

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова»
Минздрава России

СИНДРОМАЛЬНЫЕ ФОРМЫ НИЗКОРОСЛОСТИ: СПЕЦИФИЧЕСКИЕ КРИВЫЕ РОСТА

УЧЕБНО – МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

Москва
2026

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика
И.И. Дедова» Минздрава России

СИНДРОМАЛЬНЫЕ ФОРМЫ НИЗКОРОСЛОСТИ: СПЕЦИФИЧЕСКИЕ КРИВЫЕ РОСТА

Под редакцией академика РАН
В.А. Петерковой

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

Москва
2026

УДК 616.432-06:616-007.213-053.2/.3

ББК 57.334.151

С 38

Рецензенты:

Петряйкина Елена Ефимовна, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детской эндокринологии Института материнства и детства, директор Российской детской клинической больницы – филиала ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Центрального федерального округа, главный внештатный специалист детский эндокринолог Департамента здравоохранения г. Москвы, заслуженный врач РФ, заслуженный врач г. Москвы

Башнина Елена Борисовна, д. м. н., профессор, профессор кафедры эндокринологии им. академика В.Г. Баранова ФГОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Северо-Западного федерального округа

Синдромальные формы низкорослости: специфические кривые роста: учеб.-метод. пособие / О.Б. Безлепкина, Е.В. Нагаева, М.С. Панкратова, М.В. Воронцова и др.; под ред. академика РАН В.А. Петерковой. – М., 2026. – 46 с.

ISBN 978-5-906399-32-8

Представлены актуальные международные и российские данные о применении синдромальных кривых роста для оценки физического развития детей и подростков. Кратко изложены определение, классификация, эпидемиология и патогенез синдромов, сопровождающихся низкорослостью. Описаны диагностические критерии, принципы интерпретации показателей роста, а также современные подходы к раннему выявлению и коррекции нарушений. Для каждого синдрома приведены соответствующие графики роста и ссылки на их скачивание из открытых источников. Материал ориентирован на педиатров, эндокринологов и врачей общей практики, использующих кривые роста в повседневной клинической работе.

УДК 616.432-06:616-007.213-053.2/.3

ББК 57.334.151

Брошюра издана при поддержке программы «Альфа-Эндо», которая проводится Благотворительным фондом «Культура благотворительности» совместно с ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России.

ISBN 978-5-906399-32-8

© Коллектив авторов, 2026

Авторский коллектив:

Безлепкина Ольга Борисовна, д. м. н., профессор, заместитель директора Центра – директор Института детской эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России

Нагаева Елена Витальевна, д. м. н., профессор кафедры детской эндокринологии – диабетологии ИВиДПО, заведующая отделением тиреоидологии, соматического и репродуктивного развития, заместитель главного врача по детской эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России

Панкратова Мария Станиславовна, к. м. н., доцент кафедры детской эндокринологии – диабетологии, ведущий научный сотрудник Детского отделения опухолей эндокринной системы ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России

Воронцова Мария Владимировна, к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения тиреоидологии, соматического и репродуктивного развития ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России

Райкина Елизавета Николаевна, врач – детский эндокринолог, аспирант Института детской эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, ассистент кафедры детской эндокринологии и диетологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Содержание

Синдром Шерешевского – Тернера	5
Синдром Сильвера – Рассела	10
Синдром Нунан	18
Синдром Корнелии де Ланге	24
Синдром Прадера – Вилли	36
Синдром Ларона	45
Ахондроплазия	48
Гипохондроплазия	54
Список литературы	58

Синдром Шерешевского – Тернера

Самая распространенная хромосомная аномалия у женщин, обусловлена частичной или полной моносомией X-хромосомы.

Эпидемиология

Это редкая генетическая патология с частотой встречаемости около 1:2 000–1:2 500 новорожденных девочек [1, 2].

История

Синдром описан много лет назад разными исследователями. В 1938 году Henry H. Turner описал семь женщин, имевших низкий рост, гипогонадизм, крыловидные складки шеи и вальгусную деформацию локтевых суставов. С тех пор синдром известен в зарубежной литературе как синдром Тернера. Однако намного раньше – в 1925 году – отечественный эндокринолог профессор Н.А. Шерешевский привел наиболее полное клиническое описание синдрома. Описан случай 25-летней женщины с низким ростом (132 см), первичной аменореей, отсутствием вторичных половых признаков и такими фенотипическими особенностями, как крыловидные складки на шее, «готическое» нёбо, микрогнатия, низкий рост волос на затылке, бочкообразная грудная клетка и гипертелоризм сосков. В связи с этим в Российской Федерации синдром носит название «синдром Шерешевского – Тернера» (СШТ). Позже, в

1938 году, схожий клинический случай описал также Otto Ullrich, а в 1959 году Charles Ford описал спектр хромосомных аномалий при СШТ [3]. В настоящий момент только один ген, ген *SHOX*, убедительно связан с некоторыми фенотипическими признаками СШТ [4]. Генетическая природа остальных стигм не установлена. Так, недостаточно изучен вопрос развития в составе синдрома гипергонадотропного гипогонадизма, патогенез развития сахарного диабета 2 типа, врожденных пороков сердца и др.

Клиническая картина

Спектр клинических проявлений широк и объединяет в себе ряд пороков развития и патологий внутренних органов, развивающихся вследствие хромосомных aberrаций [5].

Наиболее яркими клиническими проявлениями являются задержка роста и бесплодие (связанное с дисгенезией гонад и сопутствующим гипергонадотропным гипогонадизмом), также характерны инфекции среднего уха.

Ранняя диагностика и вовремя инициированное лечение имеют ключевое значение у пациенток с СШТ. К сожалению, многим девочкам диагноз ставится слишком поздно. По данным зарубежных эпидемиологических исследований, средний возраст диагностики СШТ – 15 лет. При этом возраст постановки имеет три «пика»: 1 – пренатальный и перинатальный период; 2 – возраст от 5 до 20 лет, когда основные жалобы связаны с задержкой роста, задержкой полового созревания, аме-

нореей/нерегулярным менструальным циклом; 3 – возраст от 30 до 40 лет, основная жалоба пациенток в этот период – бесплодие [6, 7].

Таким образом, в рамках данного учебного пособия мы сосредоточимся на девочках возрастной группы 5–18 лет, когда оценка антропометрических показателей наиболее актуальна.

Патология роста наблюдается в 95–100 % случаев СШТ и характеризуется задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) в пределах 1–1,5 SD относительно здоровой популяции; задержкой роста с 3-летнего возраста (рост ниже – 2 SD); отсутствием характерного для подросткового возраста ростового скачка. Все это приводит к росту в среднем на 20 см ниже общепопуляционного (в разных популяциях варьирует от 140 до 147 см) [8].

Костное созревание при СШТ в течение первых 3 лет жизни отстает от паспортного, затем примерно до 10 лет соответствует хронологическому, а после 10–12 лет вновь характеризуется отставанием ввиду отсутствия воздействия эстрогенов [7].

Задержка роста при СШТ не связана с дефицитом гормона роста, так как снижение его секреции выявляется лишь в пубертатном возрасте ввиду гипоэстрогении и компенсируется на фоне заместительной терапии низкими дозами эстрогенов. Низкорослость при СШТ смешанного генеза: сочетание скелетной дисплазии, хромосомных аномалий и ЗВУР. Ряд авторов связывают патологию гена *SHOX* с низкорослостью при СШТ, так как она также ассоциирована со скелетными анома-

