантами росту. Ці моделі росту часто можна відрізнити одна від одної, але деякі діти мають ознаки обох.

У цій настанові буде розглянуто діагностичний підхід до дітей з низьким зростом, починаючи з короткого огляду нормального росту та розвитку. Про причини низького зросту йдеться окремо. (Див. [«Причини низького зросту»](#) .)

ЗРОСТАННЯ В НОРМІ

Серійні вимірювання росту є важливим параметром моніторингу стану здоров'я дітей. Нормальний характер росту, зазвичай, свідчить про добрий загальний стан здоров'я, тоді як зростання яке повільніше, ніж нормальне, підвищує ймовірність основного підгострого або хронічного захворювання, зокрема ендокринологічну причину затримки росту.

Зростання є безперервним, але не лінійним процесом. Існує три фази постнатального розвитку (малюковий період, дитинство та пубертатний період), кожна з яких має характерні особливості. [1] Фази подібні для хлопців і дівчаток, але час і темпи росту різняться, надто в період статевого дозрівання.

- **Внутрішньоутробний** – розмір при народженні зумовлений більше харчуванням матері та внутрішньоутробними і плацентарними факторами, ніж генетичним складом. Не усі гени, які впливають на ріст, можуть бути виявлені при народженні. В результаті коефіцієнт кореляції між довжиною при народженні та зростом дорослої людини становить лише 0,25. [2]

- **Дитинство** протягом перших двох років життя (малюкова фаза): лінійний ріст спочатку дуже швидкий, надалі поступово стає сповільненим. Загальний ріст в цей період становить приблизно 30-35 см. Довжина (і маса тіла) недоношених новонароджених повинна бути скоригована з урахуванням гестаційного віку, принаймні на перший рік. Однак, у здорових дітей, народжених

передчасно, ріст часто прискорений протягом другої половини першого року життя.

Крива росту немовляти часто перетинає процентильні лінії протягом перших 24 місяців життя, оскільки ріст відходить від впливу внутрішньоутробного середовища та наблизений до генетичного потенціалу дитини. До прикладу, немовлята, народжені маленькими через плацентарні або маткові обмеження, можуть рухатися вгору по перцентильних кривих («спрямування вгору»), тоді як немовлята, народжені великими через надмірне харчування матері та плода, можуть переходити вниз по перцентильних кривих («спрямування вниз»). Після цього періоду корекції кореляція між довжиною у два роки та зростом дорослої людини становить 0,80. [2]

- **Дитинство.** Фазу дитинства характеризують лінійним ростом із відносно постійною швидкістю з деяким уповільненням у пізньому дитинстві. Більшість дітей ростуть із такими темпами (від 10 до 90 ПЦ):

- Вік від двох до чотирьох років – від 5,5 до 9 см/рік (від 2,2 до 3,5 дюймів/рік)
- Вік від чотирьох до шести років – від 5 до 8,5 см/рік (від 2 до 3,3 дюймів/рік)
- Вік від шести років до статевого дозрівання:
 - 4-6 см/рік для хлопців (1,6-2,4 дюйма/рік)
 - 4,5-6,5 см/рік для дівчат (1,8-2,6 дюймів/рік)

- **Підлітковий вік** – для стадії статевого дозрівання характерне прискорення росту від 8 до 14 см на рік завдяки синергічним ефектам збільшення гонадних стероїдів і гормону росту. [3]. У дівчат стрибок статевого дозрівання, зазвичай, починається приблизно у віці 10 років, але може початися вже у 8 років у дівчаток, які рано дозрівають. У хлопців стрибок статевого дозрівання, зазвичай, починається приблизно у віці 12 років, але може початися вже в 10 років у хлопців раннього дозрівання. [4]

«Правило п'ятірки» охоплює ці типові фази росту та забезпечує оцінку нормального росту та швидкості росту (ШР) у певній віковій групі, як показано в таблиці (рис. 1). Фактичний зріст і ШР у здорової дитини можуть суттєво відрізнятися навколо цих значень.

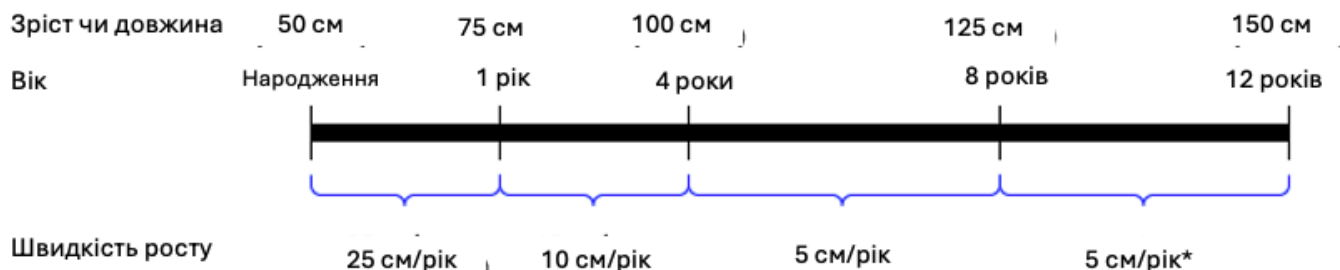


Рисунок 1 Оцінювання нормальних темпів росту дітей

Довжина тіла або зріст у різному віці в дитинстві, а також швидкість росту між цими точками часу у нормі приблизно кратні п'яти при вимірюванні в сантиметрах (це іноді називають «правилом п'ятірки»). Фактичний зріст і швидкість росту здорової дитини можуть суттєво відрізнятися навколо цих значень.

* Швидкість росту може бути значно вищою наприкінці цього вікового діапазону для дітей, які вступили в період статевого дозрівання. У дівчат стрибок статевого дозрівання, зазвичай, настає приблизно у віці 10 років, але він може початися вже у віці 8 років у тих, хто рано дозріває. У хлопців стрибок статевого дозрівання, зазвичай, настає приблизно у 12 років, але у тих, хто рано дозріває, він може початися вже в 10 років.

Коментар робочої групи: в Україні оцінювання зросту (довжини тіла) новонароджених та дітей до 18 років проводиться згідно з Наказом МОЗ України від 03 вересня 2024 року № 1590 «Про затвердження Критеріїв оцінювання фізичного розвитку дітей віком до 18 років»

ОЦІНЮВАННЯ ЗРОСТУ

Огляд

- **Цілі.** Метою обстеження дитини з низьким зростом є виявлення підгрупи дітей із патологічними причинами, такими як синдром Тернера, запальне захворювання кишечника (ЗЗК) чи інше основне системне захворювання або гормональна аномалія. Оцінювання також полягає у визначенні тяжкості низького зросту та вірогідну траєкторію росту, щоб полегшити рішення щодо втручання, якщо це необхідно.

- **Послідовність оцінювання** – Оцінювання дитини з підозрою на низький зріст ґрунтують на відповідях на наступні запитання. Хоча причини та клінічні вияви низького зросту різняться залежно від вікової групи, одні й ті ж питання актуальні для дітей будь-якого віку:

- Наскільки маленька дитина?
- Чи порушена ШР дитини?
- Який ймовірний (прогнозований) дорослий зріст дитини?

Відповіді на ці запитання свідчать про цілеспрямований анамнез і фізикальне обстеження, а у деяких випадках — лабораторне обстеження для визначення причини (причин) і відповідного лікування дитини з низьким зростом (Додаток 1 Таблиця 1, Алгоритм 1).

- **Клінічні умови.** Деякі компоненти огляду можуть бути обґрунтовано виконані в умовах первинної медичної допомоги, зокрема початкова інтерпретація діаграми росту та потенціалу росту (на основі виміряного зросту батьків дитини), розрахунок швидкості зростання (ШР) та початковий лабораторний скринінг на наявність основного системного або ендокринного захворювання, якщо є підозра на основі симптомів. Якщо ШР повільна, то слід провести визначення кісткового віку (КВ), якщо є експертна інтерпретація. Інші компоненти діагностики, зокрема

перегляд результатів КВ та детальну оцінку причин низького зросту, як правило, проводить дитячий ендокринолог, якщо він наявний.

Схеми обстеження виявляють значні статеві відмінності в оцінці та лікуванні дітей з низьким зростом. [5-8] Хлопчиків направляють на обстеження частіше, у молодшому віці та з менш серйозним дефіцитом зросту порівняно з дівчатками. До прикладу, в одному ретроспективному огляді 288 дітей, направлених до одного центру для діагностики низького зросту, співвідношення хлопців: дівчат становило 1,9: 1 [5]. На момент направлення дефіцит росту був значно більшим у дівчат, ніж у хлопців (середній Z-показник зросту -2,4 проти -1,9), і органічні захворювання були більш поширеними серед дівчат (40% проти 15%). Подібним чином дослідження реєстрів гормону росту показали перевагу хлопців порівняно з дівчатами з приблизним співвідношенням 2:1 [6,7,9].

Це очевидне статеве упередження може бути наслідком недооцінювання проблем з ростом у дівчат, що призводить до меншої кількості діагностики дівчат на предмет низького зросту. Крім того, це може бути пов'язано з посиленням суспільного тиску щодо високого зросту хлопців, що призводить до збільшення кількості направлень та лікування гормоном росту хлопців без органічних причин низького зросту. Ці результати підкреслюють необхідність точного моніторингу росту під час підтримки здоров'я усіх дітей, щоб забезпечити відповідне направлення та лікування.

Дитина невисокого зросту? — Важливе точне вимірювання довжини тіла або зросту; неточні вимірювання або неправильна побудова графіка є однією з найпоширеніших причин явної затримки росту. Довжину вимірюють лежачи і повинна використовуватися для немовлят і дітей віком до 24 місяців (рис. 2); зріст вимірюють стоячи, і його слід використовувати для дітей від двох років (якщо це можливо) (рис. 3).

Рисунок 2. Техніка вимірювання довжини лежачи

(А) Вимірювання довжини за допомогою ростоміра. Це найкращий метод вимірювання росту дитини віком до 2 років. Для точного вимірювання дитину необхідно тримати повністю лежачи на спині, з повністю витягнутими колінами, як показано.

(В) Вимірювання довжини за допомогою рулетки. Це менш точний спосіб, і його слід використовувати, лише якщо недоступний вимірювач довжини. Вимірювання слід проводити на твердій плоскій поверхні, до прикладу, на оглядовому столі. Обережно тримаючи дитину в належному положенні, зробіть позначки на поверхні, щоб вказати положення голови та п'ят, потім зніміть дитину зі столу та виміряйте відстань між мітками.

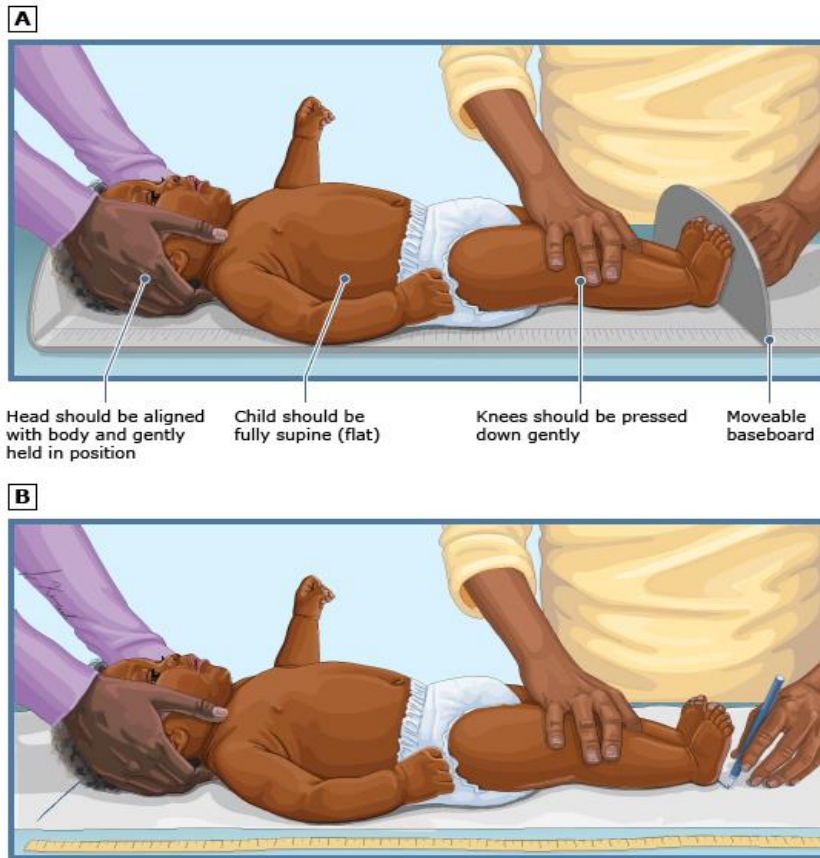
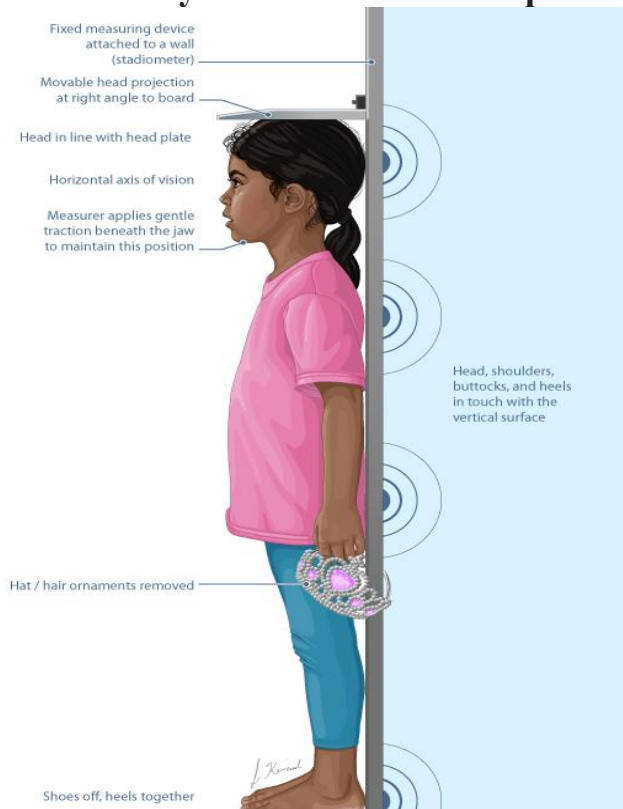


Рисунок 3. Техніка вимірювання зросту стоячи



З дитини знімають взуття та будь-які головні убори чи прикраси для волосся. Дитина дивиться обличчям убік від стіни, з'єднавши п'яти і максимально випрямивши спину. Голова, плечі, сідниці і п'яти повинні стикатися з вертикальною поверхнею. Коли дитина дивиться прямо перед собою, проекція голови розташована на маківці. Дитина відходить від стіни, і вимірювання зростання записують з точністю до 0,1 см.

● **Стандартний підхід із використанням кривих росту залежно від віку** – довжина тіла дитини або її зріст повинні бути нанесені на діаграму росту відповідно до віку та статі дитини (діти <24 місяців; діти віком від двох років). Слід також виміряти вагу, щоб отримати додаткову інформацію про стан харчування дитини.

Перцентилі (ПЦ) та Z-показники можна розрахувати за допомогою калькулятора для довжини лежачи ([калькулятор 1](https://www.uptodate.com/contents/calculator-length-for-age-percentiles-and-z-scores-0-to-24-months-who?search=short%20stature&topicRef=5834&source=see_link) https://www.uptodate.com/contents/calculator-length-for-age-percentiles-and-z-scores-0-to-24-months-who?search=short%20stature&topicRef=5834&source=see_link) або зросту стоячи для хлопців ([калькулятор 2](https://www.uptodate.com/contents/calculator-height-for-age-percentiles-and-z-scores-males-2-to-20-years-cdc?search=short%20stature&topicRef=5834&source=see_link) https://www.uptodate.com/contents/calculator-height-for-age-percentiles-and-z-scores-males-2-to-20-years-cdc?search=short%20stature&topicRef=5834&source=see_link) або для дівчат ([калькулятор 3](https://www.uptodate.com/contents/calculator-height-for-age-percentiles-and-z-scores-females-2-to-20-years-cdc?search=short%20stature&topicRef=5834&source=see_link) https://www.uptodate.com/contents/calculator-height-for-age-percentiles-and-z-scores-females-2-to-20-years-cdc?search=short%20stature&topicRef=5834&source=see_link).

Для цілей ендокринологічного огляду низький зріст визначають, як довжину або зріст більш ніж на 2 СВ нижче середнього (тобто Z-показник <-2), що відповідає зросту який <2,3 ПЦ.

- Зріст вище 2,3^{го} ПЦ (>-2 СВ) – ці діти, зазвичай, не потребують подальшого спеціального обстеження, якщо немає додаткових причин для занепокоєння, таких як прогресивне зниження ПЦ росту (що вказує на затримку росту), дисморфічні ознаки або ознаки основного системного захворювання, або якщо вони ростуть значно нижче свого генетичного потенціалу (до прикладу, вони діти дуже високих батьків).
- Зріст нижче 2,3 ПЦ (≤-2 СВ) – ці діти мають низький зріст і повинні пройти більш детальну діагностику, починаючи з оцінювання ШР, як описано в наступних розділах. Перші кроки цієї діагностики, зазвичай, можна виконати в установі первинної медичної допомоги. Раннє звернення до спеціаліста доцільно, якщо ШР дуже повільна.
- Зріст менше 1^{го} ПЦ (≤-2,25 СВ) – ці діти мають надзвичайно низький зріст, і їх зазвичай слід направити до відповідного фахівця для детального обстеження, якщо це можливо. Перші кроки в діагностиці будуть подібними, але вищий індекс підозри на патологічні причини затримки росту є відповідним.

● **Криві росту з поправкою на стадію пубертату за Таннером (ППТ)** (для окремих пацієнтів) – для дітей із пізнім статевим дозріванням для їхнього віку

(включно з тими, чие статеве дозрівання затримане внаслідок медичного захворювання або терапії, що пригнічує статеве дозрівання), використання стандартних орієнтовних показників зростання щодо віку може перебільшувати ступінь низького зросту дитини. Для цих дітей потенціал росту можна більш точно оцінити за допомогою спеціальних стандартів росту ППТ, які зафіксовані у цьому онлайн-калькуляторі, або шляхом побудови графіка росту дитини на кривій росту скоригованій за ППТ, вибраній для їхньої стадії статевого розвитку (рейтинг статевої зрілості) [10].

Чи порушена швидкість росту дитини?

Визначення ШР дитини є важливим компонентом оцінювання дитини на низький зріст і може вважатися «життєвою ознакою» (Додаток 1, алгоритм 1). Це вимагає послідовних вимірювань росту, які слід робити разом із визначенням маси тіла під час кожного відвідування здорової дитини. Послідовні вимірювання допомагають визначити, чи ШР дитини знаходиться в межах нормального діапазону і чи зріст дитини стає все більше відхиленням від свого попереднього каналу росту (або перцентильної кривої). ШР слід розраховувати (у см/рік), використовуючи точні вимірювання зросту та інтервал між вимірюваннями щонайменше шість місяців.

Важливо відобразити зріст і ШР відразу після вимірювання на діаграмі росту дитини, оскільки це може допомогти виявити помилку вимірювання та провести повторне вимірювання. Дані можна легко внести, використовуючи діаграми росту, включені до електронного медичного запису.

У дітей двох років і старше **затримка росту ймовірна**, якщо:

- Крива залежності зростання від віку відхилилася вниз на двох основних кривих перцентилів росту (до прикладу, від вище 25^{-го} ПЦ до нижче 10^{-го} ПЦ).
- Або, якщо дитина росте повільніше, ніж наступні темпи:
 - Вік від двох до чотирьох років – ШР менше 5,5 см/рік (<2,2 дюйма/рік)
 - Вік від чотирьох до шести років – ШР менше 5 см/рік (<2 дюймів/рік)
 - Вік від шести років до статевого дозрівання:
 - ШР менше 4 см/рік для хлопців (<1,6 дюймів/рік)
 - ШР менше 4,5 см/рік для дівчат (<1,8 дюймів/рік)

Низький зріст у дітей з ШР, **що перевищує** ці межі, зазвичай, має непатологічну причину низького зросту, до прикладу сімейний низький зріст або конституційну затримку росту. Для цих дітей, зазвичай, достатньо базової оцінки низького зросту, на основі цілеспрямованого анамнезу, фізичного огляду, прогнозу дорослого росту та визначення КВ, як описано в наступних розділах. [11] (Див. «Передбачення зростання дорослої людини» нижче та «Визначення кісткового віку» нижче.)

Низькі діти з ШР **нижче** цих меж, швидше за все, мають патологічну причину низького зросту та вимагають додаткової уваги. На додаток до базового

оцінювання, описаної вище, необхідним є лабораторне обстеження на наявність патологічних причин затримки росту. Клініцист має бути особливо уважним щодо ледь помітних симптомів основного системного захворювання (до прикладу, хвороби Крона) та ознак синдрому Тернера у дівчат [11,12]. Детальну оцінку найкраще провести дитячий ендокринолог, якщо такий є. (Див. «Лабораторні та візуалізаційні дослідження» нижче.)