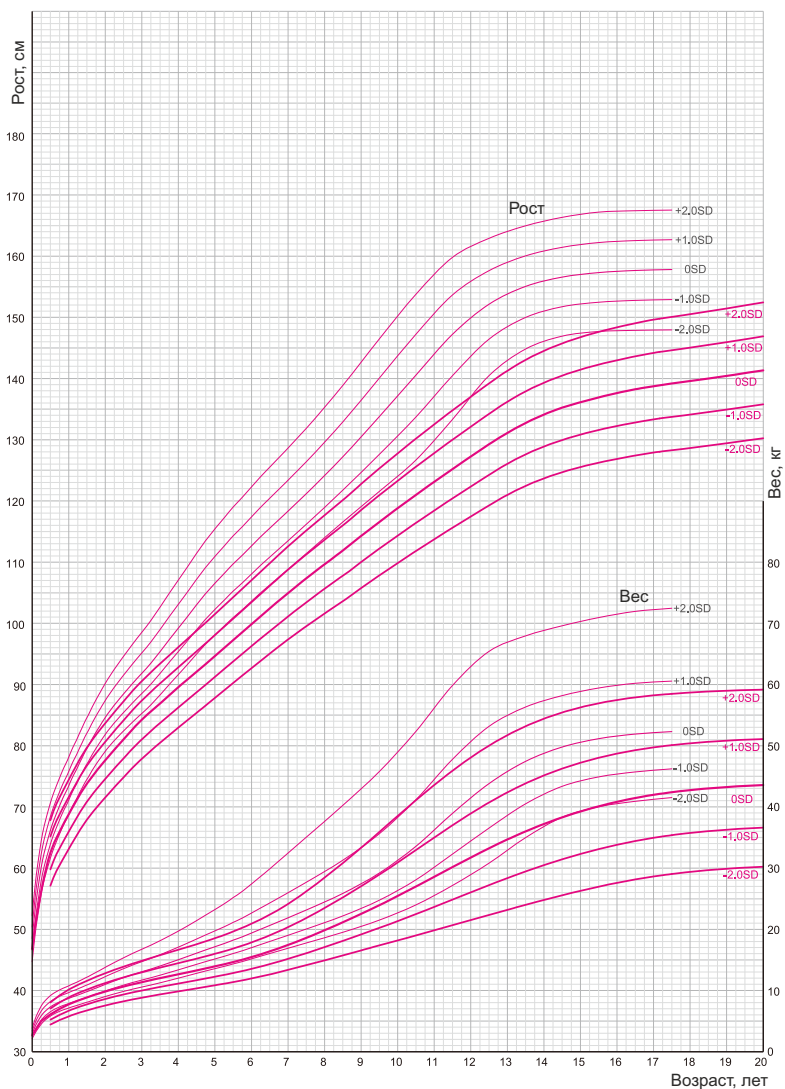
лиями в составе данного синдрома (деформация Маделунга, вальгусная деформация локтевых суставов, микрогнатия, «готическое» нёбо, укорочение конечностей и пястных костей).

Очевидно, что при оценке роста девочек с СШТ бесполезно использовать общепопуляционные перцентильные таблицы и кривые роста. Ниже приведены специальные перцентильные кривые роста.

NB! Отдельно стоит отметить, что многолетний клинический опыт наблюдения за пациентками с СШТ доказал, что способ прогнозирования конечного роста относительно костного возраста при данной патологии достаточно надежен [9, 10].

*Ссылка для скачивания кривых роста для пациенток с СШТ:
https://jspe.umin.jp/medical/files_chart/TSGC_eng.pdf*

Рис. 1. Перцентильные кривые роста и веса для пациенток 0–20 лет с синдромом Шерешевского – Тернера (толстые линии). Тонкие линии представляют собой стандартные кривые роста и веса для здоровых девочек (на основании статистических данных за 2000 год)



Source: T Isojima, S Yokoya, J Ito, Y Naiki, R Horikawa, T Tanaka Clin Pediatr Endocrinol 19:69-82, 2010

© The Japanese Society for Pediatric Endocrinology

Синдром Сильвера – Рассела

Редкая генетическая патология с предположительно ауто-сомно-доминантным типом наследования, характеризующаяся задержкой внутриутробного развития, макроцефалией при рождении (окружность головы $\geq 1,5$ SD относительно массы тела и/или длины тела при рождении), гипертрофией лобных бугров, частой асимметрией тела, а также постнатальной задержкой роста. Помимо перечисленных признаков, характерны также треугольное лицо, клинодактилия мизинца, микрогнатия с узким подбородком. Также для некоторых пациентов характерно постепенное увеличение длины конечностей относительно туловища [11].

Эпидемиология

Истинная частота заболевания неизвестна, но оценивается по данным разных авторов в 1:35 000–300 000 живорожденных [11].

История

Н. Silver в 1953 году и А. Russel в 1954 году независимо друг от друга описали группы детей с малым для гестационного возраста весом, которые характеризовались ЗВУР, постнатальной задержкой роста, треугольным лицом, низко посаженными ушными раковинами и клинодактилией мизинцев. С тех пор синдром носит название синдрома Сильвера – Рассела (ССР) [12, 13].

Клиническая картина

Критерии для постановки диагноза (необходимо наличие минимум четырех из перечисленных критериев) [11]:

- маленький для гестационного возраста вес и/или рост (ниже -2 SD для соответствующего гестационного возраста);
- постнатальная задержка роста (в возрасте 2 лет рост ниже -2 SD для соответствующих возраста и пола);
- относительная макроцефалия (окружность головы $\geq 1,5$ SD относительно массы тела и/или длины тела при рождении);
- выступающий лоб (лоб при взгляде на ребенка сбоку выступает за плоскость лица, возможно определить до 3 лет);
- асимметрия тела;
- трудности с кормлением/дефицит веса ($\text{SDS ИМТ} \leq 2$ в возрасте 2 и более лет/использование зонда/стимуляция аппетита).

NB! У детей старшего возраста и взрослых гипертрофия лобных бугров может исчезнуть. Поэтому клиническая диагностика ССР у пациентов данных возрастных групп может потребовать оценки фотографий в профиль пациента в возрасте 2 лет или младше.

NB! Часто заболевание сопровождается кетотическими гипогликемиями, в связи с чем крайне важно обучение членов семьи своевременной диагностике и купированию данного состояния!

Фенотип заболевания крайне вариабелен, генетически заболевание подтверждается примерно в 60 % случаев. Генетическая разнородность ССР представлена в табл. 1.

Патология роста встречается более чем в 80 % случаев ССР. Средний конечный рост обычно составляет $3,1 \pm 1,4$ SD ниже среднего. Дефицит гормона роста нехарактерен для синдрома, однако рГР широко применяется у детей с ССР, при этом дети не достигают конечного роста, если упустить быструю прогрессию костного созревания в период пубертата [14].

NB! Немаловажным фактом являются характерные преждевременное адренархе и истинное преждевременное половое развитие у детей с ССР, которые приводят к более раннему и быстрому прогрессированию костного созревания [15]!

Таблица 1. Генетическая разнородность синдрома Сильвера – Рассела

Метод	Патологические изменения		Доля обнаруженных изменений при CCP
Анализ метилирования	Xp11	Потеря метилирования в <i>H19/IGF2</i> (отцовский)	35–67 %
		Соматический мозаицизм для upd(11)mat	Редко
		Дупликация 11p15.5 (материнская)	Неизвестно
	Xp7	upd(7)mat	7–10 %
		Делеции, дупликации, мозаичная трисомия 7	Редко
ХМА	Xp11	Дупликация 11p15.5 (материнская)	Неизвестно
		Соматический мозаицизм для upd(11)mat	Редко
	Xp7	Делеции, дупликации 7p, мозаичная трисомия 7	Редко
		upd(7)mat	Редко
		Материнская изодисомия 7	Редко
Анализ маркеров STR	Xp11	Соматический мозаицизм для upd(11)mat	Редко
	Xp7	upd(7)mat, материнская мозаичная трисомия 7	7–10 %
Кариотипирование	Инверсия или транслокация 11p15.5		Редко
Анализ последовательности / анализ делеции / дупликации генов	<i>CDKN1C</i> (материнская передача)		Редко
	<i>IGF2</i> (отцовская передача)		Редко
	<i>PLAG1</i>		Редко
	<i>HMG A2</i>		Редко
Неизвестная генетическая природа CCP			30–40 %

Адаптировано из Saal HM, Harbison MD, Netchine I. Silver-Russell Syndrome. 2002 Nov 2 [Updated 2025 Jan 9] [16].

Ссылка для скачивания кривых роста для пациентов с CCP:
<https://www.magicfoundation.org/rss-sga-growth-charts>

Рис. 2. Перцентильные кривые роста для девочек 0–5 лет с синдромом Сильвера – Рассела. Толстая линия представляет собой нормативную кривую роста для общей популяции, а тонкая линия указывает на среднюю длину тела или рост пациенток с ССР, не получавших лечения

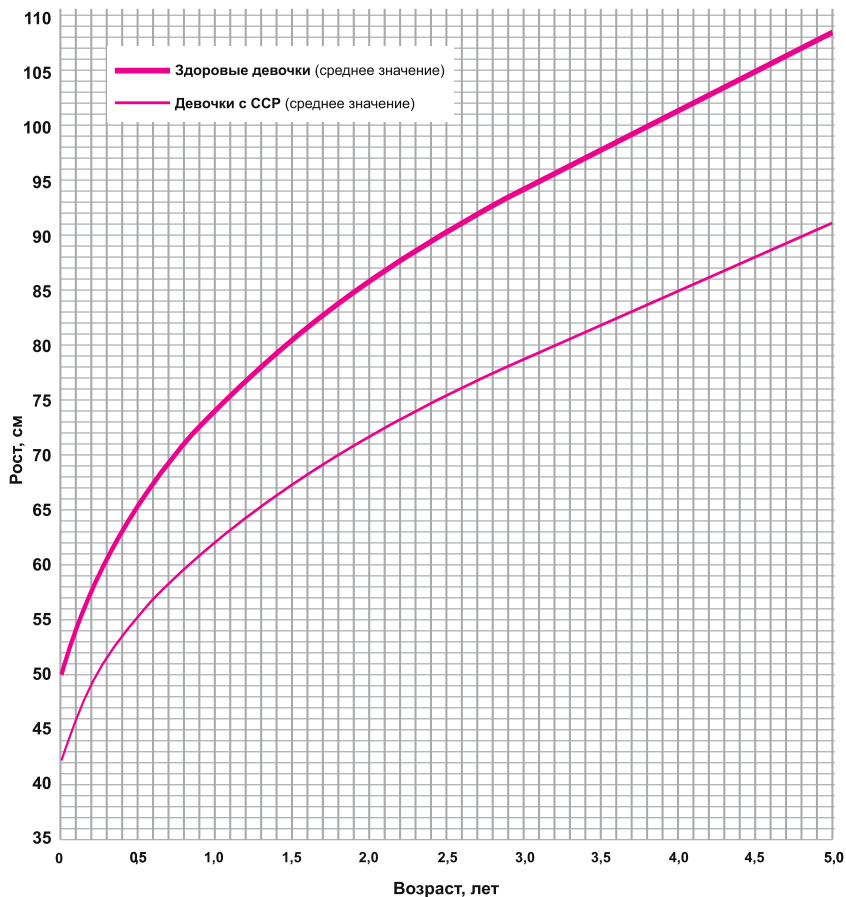


Рис. 3. Перцентильные кривые роста для мальчиков 0–5 лет с синдромом Сильвера – Рассела. Толстая линия представляет собой нормативную кривую роста для общей популяции, а тонкая линия указывает на среднюю длину тела или рост пациентов с ССР, не получавших лечения

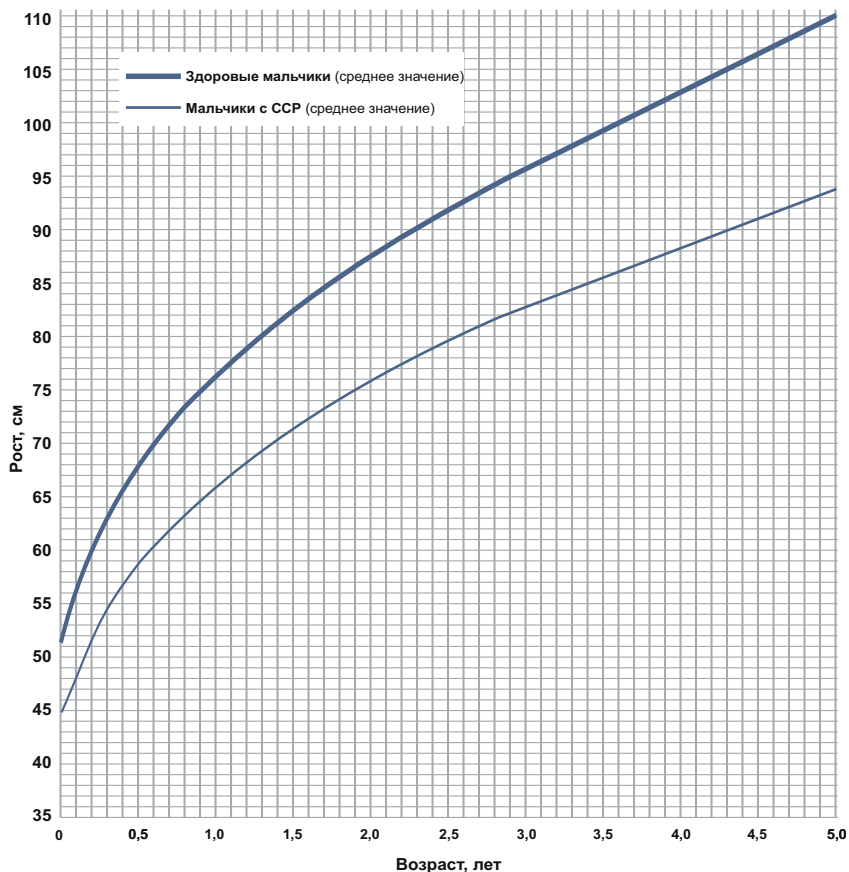


Рис. 4. Перцентильные кривые роста для девочек 2–16 лет с синдромом Сильвера – Рассела. Толстая линия представляет собой нормативную кривую роста для общей популяции, а тонкая линия указывает на среднюю длину тела или рост пациенток с ССР, не получавших лечения

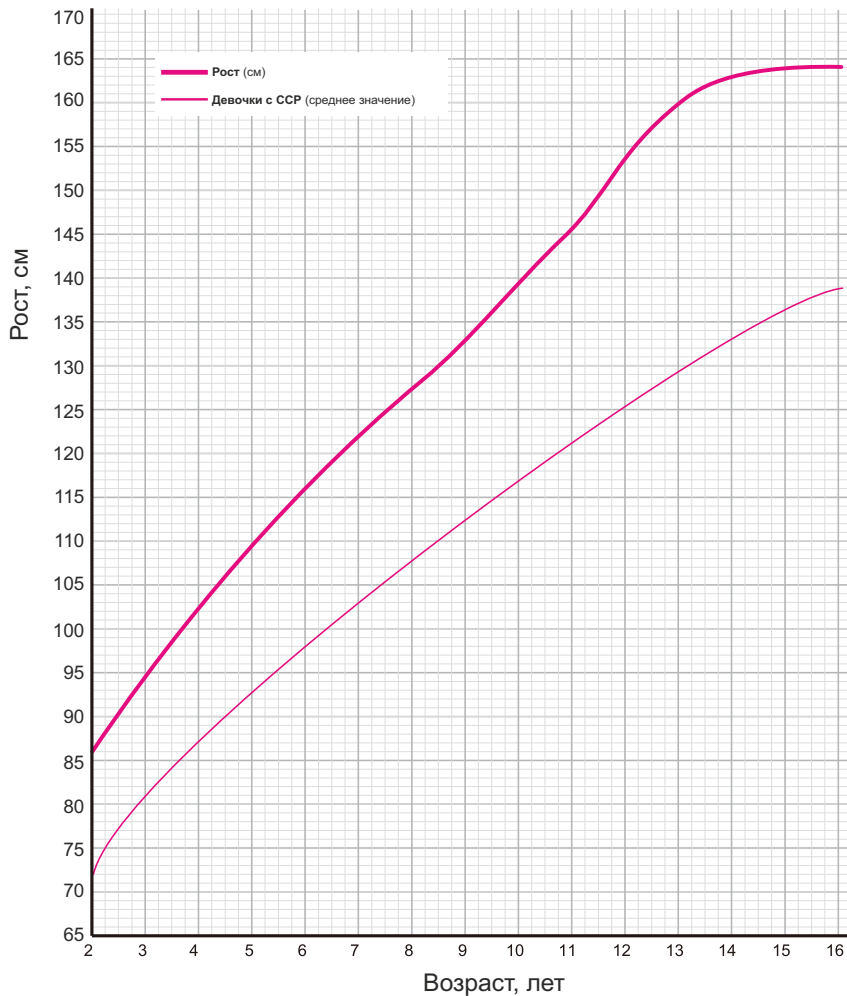
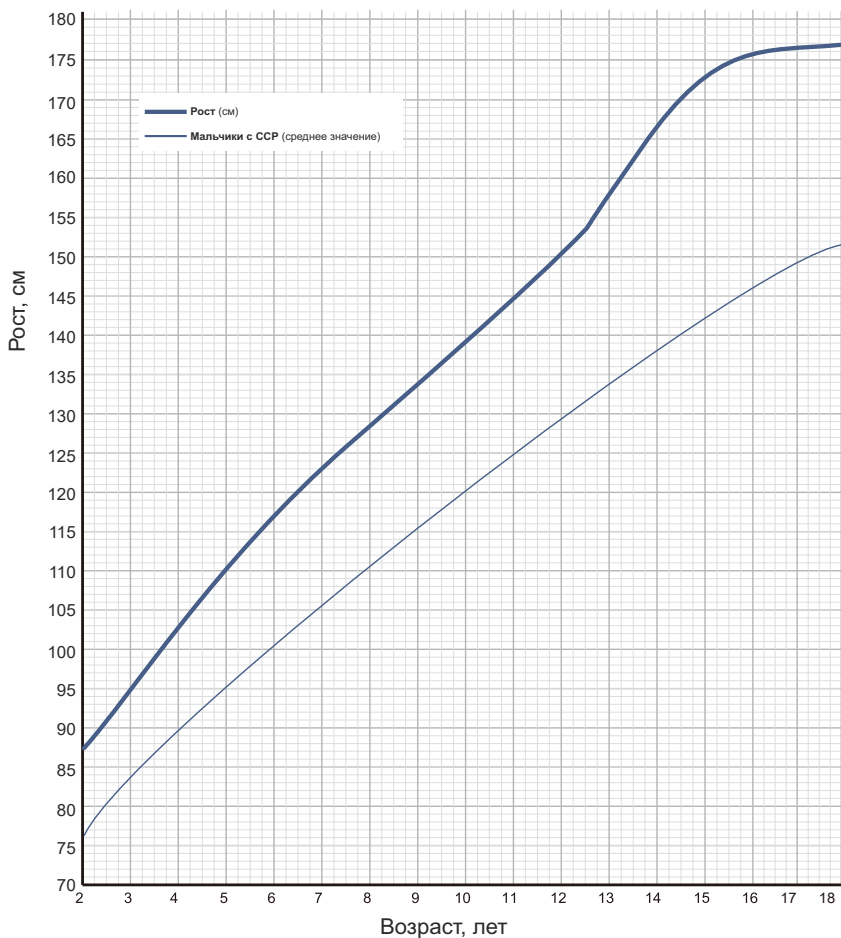