Низькі діти з ШР, **значно нижчою за ці межі**, швидше за все, мають патологічну причину низького зросту, і їм слід пройти детальне обстеження на наявність патологічних причин затримки росту у педіатра, якщо він є.

Крім того, для більш точного оцінювання зріст дитини можна нанести на діаграму ШР (рисунок 4А-Б), щоб визначити перцентиль ШР (або СВ [Z-показник]) для віку та статі дитини (зауважте, що він має відмінність від перцентилі зростання для віку). Загалом ШР між 10^{-M} і 25^{-M} ПЦ має викликати занепокоєння щодо можливої затримки росту, а ШР нижче 10^{-10} ПЦ вимагає ретельного оцінювання затримки росту.

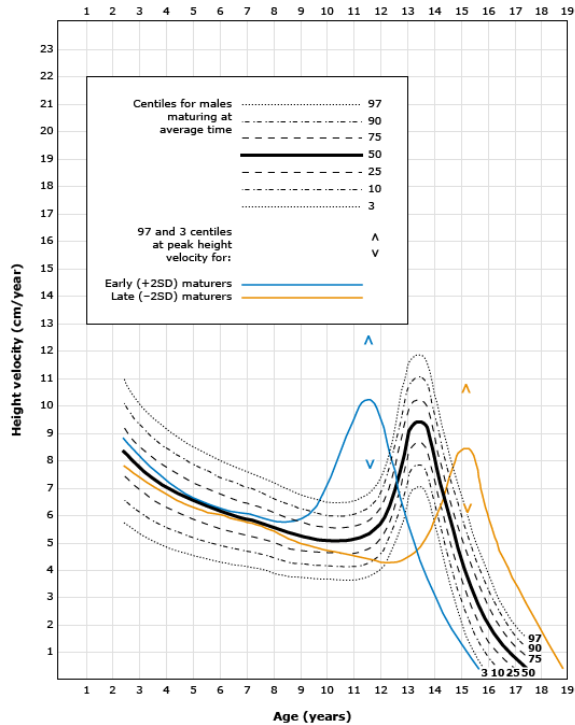


Рис. 4А. Швидкість зростання американських хлопців від 2 до 19 років
Швидкість зростання за віком для американських хлопців. Основний набір кривих (чорні лінії) зосереджено на популяції із середнім терміном максимальної швидкості росту (близько 13,5 років для хлопців) і показує приблизну траєкторію для окремих дітей із цим середнім періодом статевого дозрівання.

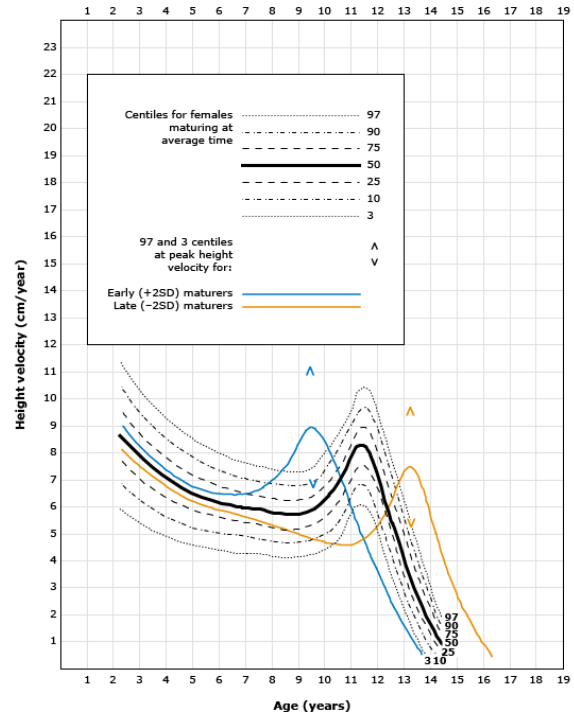


Рис. 4Б. Швидкість зростання у американських дівчат від 2 до 19 років
Швидкість зростання за віком для американських дівчат. Основний набір кривих (чорні лінії) зосереджено на популяції із середнім терміном максимальної швидкості росту (приблизно 11,5 років для дівчат) і показує приблизну траєкторію для окремих дітей із цим середнім періодом статевого дозрівання. Дві

Дві інші криві окреслюють траєкторію (50-й перцентиль) для дитини з «раннім» (суцільним синім) або «пізнім» (суцільним помаранчевим) термінами максимальної швидкості росту.

Центілі для хлопців, що дозрівають у середній час;

97 та 3 ПЦ при піковій швидкості росту:

Раннє (+2SD) дозрівання;

Пізнє (-2SD) дозрівання;

Вік (роки)

інші криві окреслюють траєкторію (50-й перцентиль) для дитини з «раннім» (суцільним синім) або «пізнім» (суцільним помаранчевим) термінами максимальної швидкості росту.

Центілі для дівчат, що дозрівають у середній час;

97 та 3 ПЦ при піковій швидкості росту:

Раннє (+2SD) дозрівання;

Пізнє (-2SD) дозрівання;

Вік (роки)

Прогноз дорослого зросту — дорослий зріст визначають поєднанням генетичного потенціалу та багатьох інших факторів, які впливають на соматичний ріст і біологічне дозрівання. Жоден метод не дозволяє точно передбачити зріст дорослої людини, і існує велика варіація прогнозованого зросту дорослої людини серед різних методів. Проте, оцінити зріст дорослої людини можна, використовуючи інформацію про зріст у біологічній родині в поєднанні з інформацією про власний ріст дитини та рівень дозрівання скелета. Результати допомагають прийняти рішення щодо обстеження та лікування, а також надають певну інформацію щодо можливих причин низького зросту у конкретного пацієнта.

Чи знаходиться зріст дитини в межах діапазону зросту сім'ї?

Наступним кроком є визначення діапазону зросту, очікуваного для біологічної родини дитини, і порівняння його з траєкторією росту дитини. У більшості популяцій прогнозований зріст дорослої людини <63 дюймів (160 см) для чоловіків і <59 дюймів (150 см) для жінок вважають низьким зростом, що відповідає більш ніж на 2 СВ нижче середнього (<2,3 ПЦ) для дорослих тієї ж популяції та статі.

Середній зріст батьків – Оцінку генетичного потенціалу зростання дитини можна отримати шляхом розрахунку середнього зросту батьків, який базують на зрості обох батьків і скоригований на стать дитини (Додаток 1, алгоритм 1). Ця оцінка також відома як «цільовий зріст». За можливості слід вимірювати зріст біологічних батьків безпосередньо, а не повідомляти їх самостійно. Розрахунок можна виконати за допомогою калькулятора (калькулятор 4 https://www.uptodate.com/contents/calculator-prediction-of-childs-target-height-height-potential-based-on-midparental-height?search=short%20stature&topicRef=5834&source=see_link) або наступного рівняння:

- Для дівчат 13 см (або 5 дюймів) віднімаються від зросту батька та усереднюються зі зростом матері.
- Для хлопців 13 см (або 5 дюймів) додають до зросту матері та усереднюють зі зростом батька

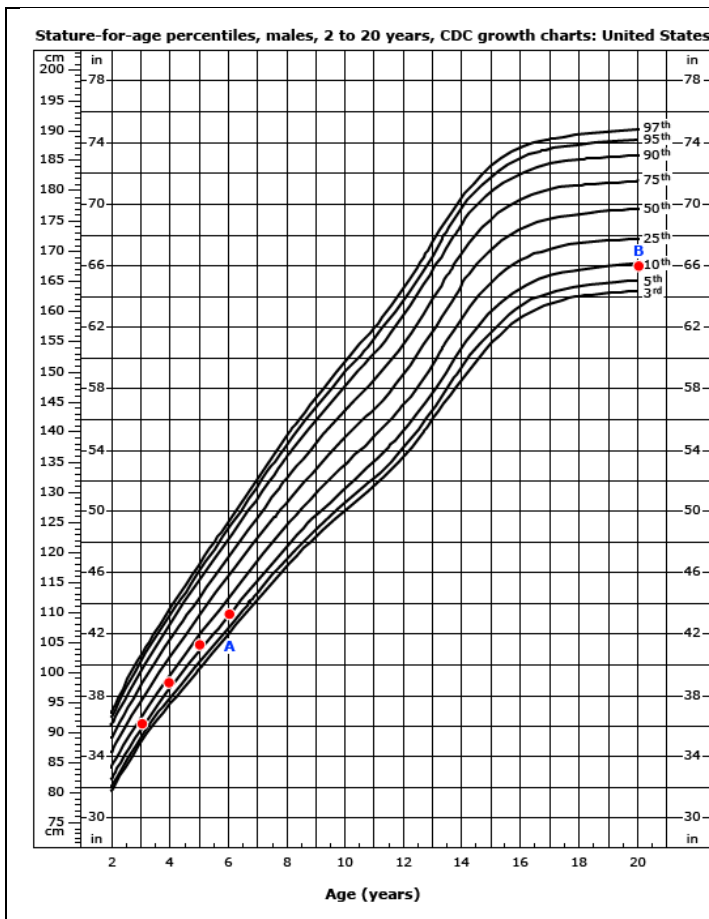
• Як для дівчат, так і для хлопців 8,5 см (3,3 дюйма) по обидві сторони від цього розрахункового значення (цільового зросту) представляють від 3^{-го} до 97^{-го} ПЦ для очікуваного зросту дорослої людини. [13]

У цьому розрахунку 13 см (або 5 дюймів) представляють середню різницю в середньому зрості дорослих чоловіків і жінок. Таким чином, дитина росте в середньому до середнього перцентилі зростання батьків.

Якщо є велика різниця між зростом батьків, з одним дуже низьким з батьків, слід розглянути можливість домінантного спадкового розладу, можливо, в межах гена, що впливає на пластину росту. [14-17]. (Див. «Причини низького зросту», розділ «Генетичні захворювання з основним впливом на ріст»)

Прогнозований зріст.

Прогнозований зріст для дитини старше двох років визначають шляхом екстраполяції зростання дитини вздовж поточного каналу до позначки від 18 до 20 років (рисунок 5). Якщо КВ дитини уповільнений або випереджає, то прогнозований зріст слід побудувати на основі КВ, а не хронологічного віку. (Див. «Визначення кісткового віку» нижче.)



Прогнозований зріст дає приблизну оцінку зросту дорослої людини та визначається у здорових дітей. Прогнозований зріст визначають шляхом екстраполяції зростання дитини вздовж поточної кривої росту до позначки 18-20 років. У наведеному вище прикладі 6-річний хлопець має 43,5 дюйма (точка А), що знаходиться на 10-му ПЦ. Прогнозований зріст дорослої людини — це 10-й ПЦ зростання для 20-річної людини (точка В): 66 дюймів.

Прогнозований зріст лише слабо корелює з фактичним зростом дорослого, особливо для маленьких дітей, і має мінімальну прогностичну цінність для дітей молодше 2 років. Прогнозований зріст не дає достовірної оцінки зросту дорослої людини у дітей із затримкою чи пізнім КВ або різними патологічними причинами низького зросту.

Рисунок 5. Розрахунковий прогнозований зріст з використанням поточної кривої зростання

(Джерело: National Health Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion.)

Потім прогнозований ріст дитини порівнюють з діапазоном, розрахованим на основі середнього (цільового) зросту батьків.

- Якщо прогнозований ріст дитини знаходиться в межах 8,5 см (2 СВ) від середнього зросту батьків, то зріст дитини відповідає очікуваному діапазону для сім'ї. Ймовірно, ця дитина має сімейний низький зріст, який вважають варіантом нормального росту. (Див. «Причини низького зросту», розділ «Сімейний низький зріст».)
- Якщо прогнозований зріст більш ніж на 8,5 см (2 СВ) нижче середнього росту батьків, то дитину можна вважати аномально низькою для її біологічної родини.

Чи є докази сповільненого або прискореного росту? — Більшість дітей із різко низьким зростом (зріст <-2,25 СВ) або затримкою росту повинні пройти рентгенологічне визначення КВ. Це допомагає визначити, затриманий чи прискорений ріст дитини порівняно з її хронологічним віком.

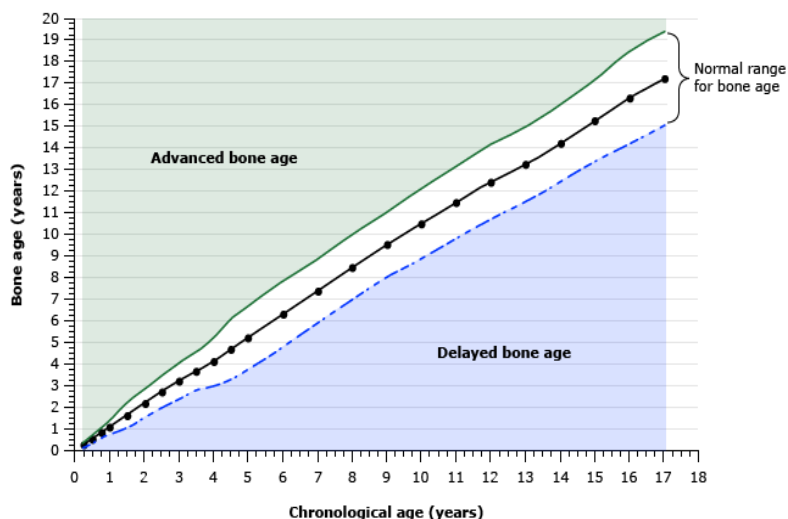
Визначення кісткового віку — КВ (також відомий як скелетний вік), зазвичай, визначають за допомогою рентгенограми лівої руки та зап'ястка та потребує експертної інтерпретації. Методи, які найчастіше використовуються для визначення віку скелета, це атлас Грейліха та Пайла [18] і метод Таннера-Уайтхауса 3 (TW3) [19]. Загалом TW3 вважають більш точним на основі досліджень переважно білих європейських популяцій [20]. Однак, КВ, отриманий за допомогою цих методів, менш узагальнений для інших груп дітей; чорношкірі або афроамериканські діти, як правило, мають старший КВ, а діти Південно-Східної Азії, як правило, мають затримку КВ порівняно з їхніми білими однолітками [21,22].

Визначення КВ інформує про оцінювання потенціалу росту дитини та ймовірного зростання дорослого, як описано нижче:

- Затриманий або прискорений КВ визначають як КВ, який на 2 СВ або більше є нижчим або вищим середнього відповідно. Це приблизно на 20 % нижче або вище хронологічного віку. Це означає різницю між кістковим і хронологічним віком приблизно в 12 місяців між 2 і 4 роками хронологічного віку, 18 місяців між 4 і 12 роками та 24 місяці після 12 років рис. 6А-Б). Якщо КВ затриманий або випереджає наближено або за межами цих параметрів, тоді прогнозований зріст слід перерахувати на основі КВ, а не хронологічного віку. Це забезпечить більш точну оцінку прогнозованого зросту. До прикладу, якщо восьмирічний хлопчик має зріст 117 см і КВ 6,5 років, це відповідає 3-^{му} ПЦ для хронологічного віку, але 35-^{му} ПЦ для КВ, що свідчить про те, що дитина може мати конституційну затримку зросту.

Рисунок 6

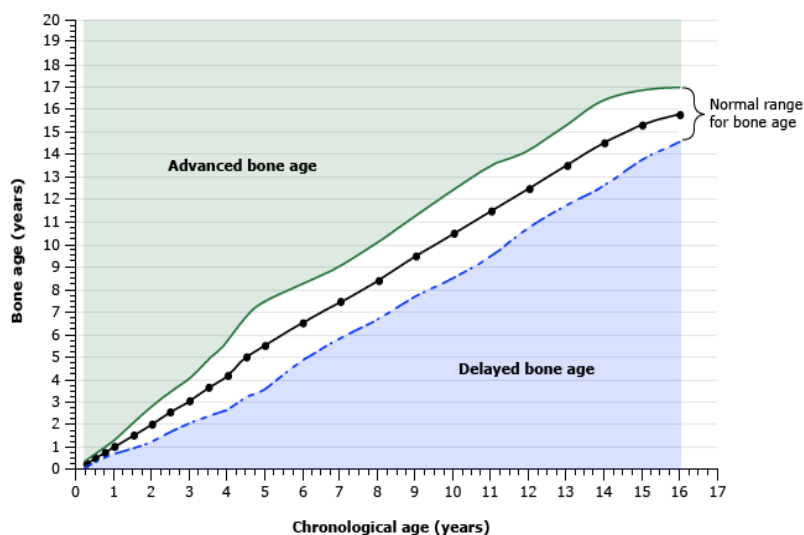
А. Хронологічний вік проти КВ для хлопців



Хронологічний вік (роки);
Кістковий вік (роки);
Випереджаючий КВ;
Затриманий КВ;
КВ в межах норми

Ця діаграма відображає КВ у порівнянні з хронологічним віком у хлопців. Нормальний діапазон представлено 2 СВ вище та нижче середнього значення (біла зона на цій діаграмі). КВ уповільнений, якщо він нижче цього порогу (синя зона), і прогресує, якщо він вище цього порогу (зелена зона). У клінічній практиці КВ, який на 20% нижче або вище хронологічного віку, вважають порушеним. Ці дані ґрунтуються на дослідженні Brush Foundation Study, проведеному за участю здорових білошкірих дітей у 1930-х і 1940-х роках.

Б. Хронологічний вік проти КВ для дівчат



Переклад: Chronological age (years) – хронологічний вік (роки);
Bone age (years) – кістковий вік (роки);
Advanced bone age – випереджений КВ;
Delayed bone age – затриманий КВ;
Normal range for bone age – нормальний КВ

Ця діаграма відображає КВ у порівнянні з хронологічним віком у дівчат. Діапазон у нормі представлено 2 СВ вище та нижче середнього значення (біла зона на цій діаграмі). КВ уповільнений, якщо він нижче цього порогу (синя зона), і прогресує, якщо він вище цього порогу (зелена зона). У клінічній практиці КВ, який на 20% нижче або вище хронологічного віку, вважають порушеним. Ці дані ґрунтуються на дослідженні Brush Foundation Study, проведеному за участю здорових білошкірих дітей у 1930-х і 1940-х роках.

- КВ можна використовувати для прогнозування зросту дитини у дорослому віці. Методика, розроблена Bayley-Pinneau (BP), найчастіше використовують у дітей приблизно шести років і старше. [23] Ця методика використовує таблицю для переведення КВ дитини та його хронологічного віку в десяткову частку росту дорослого (до прикладу, 0,75). Щоб передбачити зріст дорослої людини, поточний зріст ділиться на десятковий дріб зросту дорослої людини.

Інші методи використовують інші алгоритми для прогнозування зросту дорослої людини на основі вимірювань росту та даних про КВ та охоплюють методи TW3, Роша-Вайнера-Тиссена (RWT) і Хаміса-Роша (KR). RWT і KR враховують середній батьківський зріст на додаток до КВ, а TW3 використовує оцінку зрілості скелета. Порівняння цих методів показує широкий діапазон прогнозів дорослого зросту. Загалом, метод TW3 (або попередня версія, TW2) або занижує, або завищує прогноз дорослого зросту приблизно у 30 % осіб [24,25], тоді як методи BP і RWT мають тенденцію завищувати прогноз дорослого зросту хлопців. [26] Метод BP, швидше за все, ідентифікує дитину низького зросту, як кандидата на терапію гормоном росту (ГР). [27] Методи, які включають КВ, як правило, є більш точними для прогнозування дорослого зросту, ніж простий метод середнього зросту батьків. Однак існує велика варіація прогнозу зросту, і той самий метод може дати суттєво різні прогнози дорослого зросту в різному віці дитини [26]. Методи дослідження охоплюють автоматизовану інтерпретацію рентгенограм [28] або використання кількісного ультразвуку для оцінки КВ, перевагою якого є уникнення іонізуючого опромінювання [29].

Коментар робочої групи: міжнародна непатентована назва лікарського засобу гормону росту – соматропін.

Результати визначення КВ також дають важливу інформацію про можливі причини низького зросту (Додаток 1, алгоритм 1):

- Значна затримка КВ відповідає КЗРСД, яку вважають варіантом нормального росту. Однак, значне уповільнення КВ також спостерігають при багатьох типах патологічної недостатності росту, включаючи дефіцит харчування, основне системне захворювання (таке як ЗЗК) і дефіцит ГР. ШР допомагає розрізнити ці категорії: Діти з КЗРСД, як правило, мають нормальну або низьку нормальну ШР до досягнення КВ 11 років у дівчат або 13 років у хлопців. Навпаки, діти з основними системними або ендокринними захворюваннями мають тенденцію до прогресивного зниження ШР. Діти зі значно уповільненим КВ повинні пройти повне обстеження зі збором цілеспрямованого анамнезу і фізикальним обстеженням для оцінки симптомів та ознак системного або ендокринного захворювання (див. «Додаткове обстеження для виявлення причин низького зросту» нижче). Їх зростання слід ретельно контролювати.