Рис. 5. Перцентильные кривые роста для мальчиков 2–18 лет с синдромом Сильвера – Рассела. Толстая линия представляет собой нормативную кривую роста для общей популяции, а тонкая линия указывает на среднюю длину тела или рост пациентов с ССР, не получавших лечения



Синдром Нунан

Клинически и генетически гетерогенное заболевание, развивающееся вследствие возникновения вариантных замен в генах, играющих роль в росте и развитии клеток, в частности в генах, участвующих в сигнальном пути RAS-МАРК. Основными признаками заболевания являются врожденные пороки сердца, низкий рост и характерные черты лица.

Этиология

В большинстве случаев причиной заболевания являются вариантные замены в гене *PTPN11*, но также встречаются патологические aberrации в других генах, таких как *SOS1*, *RAF1*, *RIT1*, *LZTR1*, *KRAS*, *MRAS*, *HRAS*, *SHOC2* и др.

Характер наследования аутосомно-доминантный (за исключением дефектов гена *LZTR1*, при которых заболевание может наследоваться как аутосомно-доминантно, так и аутосомно-рецессивно).

Эпидемиология

Частота встречаемости синдрома Нунан (СН) оценивается как 1 на 1 000 – 1 на 2 500 новорожденных [17].

История

В 1962 году американский детский кардиолог Jacqueline Noonan впервые описала группу из 9 пациентов со схожими

фенотипическими признаками, такими как характерные черты лица (широкий лоб, гипертелоризм, птоз), пороки сердца (стеноз легочной артерии и др.) и задержка роста, охарактеризовав заболевание как «кардио-фациально-стволовая» патология. В 1971 году на симпозиуме, посвященном кардиоваскулярным заболеваниям, для обозначения этого симптомокомплекса был официально утвержден эпоним «синдром Нунан».

Клиническая картина

Синдром Нунан характеризуется полиорганным вовлечением с широким спектром симптомов [17].

В неонатальном периоде СН можно заподозрить на основании трудности в кормлении и плохой прибавки в весе. У многих пациентов возникают трудности с набором веса, и они имеют астеническое телосложение на протяжении всей жизни.

Характерные фенотипические особенности (широкий лоб, низко посаженные повернутые кзади уши, гипертелоризм, птоз и антимонолоидный разрез глаз, короткая шея, крыловидные складки шеи, микрогнатия, глубокий фильтр) часто более очевидны в младенческом возрасте. С взрослением ребенка лицо приобретает более треугольную форму с заметными кожными складками.

Кардиальная патология – наиболее серьезная из проблем при СН. Наиболее часто встречающийся врожденный порок сердца – стеноз легочной артерии (50–60 %) с недостаточностью клапана легочной артерии и другими типами карди-

альной патологии (дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки и др.). Примерно в 20 % случаев встречается внутриутробно развившаяся гипертрофическая кардиомиопатия, которая может иметь стабильное или прогрессирующее течение. С возрастом могут развиваться расширение коронарных артерий и болезнь мойя-мойя (редкое заболевание артерий головного мозга, при котором происходит прогрессивный стеноз и окклюзия просвета начальных сегментов крупных мозговых артерий).

Задержка роста встречается примерно в 50 % случаев, манифестирует постнатально и не всегда связана с дефицитом гормона роста. Однако, как и при ССР, при синдроме Нунан нашел применение рГР.

Помимо перечисленных признаков, у людей с СН могут наблюдаться умственная отсталость или трудности в обучении.

Для удобства верификации СН была разработана система баллов, помогающая диагностировать пациентов с этим заболеванием (табл. 2). Диагноз устанавливается при наличии у пациента типичных лицевых дисморфизмов и одного из других признаков 2Б-6Б, или при наличии двух признаков из категорий 2М-6М, или при наличии лицевых дисморфизмов и двух признаков 2Б-6Б или трех признаков 2М-6М.

Таблица 2. Диагностические критерии синдрома Нунан [18]

Признаки	Большие (Б)	Малые (М)
1. Лицевые	Типичные лицевые дисморфизмы (черты лица меняются в зависимости от возраста)	Суггестивные лицевые дисморфизмы
2. Кардиальные	Стеноз аортального клапана, гипертрофическая кардиомиопатия и/или электрокардиографические результаты, характерные для синдрома Нунан	Другие дефекты
3. Рост	< 3 перцентиля	< 10 перцентиля
4. Грудная клетка	Килевидная грудная клетка/ воронкообразная грудная клетка	Широкая грудная клетка
5. Наследственный анамнез	Родственник первой степени с подтвержденным синдромом Нунан	Родственник первой степени с предполагаемым синдромом Нунан
6. Другие признаки	Все из перечисленного: умственная отсталость, крипторхизм и дисплазия лимфатических сосудов	Одно из перечисленных: умственная отсталость, крипторхизм или дисплазия лимфатических сосудов

Ниже представлены несколько вариантов кривых роста для пациентов с синдромом Нунан.

Ссылки для скачивания:

http://jspe.umin.jp/medical/files_chart/NSGC_boy_eng.pdf

http://jspe.umin.jp/medical/files_chart/NSGC_girl_eng.pdf

https://rasopathiesnet.org/wp-content/uploads/2014/01/265_Noonan_Guidelines.pdf

Рис. 6. Перцентильные кривые роста и веса для мальчиков 0–20 лет с синдромом Нунан. Заполненная область представляет собой таблицу роста и веса в поперечном сечении для здоровых мальчиков

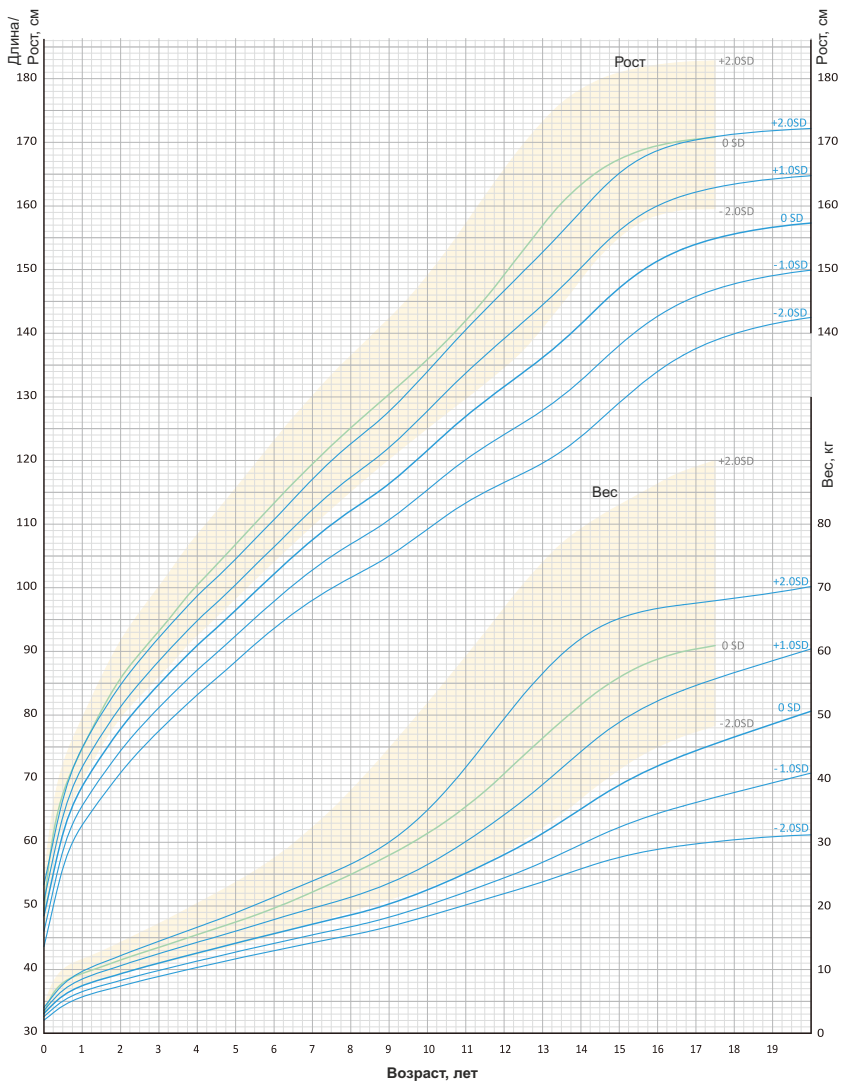
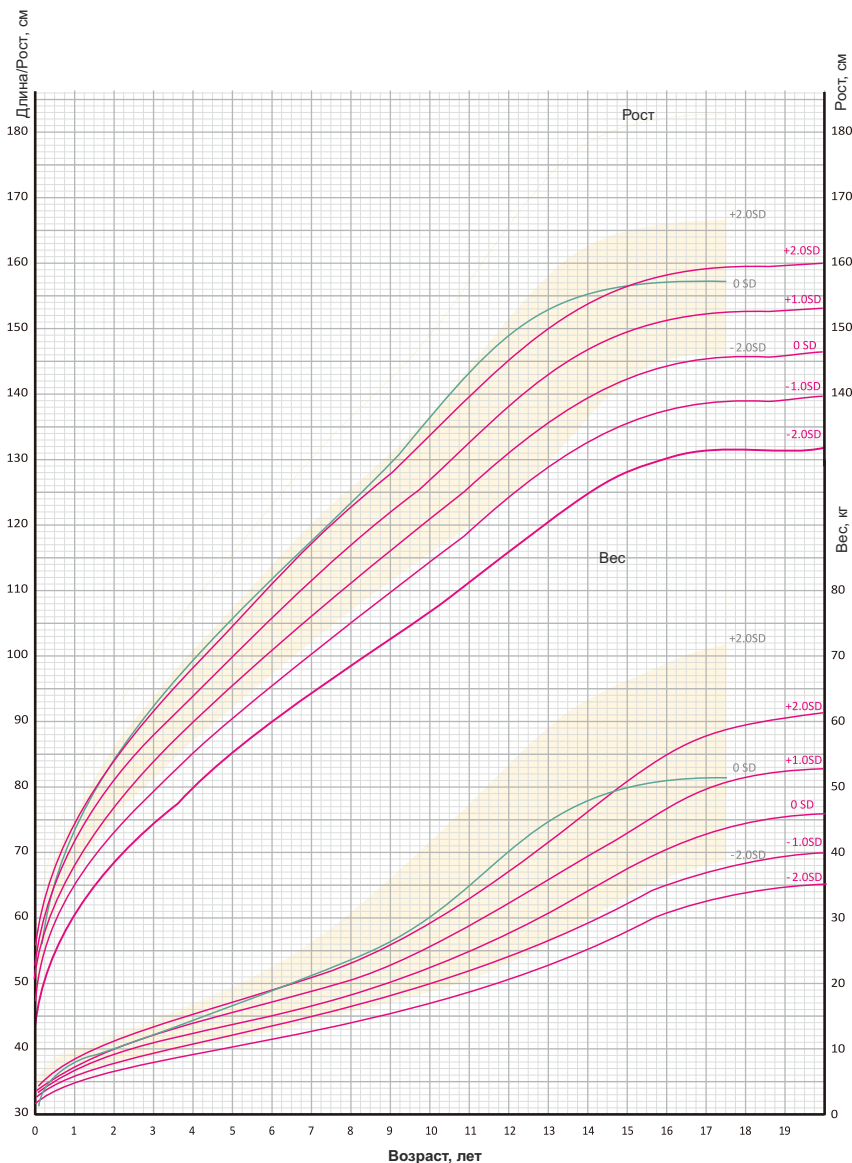


Рис. 7. Перцентильные кривые роста и веса для девочек 0–20 лет с синдромом Нунан. Заполненная область представляет собой таблицу роста и веса в поперечном сечении для здоровых девочек



Синдром Корнелии де Ланге

Орфанное генетическое заболевание, характеризующееся мультисистемным поражением. На сегодняшний день различают два типа заболевания. Первый, классический, характеризуется значительной задержкой роста и психомоторного развития, а также выраженными пороками внутренних органов, лица и конечностей. Второй тип включает те же аномалии лица и скелета, но без выраженных нарушений в развитии внутренних органов, а психомоторное и интеллектуальное развитие характеризуется пограничной задержкой.

Эпидемиология

Частота встречаемости синдрома по данным разных авторов варьирует и составляет 1 случай на 10 000–30 000 живорожденных, не зависит от пола [19].

Этиология

Идентифицировано 7 генов, связанных с синдромом Корнелии де Ланге (СКдЛ) [20]. В 70 % случаев выявляются варианты аберрации в 5 генах (*NIPBL*, *SMC3*, *RAD21*, *BRD4*, *ANKRD11*). Из этих генов в 60 % случаев причиной СКдЛ является дефект гена *NIPBL*, который приводит к развитию классической формы заболевания. Остальные 40 % – с оставшимися 4 генами, варианты аберрации в которых приводят к неклассическим формам СКдЛ.

Дефекты в наследуемых X-сцепленных генах *HDAC8* и *SMC1A* (или *SMC1L1*) приводят к неклассическому фенотипу СКДЛ и составляют оставшиеся 30 %.

В недавних публикациях отмечают возможную роль аберраций в гене *MAU2* как причины развития данной патологии.

История

Синдром получил свое название в честь голландского педиатра Cornelia de Lange, которая в 1933 году детально изложила симптомы заболевания у пяти детей. Однако признаки синдрома, сопровождающегося умственной отсталостью и многочисленными нарушениями развития, были впервые описаны немецким врачом W. R. C. Brachmann еще в 1916 году [20].

Клиническая картина [20, 21]

Фенотип классического СКДЛ состоит из:

- отличительных черепно-лицевых особенностей;
- задержки внутриутробного и постнатального развития;
- редукционных деформаций (в особенности верхних конечностей);
- гирсутизма;
- задержки психомоторного развития/умственной отсталости.

Помимо перечисленных, могут иметь место такие нарушения, как гастроэзофагеальный рефлюкс (наиболее частое

осложнение у пациентов с СКдЛ), нейросенсорная тугоухость, врожденные пороки сердца, аномалии органов репродуктивной системы (крипторхизм, двурогая матка, гипоплазия гениталий и др.), редко – почечная патология (пузырно-мочеточниковый рефлюкс).