- КВ в нормі узгоджений з декількома діагностичними можливостями: у дитини з батьками низького зросту нормальний КВ підтверджує діагноз сімейного низького зросту. Однак, нормальний КВ також спостерігають у молодих дівчат із синдромом Тернера. Крім того, КВ може бути лише незначно сповільненим при ранніх або легких формах деяких системних захворювань, які викликають затримку росту. Таким чином, КВ, який знаходиться в межах норми, свідчить про те, що основне генетичне або системне захворювання є малоймовірним, але не неможливим.

- Випереджений КВ іноді спостерігають у старших дітей і підлітків з низьким зростом, особливо у тих які мають передчасне статеве дозрівання та гіпертиреоз. Ці діти, зазвичай, мають прискорений ранній ріст, але ризикують раннім закриттям епіфіза, що призводить до низького росту у дорослому віці, якщо не поставити належний діагноз і не лікувати. Діти з аутосомно-домінантним низьким зростом через агреканові мутації також мають низький зріст із випередженим КВ. [30]

ДОДАТКОВЕ ОЦІНЮВАННЯ ПРИЧИН НИЗЬКОГО ЗРОСТУ

На додаток до оцінки зростання, описаної вище, збір цілеспрямованого анамнезу і фізикальне обстеження надають інформацію, яка допомагає класифікувати причину низького зросту (Додаток 1 (Таблиця 1, Алгоритм 1)). Основна інформація організована тут відповідно до діагностичної категорії низького зросту. Подальші відомості щодо кожної причини низького зросту представлені в огляді теми за посиланням. (Див. [«Причини низького зросту»](#))

Чи є ознаки, які свідчать про те, що це нормальний варіант низького зросту? Двома найпоширенішими причинами низького зросту є сімейний (генетичний) низький зріст та КЗРСД, яку також називають конституційним низьким зростом для дітей препубертатного віку). Ці моделі росту часто можна відрізнити одна від одної, але деякі діти мають ознаки обох (Додаток 1, Таблиця 2). Якщо немає ознак чи симптомів основного захворювання, дітям із такими моделями росту, зазвичай, потрібна лише базова оцінка, включаючи детальний анамнез, фізикальне обстеження та визначення КВ. (Див. «Лабораторні та візуалізаційні дослідження» нижче.)

- У випадку сімейного низького зросту ШР та КВ знаходяться в межах норми, і один або обидва батьки мають низький зріст. (Див. [«Причини низького зросту», розділ «Сімейний низький зріст»](#).)
- У випадку КЗРСД зріст дитини відповідає її КВ, який затриманий порівняно з хронологічним віком. Якщо зріст будують з використанням КВ, а не хронологічного віку, прогнозований зріст знаходиться в діапазоні, передбаченому для біологічної родини, і часто в межах нормального

діапазону для популяції (тобто зріст дорослої людини становить ≥ 63 дюйми [160 см] для чоловіків і ≥ 59 дюймів [150 см] для жінок). У сімейному анамнезі часто є затримка росту та/або статевого дозрівання (батько, який «пізно розвинувся»). (Див. [«Причини низького зросту», розділ «Конституційна затримка росту та статевого дозрівання»](#).)

Чи є ознаки, що вказують на патологічну недостатність росту?

Анамнез, огляд систем та фізикальне обстеження повинні включати наступні елементи для оцінювання різноманітних патологічних причин низького зросту (Додаток 1 (Таблиця 1, Алгоритм 1)). Результати можуть вплинути на вибір лабораторних тестів та/або візуалізації.

Ознаки, що вказують на основне системне захворювання. Низка системних захворювань пов'язана із затримкою росту в дитинстві та, як правило, із затримкою КВ. Це особливо вірно для запальних хвороб (таких як хвороба Крона або ювенільний ідіопатичний артрит), захворювань, які викликають порушення всмоктування поживних речовин або недоїдання, або тих, які збільшують енергетичні потреби (вади серця чи імунної системи). Тому для діагностики низького зросту важливі повний анамнез життя та огляд систем.

Ключові елементи анамнезу (див. [«Причини низького зросту», розділ «Системні розлади або процеси з вторинним впливом на ріст»](#)):

- Шлунково-кишкові симптоми, зокрема апетит, біль у животі, діарея та ректальні кровотечі – вказують на можливість хвороби Крона або целиакії.
- Легеневі симптоми, зокрема важка астма, рецидивуючі інфекції – вказують на ймовірність муковісцидозу або імунодефіциту.
- Рецидивуючі інфекції – вказують на можливість імунодефіциту; рецидивуючого середнього отиту з необхідністю міринготомії пов'язаний із синдромом Тернера.
- Артралгія або артрит – асоційований із запальним захворюванням кишечника, ревматичними захворюваннями (до прикладу, ювенільний ідіопатичний артрит) або целиакією.
- Ліки – тривале або часте застосування глюкокортикоїдів (зокрема інгаляційні глюкокортикоїди) може сприяти затримці росту. Використання стимуляторів для синдрому дефіциту уваги і гіперактивності також було пов'язане з легкою затримкою росту, хоча цей ефект зазвичай тимчасовий [31].

Ключові елементи фізичного огляду:

- Втрата маси тіла, низький набір маси тіла, недостатня маса тіла порівняно зі зростом та/або затримка статевого дозрівання – ці дані узгоджуються з багатьма основними системними захворюваннями, психосоціальною депривацією або обмеженням їжі. Більшість

ендокринних причин низького зросту, навпаки, пов'язані з надмірною масою тіла порівняно з ростом.

- Виразки в порожнині рота або великі анальні шкірні нарости – ці ознаки часто зустрічаються при хворобі Крона та можуть бути основними скаргами.

Ознаки, що вказують на генетичне або ендокринне захворювання.

Ендокринні розлади є відносно рідкісними причинами низького зросту, але їх важливо діагностувати, оскільки вони реагують на специфічне лікування. Ці ендокринні розлади часто характеризуються затримкою КВ. Винятком є передчасне статеве дозрівання, при якому прискорений ранній ріст може супроводжуватися раннім дозріванням епіфізів та низьким зростом дорослої людини.

Ключові елементи анамнезу, пов'язані з ендокринними захворюваннями (див. [«Причини низького зросту», розділ «Ендокринні причини низького зросту»](#)):

- Млявість, сонливість, непереносимість холоду, закрепи – ці симптоми вказують на гіпотиреоз.
- Затримка розвитку/порушення в навчанні – проблеми з невербальними навичками навчання є поширеними при синдромі Тернера. Затримка розвитку є поширеною при синдромі Нунан або Рассела-Сільвера та при псевдогіпопаратиреозі. Набутий гіпотиреоз часто асоціюють зі зміненою успішністю в школі. Багато синдромів із затримкою розвитку також охоплюють низький зріст, такі як синдроми Дауна, Прадера-Віллі та Блума.
- Нейропсихологічні зміни. Симптоми психічних захворювань виникають у більш ніж половини пацієнтів із синдромом Кушинга будь-якої етіології.

Ключові елементи фізикального огляду:

- Збільшення маси тіла у співвідношенні до зросту – ожиріння є майже універсальним при синдромі Кушинга (з центральним розподілом жиру). Збільшення маси тіла у співвідношенні до зросту також характерне для гіпотиреозу, дефіциту ГР або псевдогіпопаратиреозу.

- Дисморфізм обличчя:

- гіпертелоризм, скошені очі вниз, низько посаджені вуха – синдром Нунан;
- випуклий лоб, трикутне обличчя, опущені кути рота – синдром Рассела-Сільвера;
- гіпоплазія середньої частини обличчя, чоло, що видається вперед – ахондроплазія;
- дефекти середньої лінії – пов'язані з дефіцитом гіпоталамо-гіпофізарних гормонів;

- легкий дисморфізм також може виникнути при гетерозиготній скелетній дисплазії
- Диски зорового нерва. Набряк зорового нерва свідчить про мас-ефект центральної нервової системи (ЦНС). Гіпоплазія зорового нерва свідчить про септооптичну дисплазію, яка пов'язана з дефіцитом гормонів гіпофіза. При гіпоплазії зорового нерва диск зорового нерва невеликий, часто блідий, оточений жовтуватим ореолом, облямованим кільцем пігментації (знак подвійного кільця).
- Шия і груди:
 - зоб – гіпотиреоз;
 - перетинчаста шия, широка грудна клітка – характерні ознаки синдрому Тернера;
 - перетинчаста шия, вдавнена грудна клітина – спостерігають при синдромі Нунан;
 - надлопатковий жировий прошарок (буйволовий горб) і надключичний жировий прошарок – вказує на синдром Кушинга. Легкі форми такого розподілу жиру спостерігаються при простому ожирінні (іноді його називають «псевдокушингоїдним»), але діти з екзогенним ожирінням часто мають нормальний або трохи підвищений зріст.
- Кінцівки:
 - вальгусну деформацію (Cubitus valgus) (передпліччя відхилене від тіла більше, ніж зазвичай, коли рука повністю розігнута), вальгусну деформацію колінних суглобів (genu valgum) – зазвичай спостерігають при синдромі Тернера або мутаціях гена *SHOX* (short stature **h**omeobox);
 - деформацію Маделунга передпліччя (вогнищева дисплазія дистальної променевої ростової пластинки, що призводить до помітного болю в ліктьовій кістці та зап'ястку) (рентгенограма 1 та фото 1) – зазвичай спостерігають при синдромі Тернера або мутаціях *SHOX*;
 - руки-тризубці (широкі, простір між середніми пальцями) – ахондроплазія;
 - присадкувату статуру часто спостерігають при синдромі Тернера або мутаціях *SHOX*;
 - довгі кінцівки порівняно з тулубом – спондилоепіфізарна дисплазія;



- короткі кінцівки (особливо плечі) порівняно з тулубом – ахондроплазія;
 - субтильна диспропорція тіла – довгі або короткі кінцівки порівняно з тулубом можуть свідчити про гетерозиготну скелетну дисплазію; це можна виявити, вимірявши співвідношення висоти сидячи і стоячи.[32]
 - Шкіра. Атрофована шкіра та фіолетові стрії характерні для синдрому Кушинга, іноді з гіперпігментацією.
 - Затримка, або прискорене статеве дозрівання, або гіпогонадізм.
- Більшість жінок із синдромом Тернера мають відсутність розвитку грудей; проте деякі мають затримку або часткове статеве дозрівання. Гіпотиреоз, як правило, спричиняє затримку статевого дозрівання, хоча в рідкісних випадках це захворювання може супроводжуватися передчасним статевим дозріванням. Раннє статеве дозрівання іноді зустрічають у дітей із вірильною формою природженої гіперплазії надниркових залоз або із хворобою Кушинга. Мікрофалос або крипторхізм вказують на центральну гіпоталамо-гіпофізарну недостатність.
- Зниження глибоких сухожилкових рефлексів – вказує на гіпотиреоз.

ЛАБОРАТОРНІ ТА ВІЗУАЛІЗАЦІЙНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Існують певні суперечки щодо обсягу тестування, яке слід проводити для дітей та підлітків з передбачуваною ідіопатичною низькорослістю (ІН). У здорових дітей результати тестування надзвичайно низькі. У одному дослідженні описано клінічне обстеження 235 дітей з низьким зростом, які мали зріст <math><3\text{-го ПЦ}</math>, але нормальну швидкість росту та відсутність симптомів [33]. У цій групі низькорослих

дітей із низьким ризиком у майже 99% зрештою діагностували варіанти нормального росту (23% мали сімейний низький зріст, 41% - конституційну затримку росту та 36% - ІН).

Вартість кожного встановленого нового діагнозу становила понад 100 000 доларів США, хоча більшість пацієнтів не проходили усі скринінгові тести, які були рекомендовані в узгоджених рекомендаціях. [11] Через низьку результативність діагностики та високу вартість досліджень ми пропонуємо проводити лабораторні дослідження лише вибірково у безсимптомних дітей, як описано нижче.

Базова діагностика. Визначення КВ підходить для дітей з низьким зростом, нормальною швидкістю росту (до прикладу, ШР не менше 5 см/рік у віці від чотирьох до шести років і не менше 4 см/рік у віці від 6 років до статевого дозрівання) та без інших симптомів. Визначення КВ забезпечує більш точне прогнозування зростання дорослої людини та допомагає уточнити тип дефекту росту, як описано вище (див. [«Чи є докази затримки або прискореного росту?»](#) вище). Скринінг на целиакію також доцільний для дітей із шлунково-кишковими симптомами або родичів першого ступеня з целиакією.

Більш широка діагностика. Додаткове обстеження може бути виправданим, якщо дитина дуже низького зросту (до прикладу, зріст $\leq -2,5$ стандартних відхилень [СВ], тобто $\leq 0,6$ -го ПЦ [34]), має затримку росту (до прикладу, крива зростання-вік перетинає дві основні перцентильні лінії, або ШР < 5 см/рік у віці від чотирьох до шести років і < 4 см/рік між 6 роками та статевим дозріванням), або якщо анамнез або фізикальне обстеження викликало підозру на специфічне системне, ендокринне чи генетичне захворювання. Рішення щодо об'єму обстеження слід ухвалювати спільно з педіатром, але це залежить від симптомів у дитини та клінічної ситуації. Ми виконуємо наведену нижче серію тестів для виявлення кількох патологічних причин низького зросту (Додаток 1 [таблиця 1](#)), як зазначено в консенсусній заяві [11]:

- Загальний аналіз крові (ЗАК), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) або С-реактивний білок (СРБ).
- Електроліти, креатинін, бікарбонати, кальцій, фосфат, лужна фосфатаза, альбумін.
- Серологічні дослідження на целиакію (до прикладу, тканинна трансглютаміназа [tTG], імуноглобулін А [IgA] і загальний IgA) – Кілька рекомендацій радять проводити скринінг на целиакію для дітей з низьким зростом, а також за іншими показаннями. Цей тест є відносно економічно ефективним і дозволяє виявити поширене захворювання. Деякі групи тестів на целиакію охоплюють вимірювання загального IgA, щоб виключити малоймовірну можливість хибнонегативного тесту у пацієнта з селективним дефіцитом IgA.
- Тиреотропний гормон (ТТГ), вільний тироксин (Т4), інсуліноподібний фактор росту 1 (ІФР-1 (IGF-1)) і білок-3, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту

(ІФРЗБ-3 (IGFBR-3)). ІФРЗБ-3 має вищу чутливість для прогнозування діагнозу дефіциту ГР у дітей віком до 10 років порівняно з ІФР-1.

- Каріотипування або хромосомний мікроматричний аналіз необхідно визначити в усіх дівчаток, щоб виключити синдром Тернера, а також у хлопчиків із супутніми аномаліями статевих органів.

Додаткові тести на основі клінічних ознак

- **Підозра на дефіцит ГР.** Пацієнти зі зниженою ШР, низьким рівнем ІФР-1 та/або ІФРЗБ-3 та затримкою КВ повинні бути оцінені на дефіцит ГР за допомогою провокаційних тестів.

- **Підтверджений дефіцит гормону гіпофіза.** Магнітно-резонансна томографія головного мозку (МРТ) з підсиленням контрастом та без нього доцільна для дітей після діагностики дефіциту ГР та/або іншого гормону гіпофіза.

- **Генетичне тестування.** Генетичне тестування стає все більш доступним і є цінним і економічно ефективним компонентом діагностики для окремих пацієнтів. [35-38]

Показаннями до генетичного дослідження є:

- дуже низький зріст (зріст нижче -3 СВ);
- множинна недостатність гормонів гіпофіза;
- важкий дефіцит гормону росту;
- однозначна нечутливість до ГР;
- діти, народжені маленькими для гестаційного віку, у яких не настає наздоганяючого зростання;
- додаткові природжені аномалії або дисморфічні особливості;
- ознаки скелетної дисплазії;
- асоційована інтелектуальна недостатність або мікроцефалія.

(Див. «Чи є ознаки, що вказують на патологічну затримку росту?» вище та «Причини низького зросту», розділ «Патологічні причини низького зросту» та «Скелетні дисплазії: підхід до оцінки».)

Для цих дітей ефективним підходом є використання панелі, розробленої для виявлення генетичних розладів, пов'язаних із низьким зростом, обраних на основі клінічних особливостей дитини, таких як дефіцит ГР, скелетна дисплазія, синдромні особливості (включаючи інтелектуальну недостатність або аутизм) або ізольовану тяжку низькорослість. До прикладу, щоб оцінити дітей із серйозним дефіцитом ГР або кількома дефіцитами гормонів гіпофіза, комісія може перевірити наявність патогенних варіантів у генах, що кодують відповідні гіпофізарні транскрипційні фактори, гормони, зв'язувальні білки та рецептори, пов'язані з віссю ГР-ІФР-1. Перелік груп і лабораторій доступний на [веб-сайті Реєстру генетичного тестування](#). Цей підхід одночасно перевіряє наявність патогенних варіантів у кількох генах. Однак, зазвичай, він виявляє варіанти номерів копій, але не конкретні варіанти послідовності.

Коментар робочої групи: на момент розробки даної КН в Україні генетичне дослідження дітей з підозрою на генетично зумовлену низькорослість проводиться після консультації генетика в державних лабораторіях медико-генетичних центрів (перелік патологій обмежений), або приватних лабораторіях України чи інших країн.

Підозра на ІН – Більшість дітей, яких діагностують щодо низькорослості, не мають жодного з вищезазначених показань для генетичного тестування. Якщо діагностика виключила сімейний низький зріст і КЗРСД і не виявило конкретної причини, вважають, що вони мають ІН: (див. [«Причини низького зросту», розділ «Ідіопатичний низький зріст»](#)). Хоча ІН, як правило, вважають нормальним варіантом розвитку, частина дітей має легкі або ледь помітні форми скелетної дисплазії. Таким чином, доцільно запропонувати тестування за допомогою [панелі тестування генів](#) на скелетні дисплазії у дітей з ІН, особливо якщо дитина має будь-які ознаки диспропорційності тіла (до прикладу, підвищене співвідношення висоти до зросту в сидячому положенні). Вибираючи комерційну тестову панель, переконайтеся, що вона містить [ACAN](#) , [NPR2](#) , [PTPN11](#) і [SHOX](#). Гетерозиготний варіант одного з цих генів є відносно частою причиною тонкої скелетної дисплазії, але ці гени не включені до усіх панелей скелетної дисплазії.

Рішення про проведення генетичного тестування має прийматися спільно з родиною. Міркування враховують потенційні переваги ідентифікації генетичного діагнозу (до прикладу, направлення терапії, подальше обстеження на супутні захворювання та можливість виявлення інших постраждалих членів сім'ї), відносно низький вихід для дітей із помірним ізольованим низьким зростом та потенційний несприятливий вплив на сім'ю (витрати, занепокоєння та погіршення самопочуття). Генетична консультація до та/або після тестування може бути корисною.

ПОСИЛАННЯ НА КЕРІВНІ ПРИНЦИПИ ТОВАРИСТВА

Посилання на керівні принципи товариства та урядові рекомендації обраних країн та регіонів по усьому світу надаються окремо. (Див. [«Посилання на рекомендації товариства: синдром Тернера»](#) та [«Посилання на рекомендації товариства: дефіцит гормону росту та інші порушення росту»](#) .)

РЕЗЮМЕ ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ

Визначення. Низький зріст визначають як зріст, який на 2 СВ, або більше нижчий за середній зріст для дітей цієї статі та хронологічного віку у даній популяції. Це означає висоту нижче 2,3 ПЦ. Клінічне значення низького зросту

залежить від багатьох факторів, включаючи генетичний потенціал та зміни росту з часом (ШР). (Див. [«Дитина маленького зросту?»](#) вище.)

Первинне оцінювання

•**Швидкість росту** – Визначення росту дитини, або ШР, є важливим компонентом оцінювання низького зросту. Для дітей від двох років і старше затримку росту вказують на характер росту, який відхилився вниз на двох основних кривих перцентиліях зросту, або на зростання повільніше, ніж такі показники:

-Вік від двох до чотирьох років – ШР менше 5,5 см/рік (<2,2 дюйма/рік)

-Вік від чотирьох до шести років – ШР менше 5 см/рік (<2 дюймів/рік)

-Вік від шести років до статевого дозрівання:

ШР менше 4 см/рік для хлопців (<1,6 дюймів/рік)

ШР менше 4,5 см/рік для дівчат (<1,8 дюймів/рік)

(Дивіться [«Чи порушена швидкість росту дитини?»](#) вище.)

•**Прогнозування зросту** – Оцінку потенційного зросту дорослої дитини можна отримати шляхом розрахунку середнього зросту батьків (цільового зросту) з поправкою на стать дитини ([калькулятор](#) [4](#)

https://www.uptodate.com/contents/calculator-prediction-of-childs-target-height-height-potential-based-on-midparental-height?search=short%20stature&topicRef=5834&source=see_link).

Для чоловіків та жінок 8,5 см (3,3 дюйма) по обидві сторони від цього розрахункового значення представляють від 3^{-го} до 97^{-го} ПЦ для очікуваного зростання дорослої людини. (Дивіться [«Чи зріст дитини відповідає діапазону для сім'ї?»](#) вище.)

•**Анамнез та фізикальне обстеження** – анамнез та фізикальне обстеження повинні включати (див. [«Додаткове обстеження для виявлення причин низького зросту»](#) вище):

-Сімейний анамнез росту та початку статевого дозрівання

-Огляд систем на ознаки, що вказують на шлунково-кишкові, легеневі, імунологічні чи інші системні захворювання

-Дисморфічні ознаки, особливо перетинчаста шия, вальгусна вигнутість ліктьового суглоба та відсутність статевого дозрівання у дівчат (вказує на синдром Тернера) або непропорційно малий зріст (до прикладу, короткі кінцівки порівняно з тулубом)

•**Клінічне та лабораторне обстеження** – Лабораторне обстеження для дитини з низьким зростом залежить від результатів вищезазначеного обстеження (Додаток 1, [алгоритм 1](#)).

•**Базове обстеження** – для дітей із низьким зростом, нормальною ШР (до прикладу, ШР не менше 5 см/рік у віці від чотирьох до шести років і не менше 4 см/рік у віці від 6 років до статевого дозрівання) та без інших симптомів ми пропонуємо базове обстеження, включаючи визначення КВ. Потім результат КВ можна використовувати для уточнення оцінювання дорослого росту дитини, а

також для оцінювання можливих причин низького зросту. (Див. [«Визначення кісткового віку»](#) вище та [«Лабораторні та візуалізаційні дослідження»](#) вище.)

•**Подальше обстеження** – Дітей із різко низьким зростом (до прикладу, зріст $\leq 2,5$ СВ [0,6 ПЦ]) або затримкою зростання слід додатково обстежити, визначаючи загальний аналіз крові (ЗАК), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), тканинну трансглютаміназу (tTG), імуноглобулін А (IgA), креатинін, електроліти, ТТГ, вТ4, ІФР-1 і ІФРЗБ-3. Визначення каріотипу або порівняльної геномної гібридизації слід проводити в усіх дівчат із незрозумілим низьким зростом (для діагностики синдрому Тернера) і у хлопців низького зросту з аномаліями статевих органів. Аномальні результати цих тестів та/або симптоми є ознаками того, що розлад, який спричиняє затримку росту, вимагає подальшого дослідження. (Див. [«Лабораторні та візуалізаційні дослідження»](#) вище та [«Причини низького зросту»](#), розділ [«Ендокринні причини низького зросту»](#) .)

•**Генетичне тестування** – генетичне тестування з використанням панелей генів є цінним для окремих дітей, у тому числі тих, хто має різко низький зріст, синдромні особливості або диспропорцію тіла (що свідчить про скелетну дисплазію). Це також може бути доречним для деяких інших дітей з низьким зростом, які виявляють тонкі фенотипи, що відповідають скелетним дисплазіям. (Див. [«Лабораторні та візуалізаційні дослідження»](#) вище.)

•**Причини низького зросту**

•**Варіанти норми**– двома найпоширенішими причинами низького зросту є сімейний (генетичний) низький зріст та КЗРСД , які є варіантами нормального росту. Ці моделі росту часто можна відрізнити одна від одної, але деякі діти мають ознаки обох ([таблиця 2](#)). (Дивіться [«Чи є ознаки, які вказують на те, що це нормальний варіант низького зросту?»](#) вище.)

•**Патологічні причини** . До важливих патологічних причин затримки росту, які можуть мати вияви у вигляді низького зросту та/або затримки статевого дозрівання, належать хвороба Крона, целиакія та синдром Тернера ([таблиця 1](#)). (Див. [«Чи є ознаки, що вказують на патологічну недостатність росту?»](#) вище.)

Використана література

1. [Karlberg J. A biologically-oriented mathematical model \(ICP\) for human growth. Acta Paediatr Scand Suppl 1989; 350:70.](#)
2. [HEALY MJ, LOCKHART RD, MACKENZIE JD, et al. Aberdeen growth study. I. The prediction of adult body measurements from measurements taken each year from birth to 5 years. Arch Dis Child 1956; 31:372.](#)
3. [Kerrigan JR, Rogol AD. The impact of gonadal steroid hormone action on growth hormone secretion during childhood and adolescence. Endocr Rev 1992; 13:281.](#)
4. [Tanner JM, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. J Pediatr 1985; 107:317.](#)
5. [Grimberg A, Kutikov JK, Cucchiara AJ. Sex differences in patients referred for evaluation of poor growth. J Pediatr 2005; 146:212.](#)
6. August, GP, Lippe, BM, Blethen, SL. et al. Growth hormone treatment in the United States demographic and diagnostic features of 2331 children. In: National cooperative growth study (NCGS) advisory group, Growth Hormone: Science, Research, and the NCGS: 10 years of research, Gardiner-Caldwell SynerMedCalifon, NJ, 1996. p. 179.
7. Chatelain P. Trends in the diagnosis and treatment of short stature as revealed by KIGS. In: Growth Hormone Therapy in KIGS: 10 Years' Experience, Ranke, MB, Wilton, P (Eds), Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg, 1999. p. 11.
8. [Grimberg A, Feemster KA, Pati S, et al. Medically underserved girls receive less evaluation for short stature. Pediatrics 2011; 127:696.](#)
9. [Grimberg A, Huerta-Saenz L, Grundmeier R, et al. Gender Bias in U.S. Pediatric Growth Hormone Treatment. Sci Rep 2015; 5:11099.](#)
10. [Miller BS, Sarafoglou K, Addo OY. Development of Tanner Stage-Age Adjusted CDC Height Curves for Research and Clinical Applications. J Endocr Soc 2020; 4:bvaa098.](#)
11. [Cohen P, Rogol AD, Deal CL, 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; 93:4210.](#)
12. [Alexandrou E, Cabrera-Salcedo C, Labilloy G, et al. Algorithm-Driven Electronic Health Record Notification Enhances the Detection of Turner Syndrome. J Pediatr 2020; 216:227.](#)
13. [Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents. Arch Dis Child 1970; 45:755.](#)
14. [Dauber A. Genetic Testing for the Child With Short Stature-Has the Time Come To Change Our Diagnostic Paradigm? J Clin Endocrinol Metab 2019; 104:2766.](#)
15. [Freire BL, Homma TK, Funari MFA, et al. Multigene Sequencing Analysis of Children Born Small for Gestational Age With Isolated Short Stature. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104:2023.](#)
16. [van der Kaay DCM, Roctus A, Binder G, et al. Comprehensive genetic testing approaches as the basis for personalized management of growth disturbances: current status and perspectives. Endocr Connect 2022; 11.](#)
17. [Perchard R, Murray PG, Clayton PE. Approach to the Patient With Short Stature: Genetic Testing. J Clin Endocrinol Metab 2023; 108:1007.](#)
18. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, Stanford University Press, Stanford 1976.
19. Tanner JM, Healy MJR, Goldstein H, Cameron N.. Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW3 Method), 3rd Ed, WB Saunders, London 2001.

20. [Pinchi V, De Luca F, Ricciardi F, et al. Skeletal age estimation for forensic purposes: A comparison of GP, TW2 and TW3 methods on an Italian sample. Forensic Sci Int 2014; 238:83.](#)
21. [Creo AL, Schwenk WF 2nd. Bone Age: A Handy Tool for Pediatric Providers. Pediatrics 2017; 140.](#)
22. [Malina RM. Skeletal age and age verification in youth sport. Sports Med 2011; 41:925.](#)
23. [BAYLEY N, PINNEAU SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. J Pediatr 1952; 40:423.](#)
24. [Bertaina C, Stasiowska B, Benso A, Vannelli S. Is TW3 height prediction more accurate than TW2? Preliminary data. Horm Res 2007; 67:220.](#)
25. [Gilli G, Hoppe W, Benso L. TW3 method for prediction of adult height in children with congenital renal diseases. Medimond: Proceedings of the 12th International Congress of Endocrinology, Lisbon, 2004; p. 1419-23.](#)
26. [Roemmich JN, Blizzard RM, Peddada CB, et al. Longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. IV: Predictions of adult height by the Bayley-Pinneau, Roche-Wainer-Thissen, and Tanner-Whitehouse methods compared. Am J Hum Biol 1997; 9:371.](#)
27. [Topor LS, Feldman HA, Bauchner H, Cohen LE. Variation in methods of predicting adult height for children with idiopathic short stature. Pediatrics 2010; 126:938.](#)
28. [Thodberg HH. Clinical review: An automated method for determination of bone age. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:2239.](#)
29. [Rachmiel M, Naugolni L, Mazor-Aronovitch K, et al. Bone Age Assessments by Quantitative Ultrasound \(SonicBone\) and Hand X-ray Based Methods are Comparable. Isr Med Assoc J 2017; 19:533.](#)
30. [Gkourogianni A, Andrew M, Tyzinski L, et al. Clinical Characterization of Patients With Autosomal Dominant Short Stature due to Aggrecan Mutations. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102:460.](#)
31. [Waxmonsky JG, Pelham WE 3rd, Baweja R, et al. Predictors of Changes in Height, Weight, and Body Mass Index After Initiation of Central Nervous System Stimulants in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. J Pediatr 2022; 241:115.](#)
32. [Hawkes CP, Mostoufi-Moab S, McCormack SE, et al. Sitting Height to Standing Height Ratio Reference Charts for Children in the United States. J Pediatr 2020; 226:221.](#)
33. [Sisley S, Trujillo MV, Khoury J, Backeljauw P. Low incidence of pathology detection and high cost of screening in the evaluation of asymptomatic short children. J Pediatr 2013; 163:1045.](#)
34. [Kärkinen J, Miettinen PJ, Raivio T, Hero M. Etiology of severe short stature below -3 CBS in a screened Finnish population. Eur J Endocrinol 2020; 183:481.](#)
35. [Mintz CS, Seaver LH, Irons M, et al. Focused Revision: ACMG practice resource: Genetic evaluation of short stature. Genet Med 2021; 23:813.](#)
36. [Wit JM, Kamp GA, Oostdijk W, on behalf of the Dutch Working Group on Triage and Diagnosis of Growth Disorders in Children. Towards a Rational and Efficient Diagnostic Approach in Children Referred for Growth Failure to the General Paediatrician. Horm Res Paediatr 2019; 91:223.](#)
37. [Argente J, Tatton-Brown K, Lehwalder D, Pfäffle R. Genetics of Growth Disorders-Which Patients Require Genetic Testing? Front Endocrinol \(Lausanne\) 2019; 10:602.](#)
38. [Dauber A, Rosenfeld RG, Hirschhorn JN. Genetic evaluation of short stature. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99:3080.](#)

ПРИЧИНИ НИЗЬКОРОСЛОСТІ

Causes of short stature. Erick J Richmond Padilla, MD, Alan D Rogol, MD, PhD.
https://www.uptodate.com/contents/causes-of-short-stature?search=short+stature&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2

ВСТУП

Низький зріст — це термін, який застосовують щодо дитини, зріст якої на 2 СВ або більше нижчий від середнього для дітей цієї статі та хронологічного віку (та в ідеалі тієї самої расово-етнічної групи). Це відповідає зросту нижче 2,3 ПЦ. Низький зріст може бути, як варіантом нормального росту, так і викликаним захворюванням.

Найпоширенішими причинами низького зросту після першого або двох років життя є сімейний (генетичний) низький зріст і затримка (конституційна) росту, які є нормальними, непатологічними варіантами зміни росту. Метою обстеження дитини з низьким зростом є виявлення підгрупи дітей із патологічними причинами (синдромом Тернера, ЗЗК чи іншими основними системними захворюваннями або дефіцитом ГР). Діагностика також оцінює вираженість низького зросту та ймовірну траєкторію росту, щоб полегшити рішення щодо втручання, якщо це необхідно.

БІОЛОГІЯ ЛІНІЙНОГО РОСТУ

Нові дані показують, що нормальні та патологічні варіації лінійного росту залежать від балансу між проліферацією та старінням хондроцитів на пластині росту. Цей процес врегульований багатьма системами, зокрема:

- **Ендокринні механізми.** ГР, ІФР-1, андрогени та гормони щитовидної залози стимулюють хондрогенез, тоді як глюкокортикоїди пригнічують хондрогенез. Естрогени сприяють лінійному росту, стимулюючи секрецію гормону росту та ІФР-1, але також прискорюють старіння хондроцитів, що призводить до злиття пластинок росту та припинення лінійного росту. [1]

- **Прозапальні цитокіни.** Деякі цитокіни негативно регулюють функцію пластини росту. Вони підвищуються при хронічних запальних захворюваннях, при яких вони уповільнюють лінійний ріст, а також уповільнюють старіння ростової пластини, що дозволяє наздоганяти зростання після зникнення ефекту цитокінів. [2,3]

- **Паракринні механізми,** зокрема фактори росту фібробластів, кісткові морфогенетичні білки, білок, пов'язаний з паратиреоїдним гормоном, та інші. [4]

- **Позаклітинний матрикс** хряща охоплює колагени, протеоглікани та інші білки.

● Внутрішньоклітинні шляхи – фактори транскрипції хондроцитів, включаючи [SHOX](#), кілька генів *SOX* і сигнальний шлях MAPK. (Див. [«Варіанти гена SHOX»](#) нижче.)

Цей загальний вплив на пластину росту і пояснює варіації лінійного росту, які клінічно спостерігаються в нормі та у випадку різних захворювань, включаючи нормальний ріст, стрибок росту в пубертатний період, варіації зросту в нормі та «ідіопатичний» низький зріст через поліморфізм тих чи інших генів (див. [«Нормальні варіанти росту»](#) нижче), а також затримку росту через недоїдання, запальні захворювання або вплив глюкокортикоїдів (див. [«Патологічні причини низького зросту»](#) нижче), а також серйозне порушення росту, що спостерігають при різноманітних скелетних дисплазіях (див. [«Скелетні дисплазії: специфічні розлади»](#)). У деяких випадках варіанти втрати функції в гені пов'язані з низьким зростом, у той же час, як варіанти посилення функції в тому ж гені асоціюються з високим зростом [5-7].

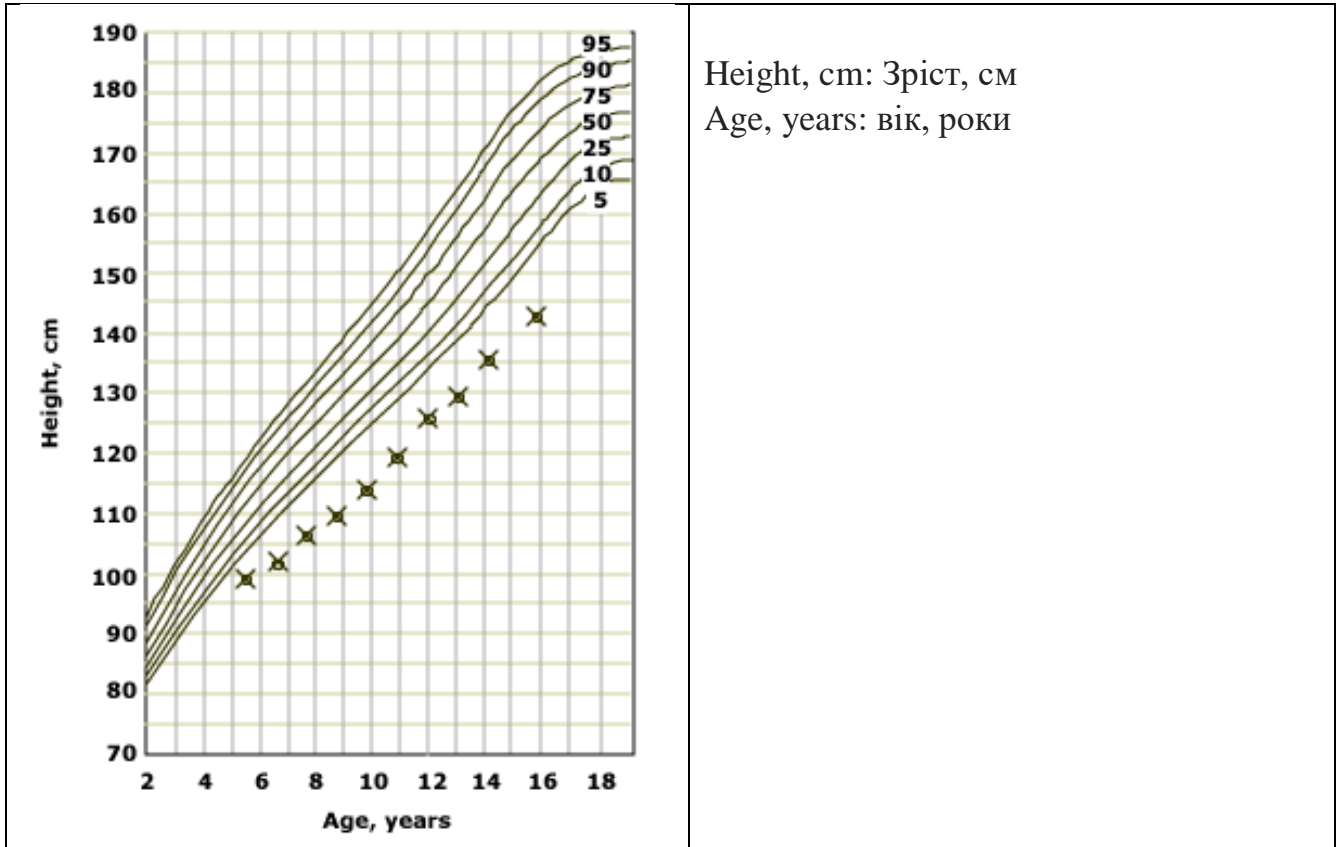
ВАРІАНТИ РОСТУ В НОРМІ

Діти низького зросту з нормальною ШР, зазвичай, мають варіант росту норми (непатологічна причина низького зросту), класифікований, як сімейний низький зріст, КЗРСД або ІН. Варіанти росту норми представляють переважну більшість дітей з низьким зростом.

Сімейний низький зріст. Сімейний або генетичний низький зріст найчастіше є варіантом норми (рис. 7). Генетичний потенціал зросту дитини можна оцінити шляхом розрахунку середнього зросту батьків, який базують на зрості обох біологічних батьків і скоригований на стать дитини (див. [«Діагностичний підхід до дітей і підлітків з низьким зростом»](#)). Особи з низьким зростом у родині, зазвичай, мають низьконормальну ШР протягом усього життя. Загалом нормальна ШР відрізняє цих дітей від дітей із патологічними причинами низького зросту. Їхній КВ відповідає їхньому хронологічному віку, що допомагає відрізнити їх від дітей із КЗРСД (Додаток 1 - таблиця 2). (Див. [«Конституційну затримку росту та статевого дозрівання»](#) нижче.)

Рисунок 7. Зростання при сімейному (генетичному) низькому зрості

Крива росту хлопця із сімейним низьким зростом. Швидкість росту є нормальною, починаючи з п'ятирічного віку, причому зріст нижчий, але паралельний третьому ПЦ.

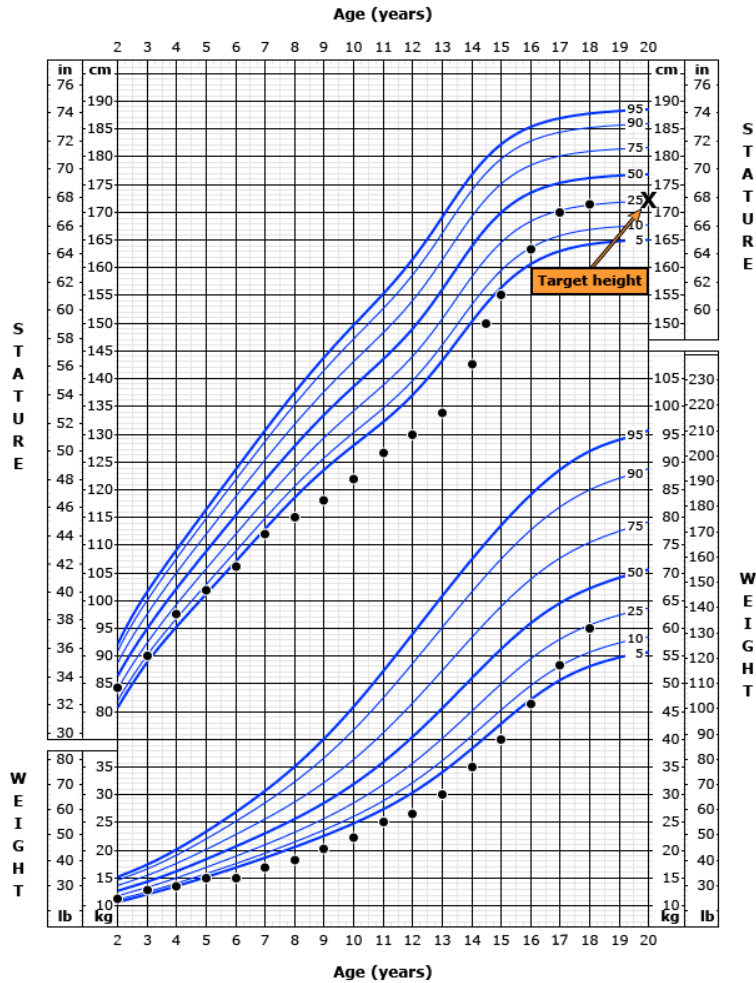


Конституційна затримка росту та статевого дозрівання (КЗРСД) (іноді має назву конституційного низького зросту для дітей препубертатного віку) призводить до низького зросту в дитинстві, але відносно нормального росту у дорослому віці. Діти з КЗРСД, зазвичай, нормального зросту при народженні. Однак, уповільнення росту починається у віці від трьох до шести місяців, що є аналогічним тому, що спостерігають у більшості нормально зростаючих дітей цієї вікової групи, але має тенденцію бути більш серйозним і тривалим.