Отличительные черепно-лицевые особенности включают брахицефалию, синюфрию, густые дугообразные брови, длинные ресницы, короткий нос с вогнутой спинкой и вывернутыми ноздрями, длинным желобком и тонкой верхней губой, ретрогнатию.

Как уже было сказано ранее, **задержка роста** – характерный и распространенный при СКдЛ признак, манифестирующий внутриутробно. Характерны низкий рост, дефицит веса, микроцефалия, сохраняющиеся в зрелом возрасте. Дефицит гормона роста обычно нехарактерен, в случаях его подтверждения пациентам инициируется заместительная гормональная терапия соматропином.

Пациентам с классическим фенотипом заболевания диагноз обычно устанавливается сразу после рождения, что позволяет инициировать необходимое лечение своевременно.

NB! Дети с СКдЛ чаще всего имеют низкие росто-весовые показатели. Важно осведомлять педиатров об опасности перекормливания детей с целью набора веса, так как это может ухудшить проявления гастроэзофагеального рефлюкса и привести к аспирации кислотного содержимого желудка с развитием пневмонита (наиболее частая причина ранней смертности у

детей с СКдЛ). В связи с этим необходимо ориентироваться на кривые роста и веса для данной патологии [21].

Неклассические формы СКдЛ обычно протекают легче, имеют менее специфический фенотип, в связи с чем их диагностика часто затруднена.

Таблица 3. Критерии синдрома Корнелии де Ланге (на основании первого международного консенсуса по диагностике и лечению синдрома Корнелии де Ланге, 2018 год) [21]

Кардинальные черты (по 2 балла за каждую, если присутствует)	Предполагаемые признаки (по 1 баллу за каждый, если присутствует)
<ul style="list-style-type: none"> • Синофрис и/или густые брови • Короткий нос, вогнутая спинка носа и/или вздернутый кончик носа • Длинный и/или гладкий желобок • Тонкая верхняя губа, красная и/или опущенные уголки рта • Олигодактилия кисти и/или адактилия • Врожденная диафрагмальная грыжа 	<ul style="list-style-type: none"> • Умственная отсталость • Пренатальная задержка роста (< 2 SD) • Постнатальная задержка роста (< 2 SD) • Микроцефалия (пренатальная и/или постнатальная) • Маленькие руки и/или ноги • Короткий пятый палец • Гирсутизм
<p>Клиническая оценка</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 11 баллов, не менее 3 признаков являются кардинальными: классический СКдЛ • 9 или 10 баллов, не менее 2 признаков являются кардинальными: неклассический СКдЛ • 4–8 баллов, хотя бы 1 признак является кардинальным: показано проведение молекулярного-генетического исследования на СКдЛ • < 4 баллов: недостаточно для проведения молекулярно-генетического исследования на СКдЛ 	

Ссылки для скачивания кривых роста для пациентов с СКдЛ:
<https://www.cdls.org.uk/growth-charts.html>
<https://www.cdlsworld.org/xwiki/bin/view/CdLSTopics/GrowthCharts>

Рис. 8. Перцентильные кривые роста для мальчиков 0–3 лет с синдромом Корнелии де Ланге (заполненная область). Черные линии представляют собой таблицу роста в поперечном сечении для здоровых мальчиков

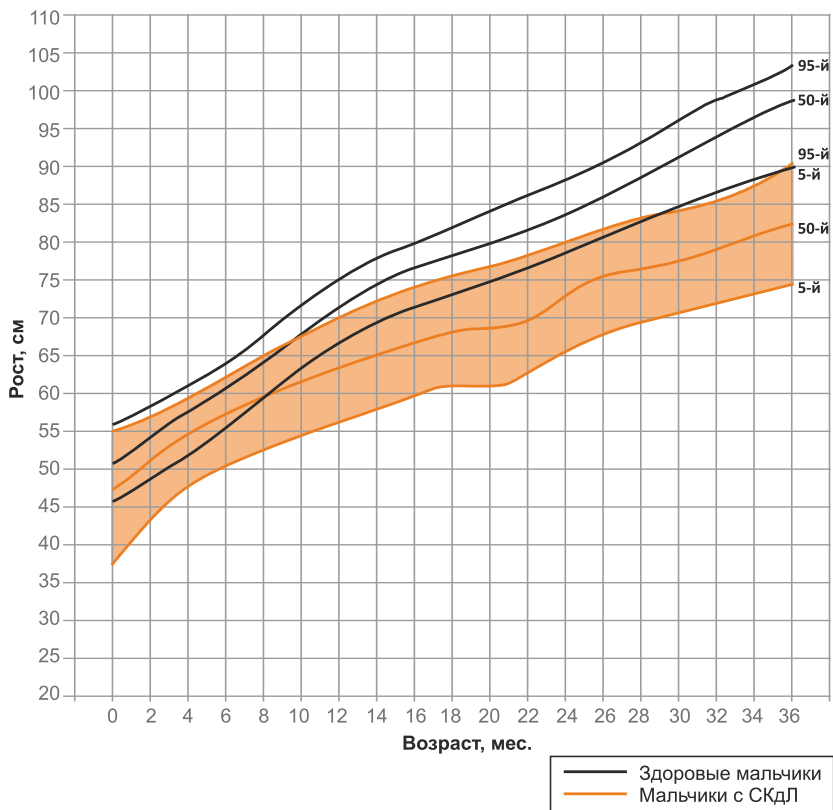


Рис. 9. Перцентильные кривые роста для девочек 0–3 лет с синдромом Корнелии де Ланге (заполненная область). Черные линии представляют собой таблицу роста в поперечном сечении для здоровых девочек

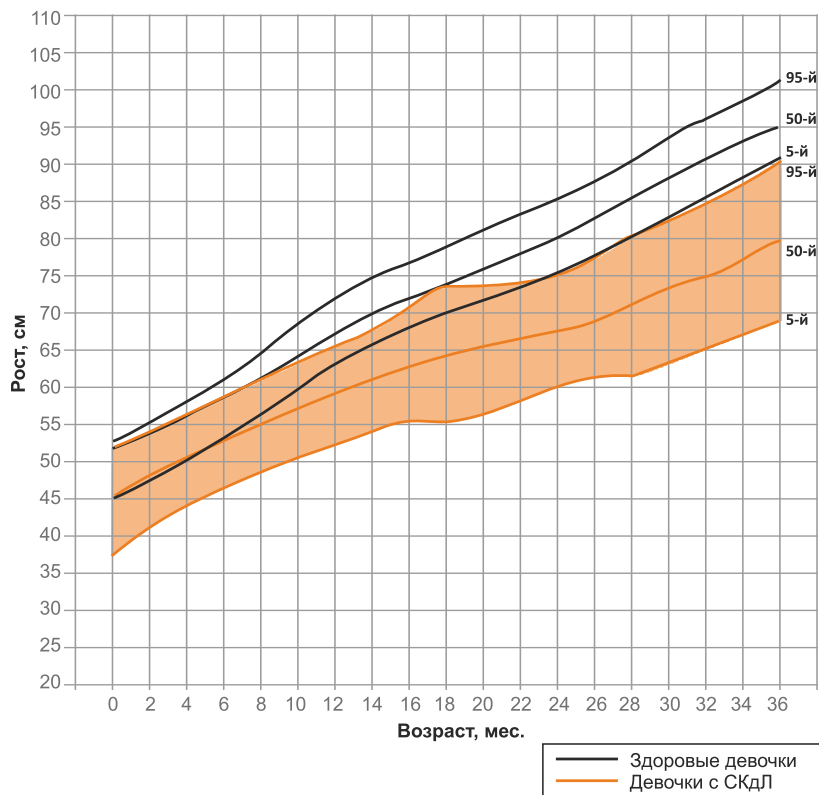


Рис. 10. Перцентильные кривые веса для мальчиков 0–3 лет с синдромом Корнелии де Ланге (заполненная область). Черные линии представляют собой таблицу веса в поперечном сечении для здоровых мальчиков