До трьох-чотирьох років діти з КЗРСД, зазвичай, ростуть із низькою нормою (до прикладу, приблизно 4–5 см/рік у дівчаток у підлітковому віці та 3,5–4,5 см/рік у хлопців у підлітковому віці). Результатом є крива зростання, яка сталоархів низька, але паралельна третьому ПЦ зросту. На додаток до низької швидкості росту в підлітковому віці, вони, як правило, мають затримку статевого дозрівання. Це призводить до помітної невідповідності зросту в ранньому підлітковому віці порівняно з їхніми однолітками, але супроводжується наздоганяючим зростанням, коли у них розпочинається статеве дозрівання (рис. 8).

Рисунок 8. Конституційна затримка росту і статевого дозрівання

Типова крива росту у хлопців з КЗРСД. Швидкість росту повільна з середини дитинства до пізнього дитинства. Стрибок статевого дозрівання затриманий, і швидкість статевого дозрівання може бути децю зниженою порівняно з дітьми, які нормально ростуть. Однак, препубертатний ріст також триває довше, ніж зазвичай, в результаті чого зріст дорослої людини знаходиться в межах норми. Прогнозований зріст (цільовий зріст) для цієї дитини також був у межах нормального дорослого діапазону після поправки на його затриманий КВ



Stature: зріст; Weight: маса тіла; Target height: цільовий зріст; Age (years): вік (роки)

Характерною ознакою КЗРСД є затримка скелетного віку; він більш тісно пов'язаний із віком зростання (віком, у якому зріст буде середнім), ніж хронологічним віком (Додаток 1, Таблиця 2). Для таких дітей та підлітків дані щодо зросту слід інтерпретувати відповідно до КВ, а не хронологічного віку, щоб точно відобразити потенційний зріст. Оскільки КВ уповільнений, ріст зазвичай триває довше, ніж зазвичай, що часто призводить до того, що статура дорослої людини знаходиться в межах норми. У багатьох випадках у сімейному анамнезі є затримка росту та статевого дозрівання в одного або обох батьків (іноді описують як «пізній

розквіт»). Важкий КЗРСД може бути важко диференціювати від дефіциту ГР, тому може знадобитися стимуляційне тестування із стимуляторами секреції ГР. (Див. [«Діагностика дефіциту гормону росту у дітей»](#) .)

Ідіопатичний низький зріст — практичне визначення ІН — це зріст нижче 2 стандартних відхилень (СВ) від середнього віку за відсутності будь-якого ендокринного, метаболічного чи іншого діагнозу. Ці діти мають ШР в межах норми (часто на нижній межі) та відсутність біохімічних чи інших доказів конкретного стану, що затримує ріст та передбачає результати ендокринних скринінгових тестів, у тому числі рівень гормону росту в межах норми.

Загальногеномні дослідження показують, що більшість варіацій у зрості дорослої людини обумовлені кількома сотнями генетичних варіацій, кожна з яких має невеликий вплив. [8] Однак, у невеликої частини населення низький зріст спричинений специфічними генетичними варіаціями з більшим впливом. До прикладу, нові дані свідчать про те, що варіанти гена [SHOX](#) (short stature homeobox) відповідають за 1-4 % осіб, які інакше були б класифіковані як такі, що мають ІН (див. [«Варіанти гена SHOX»](#) нижче).

У дослідженні за участю 565 осіб із незрозумілим низьким зростом секвенування повного екзона було виконано у 200 суб'єктів і виявило генетичну причину у 21 % випадків синдрому та в 14 % тих, хто мав ізольований низький зріст [9]. На додаток до цих генетичних факторів, що сприяють ІН, виявляють, що **епігенетичні** зміни можуть відігравати певну роль у деяких дітей з ІН. В одному дослідженні ІН було пов'язано з підвищеним метилюванням двох промоторних ділянок гена (ІФР-1); Передбачають, що ці епігенетичні зміни зменшують чутливість людини до ГР. [10] (Див. [«Синдроми нечутливості до гормону росту», розділ «Дефекти синтезу ІФР-1»](#) .)

Терапія ГР схвалена в Сполучених Штатах для дітей з ІН, яку визначають для цієї мети більш суворим порогом для зростання (нижче -2,25 СВ середнього значення, а прогнозований зріст у дорослої людини становить <63 дюймів [160 см] для чоловіків і <59 дюймів [150 см] для жінок). Показання та ефективність лікування детально обговорюються окремо. (Див. «Лікування гормоном росту ідіопатичного низького зросту».)

ІН - це діагноз виключення. ПЦ росту дитини нижче діапазону, прогнозованого за середнім ростом батьків та КВ не затриманий, але немає жодних доказів основного генетичного, системного чи ендокринного захворювання. [11] За визначенням, ці пацієнти не мають дефіциту ГР. Тим не менш, у багатьох випадках діагноз можна поставити на основі клінічної картини, і формальне тестування на дефіцит ГР не потрібне. Якщо проводиться тест на стимуляцію ГР, діти з ІН не відповідають критеріям дефіциту ГР. (Див. [«Діагностика дефіциту гормону росту у дітей», розділ «Тести на стимуляцію гормону росту»](#) .)

Хоча ІН може бути варіантом нормального росту, пацієнти з такою схемою росту вимагають моніторингу на предмет можливості нерозпізаного основного захворювання. (Див. [«Інші причини низького зросту, які можуть бути патологічними»](#) нижче.)

Тривають суперечки щодо номенклатури ІН. Тут ми використовуємо цей термін для позначення несімейних випадків (тобто тих, у яких немає випадків сімейного низького росту). Інші вважають сімейний низький зріст і КЗРСД підкатегоріями ІН [11,12].

Немовлята, маленькі для гестаційного віку з наздоганяючим ростом.

Більшість немовлят, народжених малими для гестаційного віку (ІН), досягають до двох років наздоганяючих темпів зростання, достатніх для того, щоб бути в межах нормального діапазону росту (довжина тіла вище -2 СВ, тобто >2,3 ПЦ). (Див. [«Обмеження розвитку плода \(ЗРП\) і новонароджені, малі для гестаційного віку \(SGA\)»](#).)

Приблизно 10 % немовлят малих для гестаційного віку (МГВ), особливо тих, хто народився з більш вираженими симптомами, не досягають наздоганяючого зростання, щоб досягти нормального діапазону зросту до дворічного віку. Можна вважати, що ця група немовлят МГВ має патологічний характер росту, тому вони обговорюються далі в цьому огляді теми. (Див. [«Інші причини низького зросту, які можуть бути патологічними»](#).)

ПАТОЛОГІЧНІ ПРИЧИНИ НИЗЬКОГО ЗРОСТУ

Основною ознакою більшості патологічних причин низького зросту є низька швидкість росту.

Системні порушення або процеси з вторинним впливом на ріст.

Майже будь-яке серйозне захворювання може спричинити затримку росту (Додаток 1, Таблиця 1). Аномалії росту та дозрівання, які виникають у дітей із гострими чи хронічними захворюваннями, можуть бути наслідком первинного процесу захворювання через підвищені енергетичні потреби або дефіцит харчування (до прикладу, зниження споживання або порушення всмоктування). На ріст також можуть впливати такі методи лікування, як променева терапія (постійний ефект), глюкокортикоїди, стимулятори, що застосовуються при синдромі дефіциту уваги з гіперактивністю, або хіміотерапія (здебільшого тимчасові ефекти, але можуть мати невеликий постійний ефект, якщо лікування триває). [13-16] Деякі захворювання можуть викликати вторинні дефіцити гормонів, які впливають на ріст.

Хвороби або процеси, які є особливо важливими причинами затримки росту, описані нижче.

Інші розлади, які можуть спричинити затримку росту з втратою ваги, описані в окремому тематичному огляді. (Див. «Оцінка втрати ваги у немовлят старше шести місяців, дітей та підлітків», розділ «Диференціальна діагностика»).

Недоїдання. Недоїдання є найпоширенішою причиною поганого росту в усьому світі. У багатьох випадках недоїдання є ізольованим, спричиненим неадекватним постачанням їжі (до прикладу, через бідність) [17] або самовстановленим обмеженням (до прикладу, через страх ожиріння). [18] У інших випадках недостатнє харчування пов'язане з основним системним захворюванням, яке перешкоджає прийому або засвоєнню їжі або збільшує енергетичні потреби.

Недостатнє харчування призводить до низького зросту із затримкою росту; відмітною ознакою є низьке співвідношення ваги до зросту.

Глюкокортикоїдна терапія.

Оскільки глюкокортикоїди використовуються для лікування різноманітних захворювань, вони є частою причиною затримки росту у дітей. Порушення росту може розвинути з іншими симптомами прийому глюкокортикоїдів або без них, відомим, як синдром Кушинга (див. [«Синдром Кушинга»](#) нижче). Вони пригнічують ріст через кілька різних механізмів, включаючи втручання в секрецію та дію ендогенного ГР, формування кісток, утримання азоту та утворення колагену. [19]. Вплив глюкокортикоїдів на ріст залежить від типу, дози та тривалості впливу. Якщо прийом глюкокортикоїдів припиняють, у дітей, зазвичай спостерігають деяке наздоганяюче зростання.

Порушення росту більш виражене при застосуванні лікарських засобів із більшою тривалістю дії (до прикладу, дексаметазон > преднізон > гідрокортизон). Це найбільш виражено, коли глюкокортикоїди вводяться щодня порівняно зі схемою через день. [19]. Деяке пригнічення лінійного росту відбувається навіть при дозах, які використовуються для фізіологічної заміни (тобто дози преднізону від 3 до 5 мг/м² на добу; приблизно від 0,075 до 0,125 мг/кг на добу), і прогресуюче порушення росту відбувається зі збільшенням доз [20]. До прикладу, у великій серії досліджень у дітей із затримкою росту внаслідок лікування хронічного захворювання системним глюкокортикоїдами середня доза преднізону становила 0,5±0,6 мг/кг на добу. [20] Порушення росту може виникнути навіть при тривалому введенні інгаляційних глюкокортикоїдів у дитинстві, хоча загальний вплив цих лікарських засобів на зріст дорослого є незначним. [21,22] (Див. «Основні побічні ефекти інгаляційних глюкокортикоїдів», розділ «Уповільнення росту» та «Огляд фармакологічного застосування глюкокортикоїдів», розділ «Вибір режиму глюкокортикоїдів».)

Коментар робочої групи: на момент розробки даної КН лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою переднізон зареєстрований в Україні лише

у лікарській формі свічок для ректального застосування. Для лікування може бути застосований преднізолон у відповідних (еквівалентних) дозах.

Тривале лікування системними глюкокортикоїдами може мати стійкий вплив на ріст після припинення терапії. У дослідженні 224 дітей із кістозним фіброзом, які раніше протягом чотирьох років отримували або преднізолон через день, або плацебо, середній зріст після 18 років (у середньому через 6-7 років після припинення терапії) був значно нижчим у хлопців, які отримували високі або низькі дози преднізону (170,5 і 170,7 проти 174,6 см у плацебо; $p = 0,03$) [23]. Цей ефект був найбільш вираженим у хлопців, які почали приймати преднізолон у віці від шести до восьми років. Навпаки, у дівчат, які отримували аналогічне лікування, не було стійкого порушення росту.

Захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

Діти із затримкою росту внаслідок захворювання ШКТ, як правило, мають більший дефіцит ваги, ніж зросту (тобто, вони мають недостатню вагу для зросту), на відміну від дітей з ендокринними розладами, які часто мають надмірну вагу для їхнього зросту (див. нижче).

Приблизно у 30% дітей із хворобою Крона спостерігають зниження швидкості зростання до появи симптомів з ШКТ [24], а приблизно 10% дітей із хворобою Крона мають низький зріст після діагностики хвороби Крона [25,26]. Затримка росту тісно пов'язана із запальним процесом захворювання (опосередкованим прозапальними цитокінами), а також із зменшенням споживання їжі, мальабсорбцією та/або високими дозами глюкокортикоїдів, якщо вони використовуються для лікування. (див. «Затримка росту та затримка статевого дозрівання у дітей із ЗЗК»).

Подібним чином целиакія може виявлятися затримкою росту, особливо у дітей молодшого віку [27]. Обидва ці розлади є важливими пунктами при діагностиці дитини, лінійний ріст якої уповільнився, особливо якщо є симптоми з боку ШКТ та/або повільний набір ваги. (Див. «Епідеміологія, патогенез і клінічні вияви целиакії у дітей».)

Ревматологічні захворювання.

Дитячі ревматологічні захворювання, особливо системний ЮІА, часто пов'язані із затримкою росту.[28] Це може бути наслідком дії прозапальних цитокінів, пов'язаних з активністю захворювання, а також спричинено високими дозами глюкокортикоїдів, які часто використовуються для лікування. [29,30]. Загальними симптомами ЮІА є лихоманка, артралгії, висипання та лімфаденопатія, на додаток до затримки росту.

Хронічна хвороба нирок (ХХН).

Затримку росту спостерігають, принаймні, у однієї третини дітей із ХХН. Основними причинами затримки росту у дітей із ХХН є порушення метаболізму ГР та його головного медіатора ІФР-1. Інші фактори можуть включати метаболічний ацидоз, уремію, погане харчування внаслідок дієтичних обмежень, анорексію внаслідок хронічних захворювань, анемію, дисбаланс кальцію та фосфору, ниркову остеодистрофію або використання високих доз глюкокортикоїдів. Такі пацієнти є кандидатами на терапію ГР до трансплантації нирки, і деякі з цих пацієнтів також можуть отримати користь від терапії ГР росту після трансплантації. (Див. «Затримка росту у дітей із хронічною хворобою нирок: фактори ризику, оцінка та діагностика» та «Затримка росту у дітей із хронічною хворобою нирок: лікування гормоном росту».)

Метаболічний ацидоз сам по собі також може сповільнити ріст, як це характерно для дітей з нирковим тубулярним ацидозом [31]. Лужна терапія може призвести до досягнення та підтримки нормального росту та статури дорослого [31]. (Див. «Етіологія та клінічні вияви ниркового тубулярного ацидозу у немовлят і дітей».)

Рак.

Діти, хворі на рак, можуть погано рости до встановлення діагнозу через неправильне споживання їжі, нудоту, блювання та підвищене споживання калорій. Після встановлення діагнозу анорексія, нудота та блювота, викликані хіміотерапією та променевою терапією, також можуть сприяти порушенню росту. Ці симптоми часто слабшають протягом одного-двох років після початку лікування, і деякі діти потім наздоганяють зростання. [32,33]

Пізню недостатність росту часто зустрічають у дітей, які отримували краніальну роменеву терапію, оскільки це може пошкодити гіпоталамус та спричинити недостатність одного або кількох гормонів гіпофіза, включаючи ГР, гонадотропіни та ТТГ [34-38]. У дітей молодшого віку, особливо дівчаток, променева терапія черепа може спричинити передчасне статеве дозрівання та низький зріст у дорослому віці. Первинний гіпотиреоз також може виникнути, якщо щитовидна залоза опинилася в полі опромінення. Опромінення хребта може призвести до його повільного росту з відносним збереженням нормального росту кінцівок. (Див. «Проблеми з кістками у дітей, хворих на рак», розділ «Зміна епіфізарного росту».)

Захворювання легень.

Муковісцидоз — це переважно легеневе захворювання та захворювання ШКТ. Порушення росту у дітей із цим розладом може бути спричинено декількома механізмами, включаючи неправильне споживання їжі, порушення травлення або мальабсорбцію, хронічну інфекцію та підвищені потреби в енергії (робота

дихання). [39] Ця «природна історія» муковісцидозу, ймовірно, зміниться зі збільшенням використання терапії модулятором трансмембранного регулятора провідності при муковісцидозі (CFTR), який має значні переваги при легневих захворюваннях, а також покращує ріст і харчування [40]. (Див. «Кістозний фіброз: проблеми з харчуванням» і «Кістозний фіброз: огляд лікування захворювань легенів».)

Імунні дефіцити також можуть виявлятися легневими симптомами та/або затримкою росту. (Див. «Бронхоектатична хвороба у дітей: патофізіологія та причини».)

Астма була пов'язана зі зниженою швидкістю зростання, що найбільш виражено при тяжкому перебігу хвороби. Затримка росту у дітей з астмою, зазвичай, пов'язана з лікуванням глюкокортикоїдами, включаючи інгаляційні глюкокортикоїди. (Див. [«Терапія глюкокортикоїдами»](#) вище.)

Захворювання серця.

Затримку росту часто зустрічають у дітей із серйозними захворюваннями серця будь-якої етіології. Вважають, що основними патогенетичними факторами є гіпоксія, анорексія та підвищена базальна потреба в енергії [41]. Іноді затримка росту є ознакою захворювання серця. (Див. «Підозра на захворювання серця у немовлят і дітей: Критерії для направлення».)

Імунологічне захворювання.

Інфекція вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) пов'язана із затримкою росту. Механізми охоплюють анорексію, порушення всмоктування поживних речовин, діарею, важкі інфекції та недостатність однієї або кількох основних систем органів.[42] (Див. «Підіатрична ВІЛ-інфекція: епідеміологія, клінічні вияви та результат», розділ «Синдром виснаження».)

Затримка росту також може виникати при інших імунологічних дефіцитах, таких як загальний варіабельний імунодефіцит або тяжкий комбінований синдром імунодефіциту. Як і у випадку з ВІЛ-інфекцією, ймовірно, задіяно кілька факторів. (Див. «Загальний варіабельний імунодефіцит у дітей» і «Важкий комбінований імунодефіцит (ТКІД): огляд».)

Захворювання обміну речовин.

Затримку росту часто зустрічають у дітей та підлітків із багатьма природженими порушеннями обміну речовин. Серед набутих захворювань обміну речовин найпоширенішим є цукровий діабет 1 типу. У минулому цукровий діабет 1-го типу був однією з причиною низького зросту та затримки росту через дефіцит калорій внаслідок важкої глюкозурії. [43]. Однак, зараз це рідко зустрічають через удосконалення терапії. Діти з діабетом 1 типу мають деяке зниження виробництва або дії ІФР-1 та існує негативна кореляція між відсотком гемоглобіну А1с (як індекс

метаболічного контролю) та зростом дорослого. [44,45] Тим не менш, ріст у дітей із задовільним та хорошим метаболічним контролем та ріст у дорослому віці, зазвичай, знаходяться в межах норми. Іноді у дітей з діабетом та дуже поганим глікемічним контролем розвивається синдром Моріака, який характеризують сповільненням лінійного росту та затримкою статевого дозрівання, гепатомегалією та кушингоїдними рисами. (Див. «Цукровий діабет 1 типу у дітей і підлітків: скринінг і лікування ускладнень і супутніх захворювань», розділ «Знижена швидкість росту».)

Будь-який розлад, пов'язаний з дефіцитом вітаміну D або зниженням дії вітаміну D, може спричинити гіпофосфатемію та рахіт; рахіт характеризують аномальним розвитком епіфізів, викривленням кінцівок та сповільненням росту. Дефіцит вітаміну D за відсутності рахіту, ймовірно, не впливає на лінійний ріст. (Див. «Огляд рахіту у дітей» і «Спадковий гіпофосфатемічний рахіт і пухлинно-індукована остеомалія».)

Ендокринні причини низького зросту.

Первинні ендокринні розлади, що впливають на ріст, зустрічаються рідко, але їх важливо ідентифікувати, оскільки їх можна лікувати (Додаток 1, Таблиця 1). В основному ці розлади характеризуються надмірною вагою відносно росту. Їх слід розглядати у будь-якої дитини з помітно зниженою швидкістю росту, і особливо в тих, хто має інші розлади гіпофіза, пухлини головного мозку, гіпоплазію зорового нерва (також відому як септо-оптична дисплазія), дефекти середньої лінії мозку та обличчя, неонатальну гіпоглікемію, опромінення черепа в анамнезі або сімейну модель дефіциту ГР. [46] Будь-якого пацієнта з аномаліями одного гормону гіпофіза (центральний гіпотиреоз, хвороба Кушинга або дефіцит ГР) слід обстежити на предмет дефіциту інших гормонів гіпофіза.

Гіпотиреоз

Затримка росту є добре відомим наслідком гіпотиреозу в дитинстві і може бути наявною ознакою. КВ затриманий; як наслідок, багато дітей з гіпотиреозом мають достатньо нормальний потенціал росту після виявлення та лікування розладу. Діти, у яких своєчасно діагностували та лікували гіпотиреоз, часто мають хороший наздоганяючий ріст та нормальний зріст у дорослому віці, якщо у них немає інших причин низького зросту. Діагностика повинна включати вимірювання як ТТГ, так і вільного тироксину, щоб дозволити виявити як первинний, так і центральний гіпотиреоз.

Дефіцит гормону росту

- **Природжений** – якщо дефіцит ГР є природженим і важким, діагноз відносно легко підтвердити. У таких дітей спостерігають суттєву постнатальну недостатність росту, затримку КВ та дуже низькі сироваткові концентрації ГР, ІФР-

1 та ІФРЗБ-3, основний, який циркулює, зв'язувальний білок для ІФР-1). [46]. Додатковими ознаками є гіпоглікемія, тривала кон'югована гіпербілірубінемія, гіпоплазія середньої частини обличчя, гіпотонія, високий голос, ожиріння тулуба та мікропеніс у хлопців, особливо якщо також є дефіцит гонадотропінів.

Ступінь післяпологового порушення розвитку може бути різним. Рішення щодо проведення стимуляційного тестування ГР має ґрунтуватися на суворих ауксологічних критеріях. (Див. [«Діагностика дефіциту гормону росту у дітей»](#) .)

У деяких пацієнтів спостерігають дефіцит лише ГР (відомий як «ізольований» дефіцит ГР), який може бути спричинений одним із кількох специфічних генетичних розладів. У інших пацієнтів дефіцит ГР є або пізніше може бути пов'язаний з дефіцитом інших гормонів гіпофіза, включаючи адренкортикотропний гормон (АКТГ), ТТГ, гонадотропіни та/або, рідко, антидіуретичний гормон. Клінічні вияви залежать від типу та тяжкості дефіциту гормонів гіпофіза. Множинні гормональні дефекти гіпофіза можуть бути пов'язані зі структурними аномаліями ЦНС або специфічними генетичними порушеннями. (Див. [«Діагностика дефіциту гормону росту у дітей», розділ «Молекулярна генетика дефіциту гормону росту»](#) .)

- **Набутий** – Причини набутого дефіциту ГР охоплюють внутрішньочерепну пухлину (до прикладу, краніофарингіому), опромінення черепа та травму голови.

Передчасне статеве дозрівання.

Передчасне статеве дозрівання (ПСД) — кілька станів пов'язаних з підвищеною секрецією статевих стероїдів (естрадіолу у дівчаток та тестостерону у хлопчиків), що має два наслідки. Одним з них є ранній статевий розвиток. Інший – прискорене епіфізарне дозрівання, яке спричиняє швидкий ріст у дитинстві, але більш швидкий розвиток КВ. Без втручання, ці спочатку високі діти будуть невисокими дорослими, оскільки раннє закриття епіфізів передчасно зупиняє лінійний ріст.

Розрізняють два види ПСД:

- **Центральне ПСД**, також відоме як гонадотропін-залежне ПСД, відноситься до раннього настання нормального статевого дозрівання. ПСД історично визначалося, як статеве дозрівання у дівчаток у віці до 8 років і у хлопчиків у віці до 9 років; однак дані щодо дівчаток, особливо темношкірих, показують, що вік початку нормального статевого дозрівання молодший. [47-49]. Характерними ознаками центрального ПСД є прискорений ріст і випередження кісткового віку, а також розвиток грудей у дівчат і збільшення яєчок у хлопчиків. [50] Характер секреції гіпофізарних гонадотропінів і гонадних статевих стероїдів нормальний, але ранній. (Див. «Визначення, етіологія та оцінка передчасного

статевого дозрівання», розділ «Причини центрального передчасного статевих дозрівання».)

- Периферичне ПСД, також відоме як гонадотропін-незалежне ПСД, відноситься до ПСД, не опосередкованого активацією гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі. Причини охоплюють захворювання надниркових залоз або статевих залоз, пухлини, що продукують хоріонічний гонадотропін людини, тривалий нелікований гіпотиреоз, синдром Маккуна-Олбрайта, тестотоксикоз та вплив екзогенних статевих стероїдів. Клінічні симптоми подібні до виявів центрального ПСД, за винятком того, що статеве дозрівання може відбуватися у представників іншої статі, до прикладу, андрогенні ефекти у дівчат із природженою гіперплазією надниркових залоз. У хлопців немає збільшення яєчок із периферичним передчасним статевим дозріванням. (Див. «Визначення, етіологія та оцінка передчасного статевих дозрівання», розділ «Причини периферичного передчасного дозрівання».)

Синдром Кушинга.

Синдром Кушинга спричинений надмірним прийомом глюкокортикоїдів, для нього характерно поєднання збільшення маси тіла та затримки росту, що призводить до надмірного співвідношення маси тіла до росту (рис. 9) [51-53].

Ендогенний синдром Кушинга (спричинений надмірним ендогенним продукуванням кортизолу) рідко зустрічають у дітей. Найбільш поширеною причиною є аденома гіпофіза, що секретує АКТГ (хвороба Кушинга). [51,53,54] Синдром також може бути викликаний аденомою надниркових залоз, особливо у дітей молодшого віку. В одній групі дітей з ендогенним синдромом Кушинга сповільнення росту було поширеним явищем (83%), але більшість пацієнтів на момент встановлення діагнозу мали КВ у межах норми. [51].

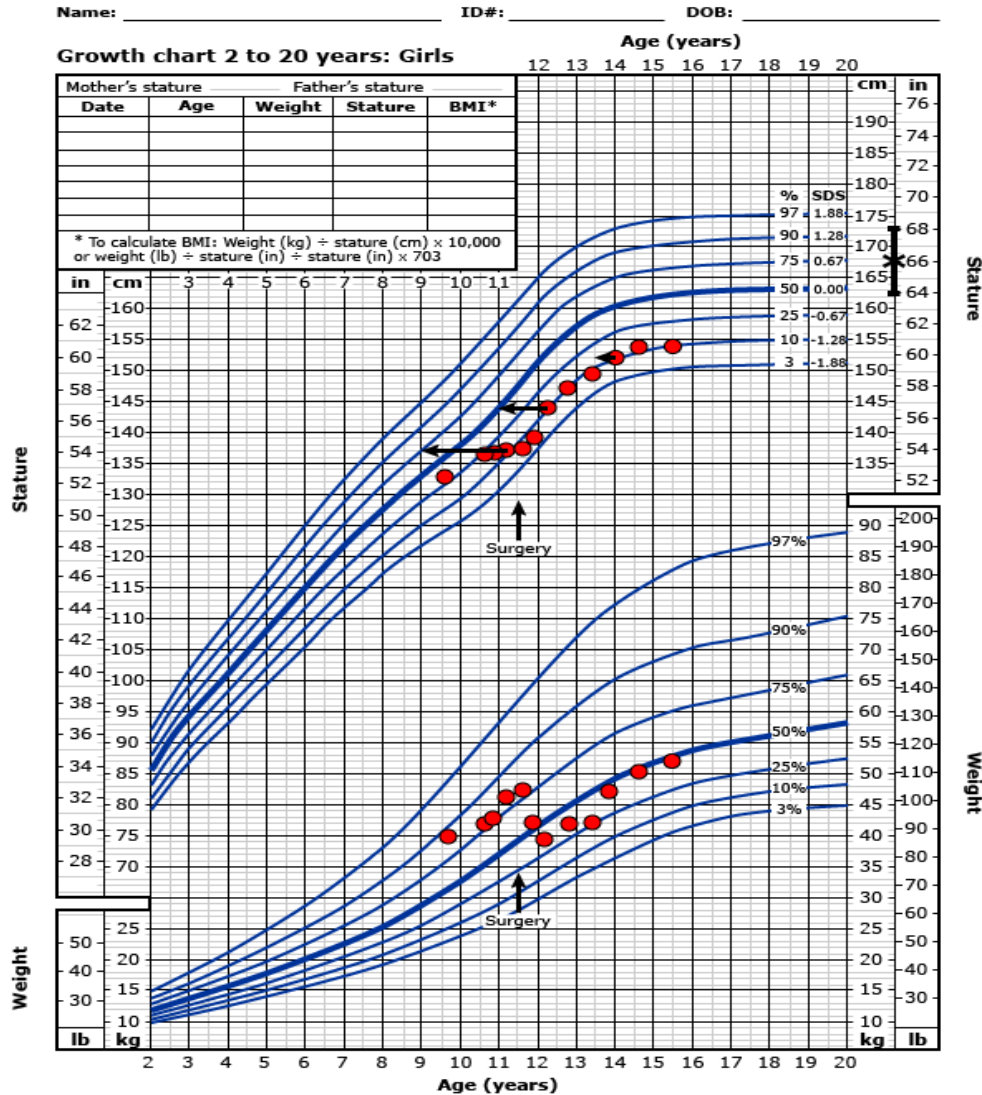
Іншими ключовими клінічними ознаками є центральне ожиріння, надлопаткова жирова тканина («буйволовий горб»), стрії на животі, гірсутизм, акне та нейропсихологічні симптоми. [53] Найкращими тестами для встановлення діагнозу є 24-годинний збір сечі на вільний кортизол (і креатинін) або [дексаметазоновий](#) супресивний тест.

Рисунок 9. Аномальний ріст дитини з хворобою Кушинга

Графік росту дівчинки з діагнозом хвороба Кушинга у віці 11,25 років. Пацієнтка мала низьку швидкість росту з 9,6 років у поєднанні з відстроченим кістковим віком на 2,25 року (стрілка вліво від точки зростання у фактичному віці 11,25 років) і надмірним збільшенням ваги за той самий період часу. У віці 11,5 років була виявлена та видалена трансфеноїдальною операцією аденома гіпофіза, що продукує АКТГ. Згодом у пацієнтки відбулося повне біохімічне відновлення, спочатку з подальшим значним покращенням швидкості зростання та значним зниженням ваги (втрата 16 фунтів за 6 місяців). З прогресуючим статевим дозріванням затримка КВ пацієнтки зменшилася (1,25 року при фактичному віці 12,25 років і 0,5 року при фактичному віці 14 років) у зв'язку з фізіологічним зростанням. Поступове прискорення КВ, ймовірно, було пов'язано з впливом пубертатного естрогену. Дужка в крайньому

правому куті кривої зросту представляє середній діапазон батьківського цільового зросту (± 1 SDS). Як це характерно для пацієнтів із дитячою хворобою Кушинга, не було досягнуто середнього батьківського цільового зросту ^[1].

АКТГ: адренокортикотропний гормон; *ІМТ*: індекс маси тіла; *SDS*: оцінка стандартного відхилення. *Stature*: зріст; *Weight*: маса тіла; *Surgery*: хірургія; *Age (years)*: вік (року); *Mather's stature*: зріст матері; *Father's stature*: зріст батька;



Вимірювання рівня кортизолу в сироватці крові не є надійним скринінговим тестом, якщо тільки не проводиться пізно ввечері. (Див. «Епідеміологія та клінічні вияви синдрому Кушинга» та «Встановлення діагнозу синдрому Кушинга».)

Екзогенні джерела глюкокортикоїдів (до прикладу, через терапію глюкокортикоїдами при астмі або ЗЗК) є набагато більш поширеною причиною синдрому Кушинга. (Див. [«Терапія глюкокортикоїдами»](#) вище.)

Псевдогіпопаратиреоз

Псевдогіпопаратиреоз типу 1 характеризують фізикальними ознаками, які можуть включати брахідактилію, низький зріст, кремезну статуру, ожиріння з раннім початком, ектопічні осифікації та, іноді, порушення розвитку нервової системи, а також резистентність до паратгормону. (Див. «Етіологія гіпокальціємії у немовлят і дітей», розділ «Тип 1 РНР».)

Генетичні захворювання з первинним впливом на ріст

Кілька генетичних захворювань мають помітний вплив на ріст. Іноді вони виявляються низьким зростом, як початковим клінічним симптомом. Багато інших генетичних захворювань, таких як синдром Дауна, охоплюють низький зріст, але не перераховані тут, оскільки зріст не є основною ідентифікаційною характеристикою.

- **Синдром Тернера**

Синдром Тернера є важливою проблемою для дівчаток із низьким зростом, особливо із затримкою росту, оскільки низький зріст може бути основною ознакою синдрому; інші фізичні аномалії різно виражені (Додаток 2, [Таблиця 3](#)). Практично усі дівчата з синдромом Тернера мають низький зріст, причому середній зріст дорослої людини приблизно на 20 см нижчий, ніж передбачений середнім зростом батьків. Крім того, у пацієнтів з синдромом Тернера, зазвичай, відсутнє або дуже затримане статеве дозрівання, а також вони можуть мати квадратну «щитовидну» грудну клітку, перетинчасту шию, cubitus valgus (збільшений кут носіння руки), genu valgum (коліна нахилені всередину), укорочену четверту п'ясткову кістку та деформацію Маделунга передпліччя ([Рентгенограма 1](#) та [Фото 1](#)). Деформація Маделунга — це порушення росту дистального променевого епіфіза, що призводить до нахилу дистальної поверхні променевого суглоба променевої та ліктьової кісток, променевої трансмісії кисті та зап'ястка, а також дорсально виступаючого дистального відділу ліктьової кістки та болю в зап'ясті; цей стан іноді називають «штиковим зап'ястям».

Вчасна діагностика синдрому Тернера важлива через пов'язані з ним серцево-судинні, ниркові та ендокринні порушення, які можуть вимагати лікування, включаючи терапію ГР. (Див. [«Клінічні вияви та діагностика синдрому Тернера»](#).)

- **Варіанти гена SHOX**

Варіанти [гена, що містить SHOX](#) (s hort stature **h**o meobo **x**), у X-хромосомі викликають синдром, основним виявом якого є низький зріст, який має тенденцію бути більш серйозним у дівчат ([MIM №300582](#)). Окрім низького зросту, люди з цим варіантом, як правило, мають коротші передпліччя та гомілки (зі зменшенням розміру рук і довжини ніг порівняно з тулубом), деформацію Маделунга передпліччя (вогнищева дисплазія дистального променевого фізису)

(Рентгенограма 1 та [фото1](#)), Cubitus valgus (передпліччя відхилене від тіла більше, ніж зазвичай, коли рука повністю розігнута), високе аркоподібне піднебіння та м'язова форма гіпертрофії (що відображають, як низький, кремезний зовнішній вигляд), порівняно з тими, хто має ІН, але без варіанту *SHOX*. [55] Ці аномалії скелета подібні до тих, що спостерігаються у багатьох пацієнтів із синдромом Тернера. (Див. «Аномалії статевих хромосом», розділ «Делеції Хр22 *SHOX*».)

Варіанти *SHOX* присутні приблизно у 1-4 % пацієнтів, які інакше були б класифіковані як такі, що мають ІН. [55-57]. Ген *SHOX* міститься в псевдоаутосомному регіоні як X, так і Y-хромосом і відповідає за низький зріст та деформації скелета, пов'язані з синдромом Тернера, дисхондростеозом Лері-Вейля та мезомелічною дисплазією Лангера. [56,58-61] (див. «Скелетні дисплазії: специфічні розлади», розділ про «Дисхондростеоз Лері-Вейля»)

Лікування ГР є ефективним для збільшення лінійного росту у пацієнтів з ізольованим дефіцитом *SHOX*. [62-64] (Див. «Лікування гормоном росту ідіопатичного низького зросту».)

- **Синдром Прадера-Віллі**

Синдром Прадера-Віллі (*MIM #176270*) є найпоширенішою синдромальною формою ожиріння. Ожиріння та гіперфагія, зазвичай, розвиваються в ранньому дитинстві та можуть бути важкими. Іншими поширеними клінічними характеристиками є гіпотонія та проблеми з годуванням у дитинстві, затримка розвитку та гіпогонадізм. Низький зріст є поширеним явищем, але може не розвинути до пізнього дитинства, поки дитина не зазнає ростового стрибка статевого статевого дозрівання. Лікування ГР збільшує лінійний ріст і покращує будову тіла. (Див. «Синдром Прадера-Віллі: лікування».)

- **Синдром Нунан**

Синдром Нунан (*MIM #163950*) є відносно поширеним аутосомно-домінантним розладом, який пов'язаний із низьким зростом і природженою вадою серця, найчастіше стенозом легеневої артерії. Він клінічно та генетично гетерогенний і може виявлятися в будь-якому віці. Найбільш послідовними клінічними ознаками є широко розставлені очі (гіпертелоризм) і низько посажені вуха (>80 %), низький зріст (>70 %) і легеневий стеноз (приблизно 50%). [65]

Діти з синдромом Нунана можуть мати низький зріст, шум, що вказує на природжену ваду серця, або затримку мовлення чи моторики. Низький зріст, пов'язаний із синдромом Нунана, можна ефективно лікувати ГР. Цей розлад детально розглядають в окремому тематичному огляді. (Див. [«Синдром Нунан»](#))

- **Синдром Рассела-Сільвера**

Синдром Рассела-Сільвера ([MIM № 180860](#)) характеризують серйозним внутрішньоутробним порушенням розвитку та постнатальною затримкою росту з

чолом, що видається вперед, трикутним обличчям, опущеними кутами рота та асиметрією тіла (гемігіпертрофією) [66,67]. З віком риси обличчя стають менш помітними. Більшість немовлят мають труднощі з годуванням, легку затримку розвитку, яку спостерігають приблизно у однієї третини новонароджених та порушенням дихання уві сні. [68-70]. Приблизно у 60 % осіб синдром пов'язаний з епігенетичними змінами, що охоплюють або гіпометилування контрольної ділянки імпринтингу, яка регулює експресію гена інсуліноподібного фактора росту 2 ([IGF2](#)), або інших на хромосомі 11p15.5. *IФР-2* має важливий вплив на ріст, особливо під час внутрішньоутробного розвитку. Приблизно 10% випадків викликані однобатьківською дисомією хромосоми 7 у матері. [71] Відповідно, одне дослідження описує серйозне пре- та постнатальне обмеження росту у чотирьох членів однієї родини з клінічними ознаками синдрому Сільвера-Рассела через успадкований від батька варіант *IФР-2*. [72].

Деякі звіти свідчать про помірну ефективність лікування ГР осіб із синдромом Рассела-Сільвера. [73-77] У одному дослідженні середній зріст дорослої людини становив -1,3 СВ, коли ГР призначався в молодому віці [73], порівняно з дорослим зростом від -4,2 до -2,9 СВ у нелікованих суб'єктів з цим розладом. [73,77,78] У окремому дослідженні середній зріст у дорослих осіб, які отримували ГР, становив -2,17 СВ, незважаючи на середній загальний приріст у 1,3 СВ. [79] Слід зазначити, що особи з дефектом гіпометилування, як правило, мають невідповідно високі рівні *IФР-1* та *IФРВР-3*, що свідчить про знижену чутливість до *IФР-1* [68,80].

• Скелетні дисплазії/аномалії ростової пластини

Скелетні дисплазії, пов'язані з низьким зростом, викликані спадковими дефектами розвитку хряща/кісток і часто пов'язані з непропорційним низьким зростом (з непропорційно короткими кінцівками для тулуба або навпаки). Деякі з'являються внутрішньоутробно і виявляються на пренатальному УЗД, тоді як інші з'являються в дитинстві з низьким зростом. Ці порушення слід запідозрити у дитини з низьким зростом і деформацією кісток, повторними переломами або аномальними результатами на рентгенограмах (до прикладу, енхондроми, викривлення або вкорочення довгих кісток, дефекти хребців або аномалії ребер).

Існують різноманітні скелетні дисплазії з дуже різними фенотипами, включаючи ахондроплазію, гіпохондроплазію, спондилоепіфізарну дисплазію, остеопетроз та недосконалий остеогенез. У одному дослідженні ледь помітні скелетні дисплазії були виявлені у 18,5% пацієнтів, яких раніше називали ІН або народилися МГВ. [81] Найпоширенішими формами були дисхондростеоз (через варіанти [SHOX](#) у 61,5 % тих, хто проходив генетичне тестування) та гіпохондроплазія (через варіанти *FGFR3* [рецептор фактора росту фібробластів 3] у 25 % тих осіб, які проходили генетичне тестування). Ці розлади були особливо поширені серед тих, чії батьки також дуже низького зросту. (Див. «Скелетні

дисплазії: специфічні розлади» та «Скелетні дисплазії: підхід до оцінки» та «Ахондроплазія».)

Багато генів беруть участь у розвитку ростової пластини, включаючи [SHOX](#) (як обговорювалося вище), [FGFR3](#), [ACAN](#), [NPR2](#), [IHH](#) і [FBN1](#) і [PTPN11](#). Варіанти в цих генах були пов'язані з різними ступенями низького зросту з/без інших легких ознак, таких як дещо непропорційний ріст і неспецифічні аномалії скелета (до прикладу, брахідактилія, короткий великий палець або гіпоплазія середньої частини обличчя). [82,83]

- Аутосомно-домінантні варіанти [FGFR3](#) викликають ахондроплазію та пов'язані з нею синдроми хондродисплазії, включаючи гіпохондроплазію та танатофорну дисплазію. [84] (Див. «Скелетні дисплазії: специфічні розлади», розділ «Ахондроплазія та гіпохондроплазія».)