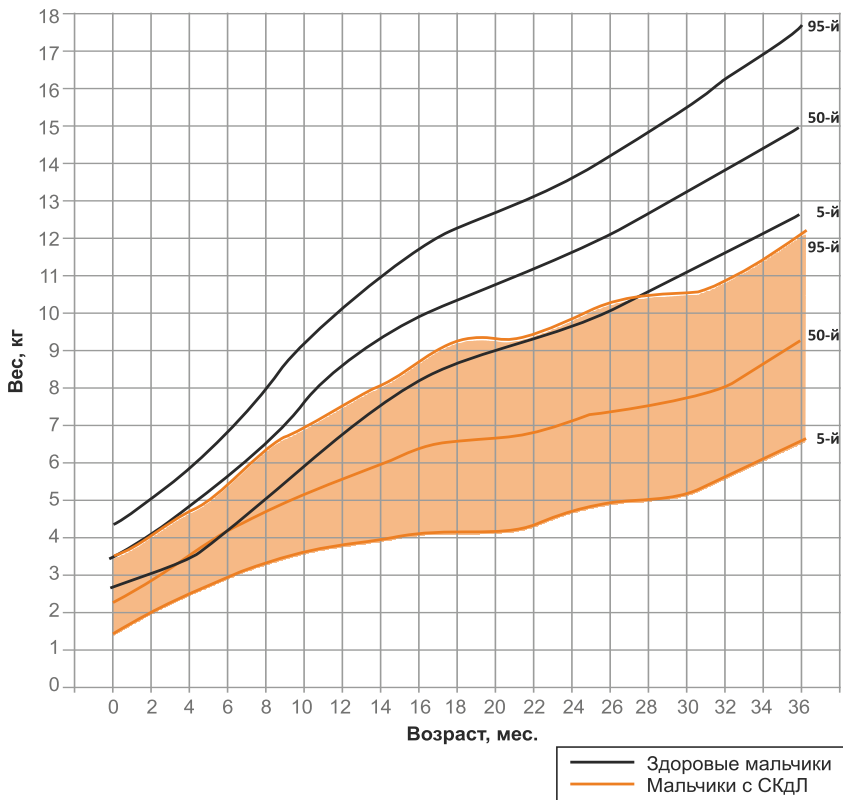


Рис. 11. Перцентильные кривые веса для девочек 0–3 лет с синдромом Корнелии де Ланге (заполненная область). Черные линии представляют собой таблицу веса в поперечном сечении для здоровых девочек

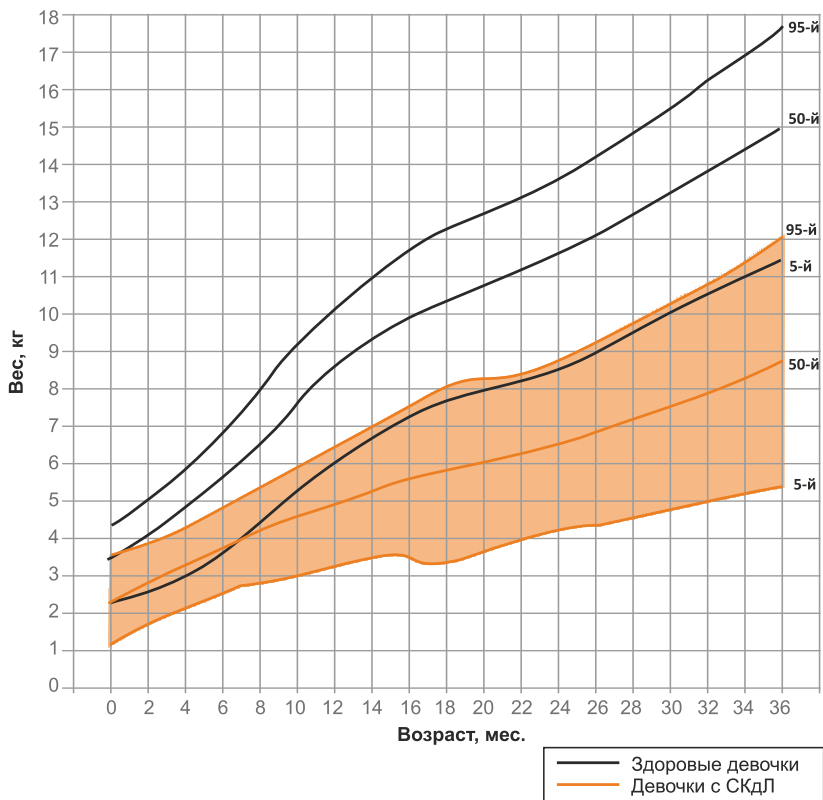


Рис. 12. Перцентильные кривые роста для мальчиков 2–18 лет с синдромом Корнелии де Ланге (заполненная область). Черные линии представляют собой таблицу роста в поперечном сечении для здоровых мальчиков

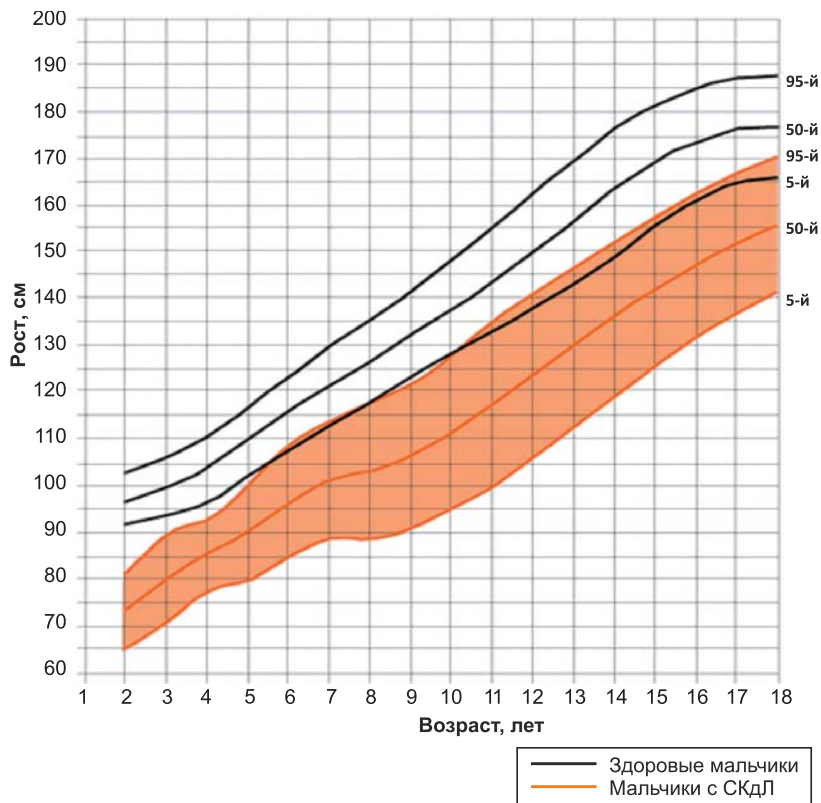


Рис. 13. Перцентильные кривые роста для девочек 2–18 лет с синдромом Корнелии де Ланге (заполненная область). Черные линии представляют собой таблицу роста в поперечном сечении для здоровых девочек

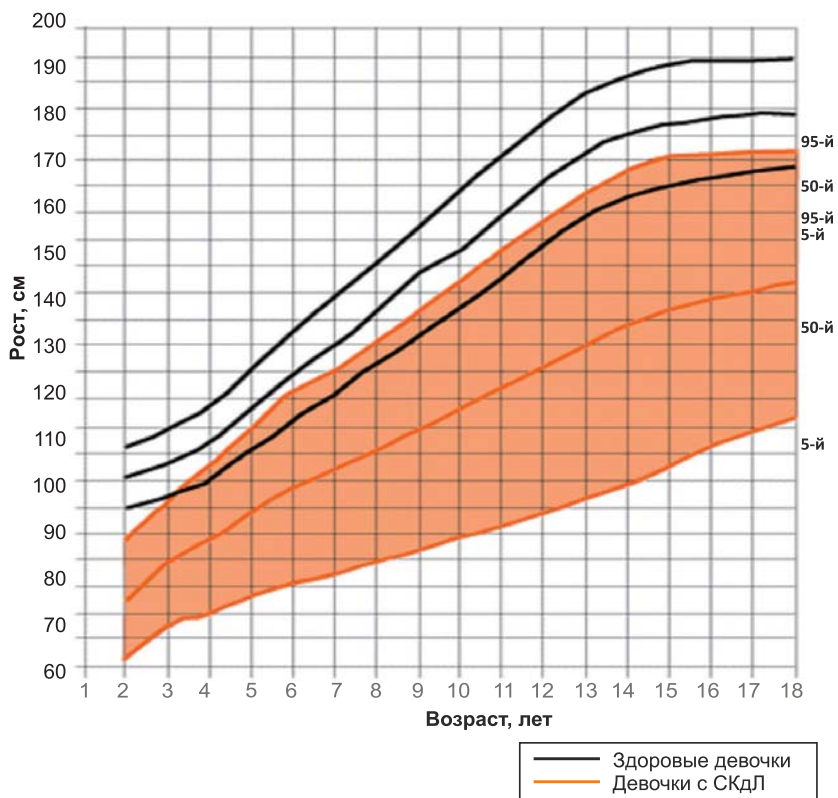


Рис. 14. Перцентильные кривые веса для мальчиков 2–18 лет с синдромом Корнелии де Ланге (заполненная область). Черные линии представляют собой таблицу веса в поперечном сечении для здоровых мальчиков