- [ACAN](#) кодує протеоглікан, присутній у позаклітинному матриксі; він має первинну структуру та функціональну роль у хрящі пластинки росту. Варіанти [ACAN](#) призводять до широкого фенотипового спектру аутосомно-домінантного легкого та пропорційно низького зросту з переважанням КВ (середній зріст дорослої людини - 3,0 СВ), що часто асоціюють з раннім початком остеоартриту та захворюванням міжхребцевих дисків. [83]

- Гомозиготні дефекти [NPR2](#) спричиняють важку скелетну дисплазію, для якої притаманні значна низькорослість, аномалії фаланг та п'ястково-фалангових суглобів, а також укорочення та викривлення кінцівок. Гетерозиготні варіанти [NPR2](#) були описані у дітей з ІН. [85,86]

- Повідомляють, що варіанти ІН викликають брахідактилію типу А1 та акрокапітофеморальну дисплазію. [87]

- Варіанти [FBN1](#) зареєстровані у пацієнтів із синдромами акромелічної дисплазії, які охоплюють виражений низький зріст, короткі руки та стопи та потовщення шкіри. [88]

І навпаки, інші мутації в генах [NPR2](#) або [FBN1](#) пов'язані з високим зростом (тип епіфізарної хондродисплазії Міура та синдром Марфана відповідно). (Див. «Дитина високого зросту та/або аномально швидкого росту», розділ «Біологія лінійного росту».)

Інші причини низького зросту, які можуть бути патологічними

● Ідіопатична низькорослість (ІН)

Деякі люди з очевидним ІН можуть мати патологічні розлади, які не діагностуються під час стандартного обстеження. Якщо низький зріст серйозний, таким пацієнтам необхідне детальне обстеження та постійний моніторинг на предмет можливого субклінічного основного системного захворювання. Оскільки генетичне тестування стає більш доступним і економічно ефективним, воно все частіше використовуватиметься для виявлення генетичних причин низького зросту у значної

частини цих дітей. Деякі з цих дітей також можуть бути кандидатами на терапію ГР. (Див. «Ідіопатичний низький зріст» вище та «Діагностичний підхід до дітей та підлітків з низьким зростом», розділ «Лабораторні та візуалізаційні дослідження» та «Лікування ідіопатичного низького зросту гормоном росту».)

● **Малий для гестаційного віку (МГВ)**

Приблизно 10 % немовлят, народжених з малим зростом, не можуть надолужити зростання, достатнє для того, щоб ріст у два роки був в межах норми. Такий тип росту більш вірогідний у тих, хто має важку МГВ, і його можна вважати патологічним, хоча механізми, що лежать в основі, неясні та, ймовірно, відрізняються. Аналіз мультигенного секвенування дітей з МГВ та ізольованим низьким зростом може виявити патогенний або ймовірно патогенний генетичний варіант у 15 % пацієнтів. [89] Дітям із постійним низьким зростом у віці від двох до чотирьох років може бути корисна терапія ГР. (Див. «Лікування гормоном росту дітей, народжених маленькими для гестаційного віку».)

РЕЗЮМЕ

● **Визначення.** Низький зріст визначають як зріст, який на 2 СВ або більше нижчий за середній зріст для дітей цієї статі та хронологічного віку в даній популяції. Це означає зріст нижче 2,3 ПЦ. (Див. [«Вступ»](#) вище.)

● **Варіанти росту в межах норми.** Двома найпоширенішими причинами низького зросту є сімейний (генетичний) низький зріст і КЗРСД які є нормальними варіантами росту. Ці моделі росту часто можна відрізнити одна від одної, але деякі діти мають ознаки обох (Додаток 1, [Таблиця 2](#)). Іншим варіантом є ІН, що характеризують нормальною або близькою до норми ШР та відсутністю ознак певного захворювання, що затримує ріст. (Див. [«Нормальні варіанти росту»](#) вище.)

● **Патологічні причини низького зросту.** Патологічні причини низького зросту (Додаток 1, [Таблиця 1](#)):

● **Системні розлади.** Майже будь-яке серйозне системне захворювання може спричинити затримку росту. Системні розлади або процеси, які можуть супроводжуватися затримкою росту та/або затримкою статевого дозрівання, охоплюють недостатнє харчування, терапію глюкокортикоїдами, захворювання ШКТ (особливо хвороба Крона та целиакія) та захворювання нирок. (Див. [«Системні порушення або процеси з вторинним впливом на ріст»](#) вище.)

● **Ендокринні причини низького зросту.** Ендокринні причини низького зросту охоплюють гіпотиреоз, дефіцит ГР, передчасне статеве дозрівання, синдром Кушинга та псевдогіпопаратиреоз типу 1. (Див. [«Ендокринні причини низького зросту»](#) вище.)

● **Генетичні причини низького зросту.** З низьким зростом пов'язані різноманітні генетичні синдроми та природжені вади розвитку, включаючи синдроми Тернера, Прадера-Віллі, Нунана, Сільвера-Рассела та Дауна, а також варіанти гена [SHOX](#). Синдром Тернера особливо важливий, оскільки низький зріст

та/або відсутність пубертатного дозрівання можуть бути характерними ознаками, з іншими характерними клінічними ознаками або без них (Додаток 2, [Таблиця 3](#)). (Див. [«Синдром Тернера»](#) вище та [«Генетичні захворювання з первинним впливом на ріст»](#) вище.) Скелетні дисплазії/аномалії пластинок росту часто пов'язані з непропорційно малим зростом, включаючи ахондроплазію, гіпохондроплазію, спондилодисплазію, остеопетроз і недосконалий остеогенез. (Див. [«Скелетні дисплазії/аномалії пластинок росту»](#) вище)

Використана література

1. Nilsson O, Weise M, Landman EB, et al. Evidence that estrogen hastens epiphyseal fusion and cessation of longitudinal bone growth by irreversibly depleting the number of resting zone progenitor cells in female rabbits. *Endocrinology* 2014; 155:2892.
2. Emons JA, Boersma B, Baron J, Wit JM. Catch-up growth: testing the hypothesis of delayed growth plate senescence in humans. *J Pediatr* 2005; 147:843.
3. Sederquist B, Fernandez-Vojvodich P, Zaman F, Säwendahl L. Recent research on the growth plate: Impact of inflammatory cytokines on longitudinal bone growth. *J Mol Endocrinol* 2014; 53:T35.
4. Baron J, Säwendahl L, De Luca F, et al. Short and tall stature: a new paradigm emerges. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11:735.
5. Olney RC, Bükülmez H, Bartels CF, et al. Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B (NPR2) are associated with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1229.
6. Bartels CF, Bükülmez H, Padayatti P, et al. Mutations in the transmembrane natriuretic peptide receptor NPR-B impair skeletal growth and cause acromesomelic dysplasia, type Maroteaux. *Am J Hum Genet* 2004; 75:27.
7. Hannema SE, van Duyvenvoorde HA, Premisler T, et al. An activating mutation in the kinase homology domain of the natriuretic peptide receptor-2 causes extremely tall stature without skeletal deformities. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:E1988.
8. Wood AR, Esko T, Yang J, et al. Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height. *Nat Genet* 2014; 46:1173.
9. Hauer NN, Popp B, Schoeller E, et al. Clinical relevance of systematic phenotyping and exome sequencing in patients with short stature. *Genet Med* 2018; 20:630.
10. Ouni M, Castell AL, Rothenbuhler A, et al. Higher methylation of the IGF1 P2 promoter is associated with idiopathic short stature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 84:216.
11. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, et al. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res* 2008; 18:89.
12. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, 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; 93:4210.
13. Swanson JM, Elliott GR, Greenhill LL, et al. Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46:1015.
14. Biederman J, Spencer TJ, Monuteaux MC, Faraone SV. A naturalistic 10-year prospective study of height and weight in children with attention-deficit hyperactivity disorder grown up: sex and treatment effects. *J Pediatr* 2010; 157:635.

15. Poulton AS, Melzer E, Tait PR, et al. Growth and pubertal development of adolescent boys on stimulant medication for attention deficit hyperactivity disorder. *Med J Aust* 2013; 198:29.
16. Faraone SV, Biederman J, Morley CP, Spencer TJ. Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47:994.
17. Williams AM, Suchdev PS. Assessing and Improving Childhood Nutrition and Growth Globally. *Pediatr Clin North Am* 2017; 64:755.
18. Lifshitz F, Moses N. Nutritional dwarfing: growth, dieting, and fear of obesity. *J Am Coll Nutr* 1988; 7:367.
19. Allen DB. Growth suppression by glucocorticoid therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25:699.
20. Allen DB, Julius JR, Breen TJ, Attie KM. Treatment of glucocorticoid-induced growth suppression with growth hormone. National Cooperative Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2824.
21. Wolthers OD, Pedersen S. Growth of asthmatic children during treatment with budesonide: a double blind trial. *BMJ* 1991; 303:163.
22. Doull IJ, Freezer NJ, Holgate ST. Growth of prepubertal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1715.
23. Lai HC, FitzSimmons SC, Allen DB, et al. Risk of persistent growth impairment after alternate-day prednisone treatment in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2000; 342:851.
24. Sanderson IR. Growth problems in children with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11:601.
25. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003; 88:995.
26. Vasseur F, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G, et al. Nutritional status and growth in pediatric Crohn's disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1893.
27. Hernández M, Argente J, Navarro A, et al. Growth in malnutrition related to gastrointestinal diseases: coeliac disease. *Horm Res* 1992; 38 Suppl 1:79.
28. de Zegher F, Reynaert N, De Somer L, et al. Growth Failure in Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Prolonged Inflammation despite Treatment with Biologicals: Late Normalization of Height by Combined Hormonal Therapies. *Horm Res Paediatr* 2018; 90:337.
29. Bechtold S, Roth J. Natural history of growth and body composition in juvenile idiopathic arthritis. *Horm Res* 2009; 72 Suppl 1:13.
30. Polito C, Strano CG, Olivieri AN, et al. Growth retardation in non-steroid treated juvenile rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1997; 26:99.
31. McSherry E, Morris RC Jr. Attainment and maintenance of normal stature with alkali therapy in infants and children with classic renal tubular acidosis. *J Clin Invest* 1978; 61:509.
32. Nandagopal R, Laverdière C, Mulrooney D, et al. Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Horm Res* 2008; 69:65.
33. Clayton PE, Shalet SM, Morris-Jones PH, Price DA. Growth in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1988; 1:460.
34. Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM. Growth and puberty after growth hormone treatment after irradiation for brain tumours. *Arch Dis Child* 1995; 73:141.
35. Ogilvy-Stuart AL, Stirling HF, Kelnar CJ, et al. Treatment of radiation-induced growth hormone deficiency with growth hormone-releasing hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46:571.
36. Constine LS, Woolf PD, Cann D, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med* 1993; 328:87.
37. Clarson CL, Del Maestro RF. Growth failure after treatment of pediatric brain tumors. *Pediatrics* 1999; 103:E37.

38. Collet-Solberg PF, Sernyak H, Satin-Smith M, et al. Endocrine outcome in long-term survivors of low-grade hypothalamic/chiasmatic glioma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47:79.
39. Karlberg J, Kjellmer I, Kristiansson B. Linear growth in children with cystic fibrosis. I. Birth to 8 years of age. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80:508.
40. Kapouni N, Moustaki M, Douros K, Loukou I. Efficacy and Safety of Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *Children (Basel)* 2023; 10.
41. Thommessen M, Heiberg A, Kase BF. Feeding problems in children with congenital heart disease: the impact on energy intake and growth outcome. *Eur J Clin Nutr* 1992; 46:457.
42. McKinney RE Jr, Robertson JW. Effect of human immunodeficiency virus infection on the growth of young children. Duke Pediatric AIDS Clinical Trials Unit. *J Pediatr* 1993; 123:579.
43. Mauras N, Merimee T, Rogol AD. Function of the growth hormone-insulin-like growth factor I axis in the profoundly growth-retarded diabetic child: evidence for defective target organ responsiveness in the Mauriac syndrome. *Metabolism* 1991; 40:1106.
44. Clarke WL, Vance ML, Rogol AD. Growth and the child with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16 Suppl 3:101.
45. Bonfig W, Kapellen T, Dost A, et al. Growth in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2012; 160:900.
46. Rosenfeld RG, Albertsson-Wikland K, Cassorla F, et al. Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1532.
47. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics* 1997; 99:505.
48. Biro FM, McMahon RP, Striegel-Moore R, et al. Impact of timing of pubertal maturation on growth in black and white female adolescents: The National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr* 2001; 138:636.
49. Rogol AD. Early menarche and adult height: reprise of the hare and the tortoise? *J Pediatr* 2001; 138:617.
50. Kaplan SL, Grumbach MM. Clinical review 14: Pathophysiology and treatment of sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:785.
51. Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH, et al. Cushing's syndrome in children and adolescents. Presentation, diagnosis, and therapy. *N Engl J Med* 1994; 331:629.
52. Joshi SM, Hewitt RJ, Storr HL, et al. Cushing's disease in children and adolescents: 20 years of experience in a single neurosurgical center. *Neurosurgery* 2005; 57:281.
53. Kanter AS, Diallo AO, Jane JA Jr, et al. Single-center experience with pediatric Cushing's disease. *J Neurosurg* 2005; 103:413.
54. Storr HL, Chan LF, Grossman AB, Savage MO. Paediatric Cushing's syndrome: epidemiology, investigation and therapeutic advances. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18:167.
55. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet* 2007; 44:306.
56. Binder G, Renz A, Martinez A, et al. SHOX haploinsufficiency and Leri-Weill dyschondrosteosis: prevalence and growth failure in relation to mutation, sex, and degree of wrist deformity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4403.
57. Franklin SL, Geffner ME. Growth hormone: the expansion of available products and indications. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009; 38:587.
58. Cormier-Daire V, Belin V, Cusin V, et al. SHOX gene mutations and deletions in dyschondrosteosis or Leri-Weill syndrome. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88:55.
59. Ellison JW, Wardak Z, Young MF, et al. PHOG, a candidate gene for involvement in the short stature of Turner syndrome. *Hum Mol Genet* 1997; 6:1341.

60. Munns CF, Berry M, Vickers D, et al. Effect of 24 months of recombinant growth hormone on height and body proportions in SHOX haploinsufficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16:997.
61. Munns CF, Glass IA, Flanagan S, et al. Familial growth and skeletal features associated with SHOX haploinsufficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16:987.
62. Binder G, Schwarze CP, Ranke MB. Identification of short stature caused by SHOX defects and therapeutic effect of recombinant human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:245.
63. Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, et al. Growth hormone is effective in treatment of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency: Two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:219.
64. Food and drug administration. FDA approves humatrope for short stature. *Fed Regist* 2003; 68:24003.
65. Kruszka P, Porras AR, Addissie YA, et al. Noonan syndrome in diverse populations. *Am J Med Genet A* 2017; 173:2323.
66. Eggermann T, Gonzalez D, Spengler S, et al. Broad clinical spectrum in Silver-Russell syndrome and consequences for genetic testing in growth retardation. *Pediatrics* 2009; 123:e929.
67. Price SM, Stanhope R, Garrett C, et al. The spectrum of Silver-Russell syndrome: a clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria. *J Med Genet* 1999; 36:837.
68. Wakeling EL. Silver-Russell syndrome. *Arch Dis Child* 2011; 96:1156.
69. Giabicani É, Boulé M, Aubertin G, et al. Sleep disordered breathing in Silver-Russell syndrome patients: a new outcome. *Sleep Med* 2019; 64:23.
70. Patti G, De Mori L, Tortora D, et al. Cognitive Profiles and Brain Volume Are Affected in Patients with Silver-Russell Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105.
71. Butler MG. Genomic imprinting disorders in humans: a mini-review. *J Assist Reprod Genet* 2009; 26:477.
72. Begemann M, Zirn B, Santen G, et al. Paternally Inherited IGF2 Mutation and Growth Restriction. *N Engl J Med* 2015; 373:349.
73. Toumba M, Albanese A, Azcona C, Stanhope R. Effect of long-term growth hormone treatment on final height of children with Russell-Silver syndrome. *Horm Res Paediatr* 2010; 74:212.
74. Ranke MB, Lindberg A, KIGS International Board. Height at start, first-year growth response and cause of shortness at birth are major determinants of adult height outcomes of short children born small for gestational age and Silver-Russell syndrome treated with growth hormone: analysis of data from KIGS. *Horm Res Paediatr* 2010; 74:259.
75. Smeets CC, Renes JS, van der Steen M, Hokken-Koelega AC. Metabolic Health and Long-Term Safety of Growth Hormone Treatment in Silver-Russell Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:983.
76. Binder G, Liebl M, Woelfle J, et al. Adult height and epigenotype in children with Silver-Russell syndrome treated with GH. *Horm Res Paediatr* 2013; 80:193.
77. Lokulo-Sodipe O, Giabicani E, Canton APM, et al. Height and body mass index in molecularly confirmed Silver-Russell syndrome and the long-term effects of growth hormone treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2022; 97:284.
78. Wollmann HA, Kirchner T, Enders H, et al. Growth and symptoms in Silver-Russell syndrome: review on the basis of 386 patients. *Eur J Pediatr* 1995; 154:958.
79. Smeets CC, Zandwijken GR, Renes JS, Hokken-Koelega AC. Long-Term Results of GH Treatment in Silver-Russell Syndrome (SRS): Do They Benefit the Same as Non-SRS Short-SGA? *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:2105.

80. Binder G, Seidel AK, Martin DD, et al. The endocrine phenotype in silver-russell syndrome is defined by the underlying epigenetic alteration. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1402.
81. Flechtner I, Lambot-Juhan K, Teissier R, et al. Unexpected high frequency of skeletal dysplasia in idiopathic short stature and small for gestational age patients. *Eur J Endocrinol* 2014; 170:677.
82. Plachy L, Strakova V, Elblova L, et al. High Prevalence of Growth Plate Gene Variants in Children With Familial Short Stature Treated With GH. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104:4273.
83. Gkourogiani A, Andrew M, Tyzinski L, et al. Clinical Characterization of Patients With Autosomal Dominant Short Stature due to Aggrecan Mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:460.
84. Ornitz DM, Legeai-Mallet L. Achondroplasia: Development, pathogenesis, and therapy. *Dev Dyn* 2017; 246:291.
85. Hwang IT, Mizuno Y, Amano N, et al. Role of NPR2 mutation in idiopathic short stature: Identification of two novel mutations. *Mol Genet Genomic Med* 2020; 8:e1146.
86. Ke X, Liang H, Miao H, et al. Clinical Characteristics of Short-Stature Patients With an NPR2 Mutation and the Therapeutic Response to rhGH. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106:431.
87. Vasques GA, Funari MFA, Ferreira FM, et al. IHH Gene Mutations Causing Short Stature With Nonspecific Skeletal Abnormalities and Response to Growth Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103:604.
88. de Bruin C, Finlayson C, Funari MF, et al. Two Patients with Severe Short Stature due to a FBN1 Mutation (p.Ala1728Val) with a Mild Form of Acromicric Dysplasia. *Horm Res Paediatr* 2016; 86:342.
89. Freire BL, Homma TK, Funari MFA, et al. Multigene Sequencing Analysis of Children Born Small for Gestational Age With Isolated Short Stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104:2023.

Додатки

Додаток 1.

Таблиця 1. Основні причини низького зросту

	Відмінні риси	Типова оцінка	Лікування	КВ	Темпи росту
Нормальні варіанти росту					
Сімейний низький зріст *	Низький зріст батьків/одного з них, часто нижче 10 ПЦ. Зріст дорослої особи низький для популяції, але в межах діапазону, передбаченого зростом батьків.	Анамнез, ФО, КВ.	Не потрібно. Заспокоєння; стежити за зростанням.	Норма	Нижня межа росту в нормі- До прикладу, з 6 років до статевого дозрівання: - Дівчата приблизно 4-5 см/рік - Хлопці приблизно 3,5-4,5 см/рік
Конституційна затримка росту і статевого дозрівання *	Зріст в межах норми для КВ, але не для хронологічного віку. Часто сімейна історія затримки росту та/або статевого дозрівання. Дорослий зріст зазвичай, в межах норми.	Анамнез, ФО, КВ. - Будьте уважні щодо можливого основного системного захворювання - Лабораторний скринінг, якщо швидкість зростання низька	Не потрібно. Заспокоєння; стежити за ростом; +/- лікування статевими стероїдами в період статевого дозрівання.	Затримка	Повільні протягом перших 3-5 років життя; звичайні в дитинстві; Пубертатний стрибок росту затриманий, але триває, що часто призводить до дорослого зросту в межах норми
МГВ немовля, з наздоганяючим зростом	Більшість новонароджених МГВ наздоганяють згаяне до 2 років; решта мають повільніше або відсутнє відновлення росту, що можна вважати патологічним.	Анамнез, ФО, КВ. - Для недоношених немовлят коректуйте зріст відповідно до гестаційного віку (до 1 року хронологічного віку)	Слідкуйте за ростом, щоб відрізнити його від 10% немовлят МГВ, які не мають наздоганяючого зростання.	Норма	Норма
Патологічні причини затримки росту					

Недоїдання	Низька маса тіла по відношенню до зросту.	Анамнез (зокрема дієтичний та соціальний), ФО, КВ.	Усунути дефіцит харчування.	Затримка або норма	Повільні (до прикладу, <4 см/рік)
Терапія глюкокортикоїдами	Вплив на зростання залежать від дози, найбільш негативний - при системному дозуванні. При тривалому застосуванні інгаляційних глюкокортикоїдів може спостерігатися легкі ефекти.	Анамнез, ФО. - Оцініть внесок основного захворювання в дефіцит росту	Мінімізуйте дозу глюкокортикоїдів або дайте в дні з чергуванням, якщо це можливо; розглянути альтернативні препарати.	Затримка	Повільні
Захворювання ШКТ (особливо хвороба Крона та целиакія)	Симптоми ШКТ (діарея, біль у животі). Хвороба Крона може мати виразки ротової порожнини та анальні тріщини/шкірні плями.	Анамнез, ФО, КВ. - Скринінгові лабораторні тести, включаючи ЗАК, ШОЕ або СРБ, серологічні дослідження на целиакію	Діагностувати та лікувати основне захворювання, покращити харчування, уникати глюкокортикоїдів.	Затримка	Повільні
Системні порушення або процеси з вторинним впливом на ріст					
Ревматологічні захворювання (особливо системний ювенільний ідіопатичний артрит)	Лихоманка, артралгії, висип, лімфаденопатія.	Анамнез, ФО, КВ. - Скринінгові лабораторні тести, включаючи ЗАК і ШОЕ або СРБ, ANA, ревматоїдний фактор (РФ)	Діагностувати та лікувати основне захворювання, покращити харчування, уникати глюкокортикоїдів.	Затримка	Повільні
Захворювання нирок (хронічна ниркова недостатність, нирковий тубулярний ацидоз)	Порушення росту може передувати діагнозу ХХН. Інші симптоми ХХН можуть включати поліурію, набряки, підвищення рівня креатиніну, сечу кольору чаю та гіпертензію.	Анамнез, ФО, КВ. - Скринінгові лабораторні тести, включаючи азот сечовини крові (АСК), креатинін і аналіз сечі	Діагностувати та лікувати основне захворювання, максимально повноцінне харчування; ГР, якщо потрібно.	Затримка	Повільні
Рак	▪ Будь-який рак – численні механізми затримки росту, зокрема зниження споживання їжі,	Анамнез, ФО, КВ. - Для дітей з онкологічним	Забезпечити повноцінне харчування; лікувати будь-який	Затримка	Повільні

	<p>збільшення енергетичних потреб</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Рак мозку – прямий вплив на функцію гіпоталамус-гіпофіз <p>Рак, який лікують променевою терапією або хіміотерапією</p> <p>Захворювання ЦНС – можуть мати прямий вплив на продукування ГР з пізнім впливом на ріст</p>	<p>захворювання ми в анамнезі або з захворювання ми ЦНС чи гіпоталамо-гіпофізарними захворювання ми – скринінгові лабораторні тести для оцінки функції гіпофіза (вільний Т4, ІФР-1, ІФРЗБ-3), МРТ голови з контрастом</p>	<p>вторинний дефіцит гормонів гіпофіза (до прикладу, дефіцит ГР).</p>		
<p>Захворювання легень (до прикладу, муковісцидоз (МВ), імунодефіцит із рецидивуючими легневими інфекціями або важка астма)</p>	<p>Респіраторні симптоми, рецидивуючі інфекції: При МВ – симптоми стеатореї/ШКТ, затримка розвитку</p>	<p>Анамнез, ФО, КВ. Тест на МВ та імунодефіцити</p>	<p>Діагностувати та лікувати основне захворювання, забезпечити повноцінне харчування, уникати глюкокортикої дів.</p>	<p>Затримка</p>	<p>Повільні</p>
<p>Імунологічне захворювання</p>	<p>Рецидивуючі інфекції (вияви варіюють залежно від типу імунодефіциту).</p>	<p>Анамнез, ФО, КВ. - Обстеження імунодефіциту у (див. тематичний огляд дітей із рецидивуючими інфекціями)</p>	<p>Діагностувати та лікувати основне захворювання.</p>	<p>Затримка</p>	<p>Повільні</p>
<p>Ендокринні причини затримки росту</p>					
<p>Гіпотиреоз</p>	<p>Млявість, сонливість, непереносимість холоду, закрепи, зниження рефлексів.</p>	<p>Анамнез, ФО, КВ. - ТТГ і вільний Т4; якщо гіпотиреоз є центральним (низький ТТГ і низький Т4), також оцініть наявність дефіциту інших</p>	<p>Заміщення гормонів щитовидної залози.</p>	<p>Затримка</p>	<p>Повільні</p>

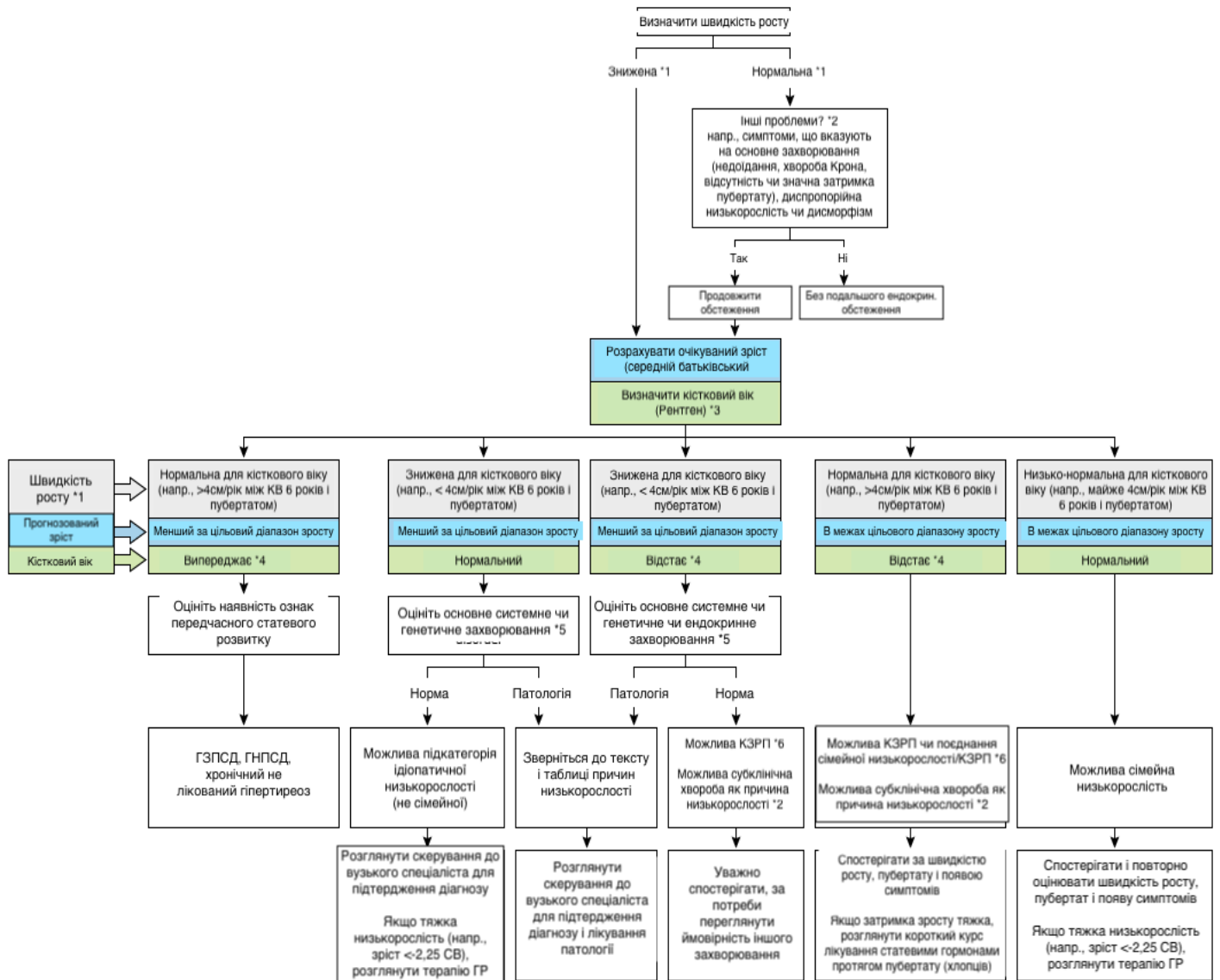
		гормонів гіпофіза.			
Дефіцит ГР	Прогресуюча недостатність росту. Також можуть спостерігатися симптоми дефіциту інших гормонів гіпофіза.	Анамнез, ФО, КВ. - Вимірювання ГР, ІФР-І та ІФРЗБ-3 †	рГР Коментар робочої групи: міжнародна непатентована назва лікарського засобу рекомбінантний гормон росту - соматропін	Затримка	Повільні
Передчасне статеве дозрівання	вірилізація.	Анамнез, ФО, КВ. - ЛГ, ФСГ †	Лікування залежить від типу передчасного статевого дозрівання.	Випередження	Спочатку швидкі, потім рано зростання припиняється
Синдром Кушинга	Ожиріння з центральним розподілом жиру; «буйволинний горб»; фіолетові стрії.	Анамнез, ФО, КВ. - 24-годинний збір сечі на вільний кортизол	Діагностувати та лікувати основне захворювання.	Затримка	Повільні
Псевдогіпопарати реоз I типу	Брахідактилія, низький зріст, ожиріння з раннім початком, ектопічні осифікації, іноді з вадами нервового розвитку. Резистентність до паратгормону, з або без резистентності до ТТГ і гонадотропінів.	Анамнез, ФО, КВ. - Сироватковий кальцій, фосфор, ПТГ Молекулярно-генетичне тестування (локус комплексу GNAS)	Зверніться до даних UpToDate щодо лікування гіпокальціємії.	Випередження	Спочатку в нормі або швидкі, потім рано припиняються
Генетичні захворювання з первинним впливом на ріст					
Синдром Тернера	Широка грудна клітка, шия зі шкірними перетинками по боках, cubitus valgus, genu valgum, деформація Маделунга ^o . До 50% мають лише низький зріст і відсутній пубертатний розвиток.	Аналіз каріотипу (45,X, структурна аномалія X-хромосоми або мозаїцизм).	Естрогени, ГР.	Норма	Повільні
Мутації SHOX	Можливий ізольований низький зріст (зазвичай кремезний вигляд) або додаткові ознаки: коротші передпліччя та гомілки, cubitus valgus ^Δ , деформація Маделунга	Молекулярно-генетичне тестування на аномалії SHOX .	Розглянути ГР.	Норма	Повільні

	°, високе дугоподібне піднебіння.				
Синдром Нунан	Незначний лицевий дисморфізм, захворювання серця, інтелектуальна недостатність, перетинка на шиї, вдавнена грудна клітина, крипторхізм.	Молекулярно-генетичне тестування на гени <i>PTPN11</i> , SOS1 та інші †	Розглянути ГР.	Норма	Нижня межа норми, в нормі або повільні
Синдром Рассела-Сільвера	Тяжка внутрішньоутробна затримка зросту та постнатальна затримка розвитку. Випуклий лоб, трикутне обличчя, опущені кути рота, асиметрія тіла (гемігіпертрофія).	Клінічний діагноз, підтверджений молекулярно-генетичним тестуванням †.	Розглянути ГР.	Норма	Повільні
Скелетні дисплазії					
Ахондроплазія	Короткі руки та ноги, гіпоплазія середньої частини обличчя, кисті тризубцем. Більшість випадків виявлено внутрішньоутробно або в ранньому дитинстві.	Клінічний діагноз. - Доступне генетичне тестування на мутації гена FGFR3 †	Лікування ускладнень, які можуть включати компресію краніоцервікального з'єднання, апное уві сні, стеноз хребта.	З невеликою затримкою	Повільні
Гіпохондроплазія	Короткі руки та ноги подібні до ахондроплазії, але м'якші; поперековий лордоз. Може включати макроцефалію, епілепсію.	Огляд скелета. - Генетичне тестування на мутації гена FGFR3 (позитивний у 70%)	Спостереження на предмет стенозу хребта з операцією за необхідності.	Норма	Повільні
Спондилоепіфізарна дисплазія	Неоднорідні вияви; тулуб непропорційно вкорочений порівняно з кінцівками; може розвинутися сколіоз, кіфоз і артроз.	Антропометрія; огляд скелета.	Спостереження за захворюваннями хребта та остеоартритом, за необхідності - хірургічне втручання.	Норма	Повільні
Недосконалий остеогенез	Дітей із захворюванням середнього та тяжкого ступеня зазвичай розпізнають за повторними переломами, але також ознакою є низький зріст. Можуть бути сині	Обстеження скелета.	Бісфосфонати, лікування переломів.	Норма	Нижня межа норми або повільні

	склери, сколіоз і втрата слуху.				
<p>ANA: антинуклеарні антитіла; АСК: азот сечовини крові; ЗАК: загальний аналіз крові; МВ: муковісцидоз; ХХН: хронічна хвороба нирок; ЦНС: центральна нервова система; СРБ: С-реактивний білок; ШОЕ: швидкість осідання еритроцитів; ФСГ: фолікулостимулювальний гормон; ГР: гормон росту; ШКТ: шлунково-кишковий; Ан: анамнез; ІФР-1: інсуліноподібний фактор росту 1; ІФРЗБ-3: білок 3, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту; ЛГ: лютеїнізувальний гормон; МРТ: магнітно-резонансна томографія; ФО: фізикальне обстеження; ПТГ: паратгормон; РФ: ревматоїдний фактор; рГР: рекомбінантний людський гормон росту; SGA/МГВ: малий для гестаційного віку; вТ4: вільний тироксин; ТТГ: тиреотропний гормон.</p> <p>* Деякі пацієнти мають ознаки як сімейного низького зросту, так і конституційної затримки росту та статевого дозрівання.</p> <p>¶ Обстеження пацієнтів, у яких є підозра на цей розлад, зазвичай виконує вузький спеціаліст (тобто дитячий ендокринолог, гастроентеролог або генетик).</p> <p>Δ Cubitus valgus – деформація, при якій передпліччя відхилене від тіла більше, ніж зазвичай, коли рука повністю розігнута</p> <p>◇ Деформація Маделунга — це вогнищева дисплазія дистального відділу променевої кістки, що може призвести до помітного болю в ліктьовій кістці та зап'ястку.</p>					

Таблиця 2. Диференційні ознаки сімейної низькорослості та конституційної затримки росту та статевого дозрівання

Особливість	Сімейна низькорослість	Конституційна затримка
Статура батьків	Низький зріст у одного/ або обидвох)	Середня
Статеве дозрівання батьків	Звичайний час	Часто затримане
Довжина тіла при народженні	У межах норми або нижня межа норми	В межах норми
Зростання (від 0 до 2 років)	Нормальне	Повільне від середини віку немовлят до середини дитинства
Зростання (2 роки до статевого дозрівання)	Нормальний	Повільна
Кістковий вік	Нормальний	Затримуване
Терміни статевого дозрівання	Нормальний	Затримане
Пубертатний ріст	швидкість низька-нормальна	Стрибок росту сповільнений, швидкість трохи знижена
Дорослий зріст	Низький	В межах норми



Алгоритм 1. Алгоритм огляду дитини з низьким зростом*

*Цей алгоритм описує детальний огляд дитини з низьким зростом. Деякі етапи діагностики можна виконати в закладі первинної медичної допомоги, включаючи початкову інтерпретацію та ШР, а також початковий лабораторний скринінг основного системного захворювання, яке підозрюють на основі симптомів. Інші компоненти діагностики, включаючи інтерпретацію КВ та детальну оцінку причин низького зросту, як правило, виконує дитячий ендокринолог, якщо він є.

ГЗПСД - гонадотропінзалежне передчасне статеве дозрівання (центральне статеве дозрівання); ГНПСД - гонадотропін-незалежне передчасне статеве дозрівання (периферичне статеве дозрівання); КЗРП - конституційна затримка росту та пубертату; СВ - стандартне відхилення; ГР - гормон росту.

* Низький зріст визначають як зріст, який на 2 СВ або більше нижчий від середнього (≤ -2 СВ) для дітей однієї статі та хронологічного віку в певній популяції. Це відповідає зросту нижче 2,3 перцентилля.

- *1 - Зменшення ШР означає ШР <5,5 см./рік від 2 до 4 років, <5 см./рік від 4 до 6 років, <4 см./рік від 6 років до статевого дозрівання або перетин ліній - 2 СВ на стандартній діаграмі зростання за віком.
- *2 - Системні захворювання можуть виявлятися ознаками та симптомами до або після того, як вони впливають на зріст або ШР. Надто це стосується запальних захворювань (хвороба Крона, ювенільний ідіопатичний артрит) або будь-якого розладу, що впливає на харчування.
- *3 - Визначення КВ вимагає експертної інтерпретації рентгенограми руки за допомогою атласу Грейліха та Пайла. Якщо КВ затриманий або прогресує, перцентиль швидкості зростання та прогнозований зріст слід перерахувати на основі КВ.
- *4 - Затримка або випередження КВ визначають як КВ, який на 2 СВ чи більше років є нижчим або вищим середнього. Це означає різницю між кістковим і хронологічним віком приблизно в 12 місяців між 2 і 4 роками хронологічного віку, 18 місяців між 4 і 12 роками та 24 місяці після 12 років.
- *5 - Оцінка системних, ендокринних або генетичних розладів включає детальний анамнез і ФО (див. тематичний огляд щодо оцінки низького зросту). Крім того, пацієнти із затримкою росту, зазвичай, повинні пройти лабораторне обстеження, включаючи ЗАК, ШОЕ або СРБ, тканинну транслугтаміназу, креатинін, електроліти, бікарбонат, кальцій, фосфат, лужну фосфатазу, альбумін, тиреотропний гормон, Т4, ІФР-1 та ІФРЗБ-3. Аналіз на каріотип слід проводити усім дівчатам із незрозумілим низьким зростом та хлопцям низького зросту з аномаліями статевих органів. Частина або всю цю оцінку зазвичай виконує педіатр, але це залежить від симптомів у дитини та клінічних умов.
- *6 - КЗРП особливо вірогідний, якщо в сімейному анамнезі є така модель росту (до прикладу, відносно пізніє статеве дозрівання).

Джерело: Cohen P, Rogol AD, Deal CL та ін. Консенсусна заява про діагностику та лікування дітей з ідіопатичним низьким зростом: резюме Товариства дослідження гормону росту, Педіатричного ендокринологічного товариства Лоусона Вілкінса та семінару Європейського товариства дитячої ендокринології. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:4210.

Додаток 2

Таблиця 3. Приблизна частота основних клінічних аномалій при синдромі Тернера

Аномалії	Частота (у %)	Аномалії	Частота (у %)
Порушення росту скелета		Інші особливості	
Низький зріст	95 до 100	Вади розвитку серця	До 50
Порушення росту	90 до 95	Подовжена поперечна дуга аорти	40 до 50
Збільшене співвідношення верхнього і нижнього сегментів	>90	Аномалії аортального клапана (головним чином двостулкового аортального клапана)	15 до 30
Вади розвитку зубів, неправильний прикус	До 75	Коарктація аорти	7 до 17
Характерна фация з мікрогнатією	60	Аномалії легеневих вен	13 до 15
Cubitus valgus	50	Системні венозні аномалії (такі як стійка ліва верхня порожниста вена)	8 до 13
Кіфоз	50	Дефекти міжшлуночкової перетинки	від 1 до 4
Коротка шия	40	Дефекти міжпередсердної перетинки	1 до 2
Genu valgum	35	Аномалії коронарних артерій	До 2
Піднебіння з високою дугою	35	Гіпоплазія лівого серця	<1
Широко розставлені соски, широка грудна клітка	30 до 35	Електрокардіографічні аномалії (незначні)	50
Короткі п'ясткові кістки	35	Подовжений інтервал QTc	21 до 36
Сколіоз	від 10 до 20	Аномалії нирок та реноваскулярні аномалії	20 до 30
Деформація Маделунга	5	Вади збиральної системи	Приблизно 20
Лімфатична обструкція		Підковоподібна нирка	10
Низька задня лінія росту волосся	40	Гіпертонія	30
Набряки рук/ніг	20 до 30	Очні аномалії	
Характерна дерматогліфіка	30	Короткозорість або далекозорість	20 до 50
Перетинчаста шия	25	Косоокість	15 до 30
Аномалії мочки вуха (до прикладу, поворот)	15 до 20	Амбліопія	>15
Дисплазія нігтів	10	Птоз	10 до 30
Хромосомні дефекти статевих клітин		Вуха і слух	
Безпліддя	95	Рецидивний середній отит	50 до 70
Збій роботи яєчників	90	Сенсоневральна втрата слуху	50 (до повноліття)
Дисгенезія гонад	85 до 90	Кондуктивна приглухуватість	10 до 40
Гонадобластома	5	Холестеатома	5
		Шкіра	
		Множинні пігментні невуси	

		Вітіліго	
		Алопеція	
		Аутоімунні	
		Тиреоїдит (частота зростає з віком)	15 до 30
		Целіакія	6
		Запальні захворювання кишечника	4