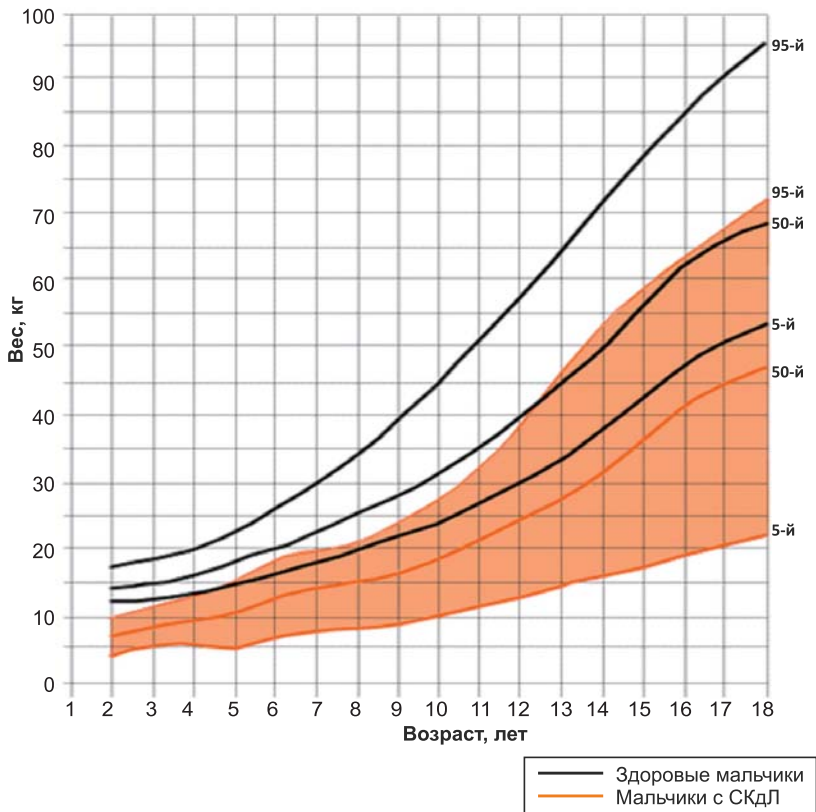
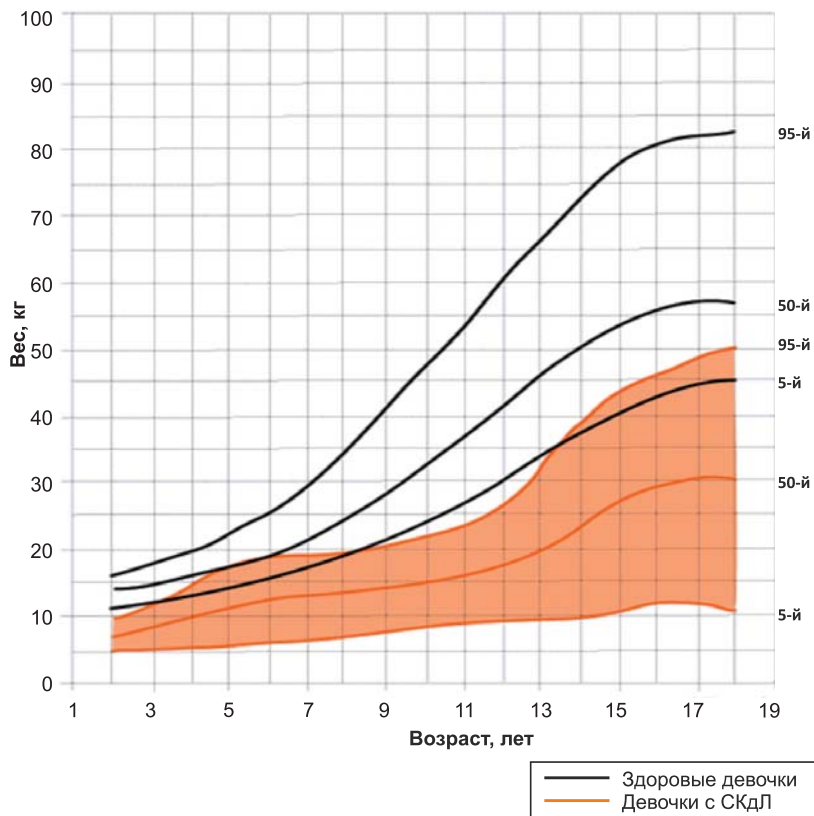


Рис. 15. Перцентильные кривые веса для девочек 2–18 лет с синдромом Корнелии де Ланге (заполненная область). Черные линии представляют собой таблицу веса в поперечном сечении для здоровых девочек



Синдром Прадера – Вилли

Редкое генетическое заболевание, характеризующееся выраженным клиническим полиморфизмом и включающее в себя ожирение, фенотипические особенности, задержку роста, психомоторного и умственного развития, гипогонадизм, нарушение дыхания во сне.

Этиология

Синдром Прадера – Вилли (СПВ) – это патология импринтинга, проявляющаяся в нарушении экспрессии участка длинного плеча 15-й хромосомы отцовского происхождения (локусы q11-13).

В 65–75 % случаев синдром развивается вследствие делеции отцовской 15-й хромосомы, в 20–30 % случаев развивается вследствие однородительской дисомии (наследование обеих 15-х хромосом от матери). Крайне редко (в 1–3 % случаев) встречаются дефекты центра импринтинга, в том числе микроделеция центра импринтинга [22].

Эпидемиология

По данным многочисленных исследований, распространенность СПВ оценивается 1 на 10 000–30 000 живорожденных [22, 23].

История

Синдром Прадера – Вилли был впервые описан в 1956 году швейцарскими врачами А. Prader, G. Willi, A. Labhart на основе клинического наблюдения за девятью детьми, у которых были отмечены гипотония при рождении, ненасытный аппетит, раннее развитие ожирения, маленькие размеры кистей и стоп, низкий рост и снижение интеллекта. В некоторых источниках можно встретить эпоним «синдром Прадера – Лабхарта – Вилли» [22].

Клиническая картина

Клиническая картина СПВ различается в зависимости от возрастной группы (табл. 4, 5) [23, 24].

Фенотипические особенности: узкое височное расстояние, миндалевидные глаза, узкая переносица, тонкая красная кайма губ, опущенные углы рта, гипопигментация кожи и, реже, волос.

Психомоторное развитие детей с СПВ отстает от возрастной нормы, коэффициент их интеллектуального развития варьирует от 20 до 80 единиц (при норме 85–115 единиц). Обычно у таких детей хорошо развита долговременная зрительная память, они способны научиться читать и могут иметь богатый пассивный словарный запас, однако их собственная речь часто хуже понимания. Слуховая память, математические способности, навыки письма, а также зрительная и слуховая кратковременная память у них часто значительно слабее.

Дети с СПВ обычно доброжелательны, но их настроение часто меняется и могут проявляться тревожность, вспышки гнева, обсессивно-компульсивное поведение, сложность в принятии изменений. Недавний метаанализ, включивший 786 человек с СПВ, показал, что в 26,7 % случаев поведенческие особенности пациентов соответствовали критериям расстройства аутистического спектра.

Одной из важных проблем является склонность к дерматилломании (ковыряние кожи и слизистых оболочек), часто приводящая к хроническим открытым язвам, их инфицированию и образованию рубцов.

Эндокринные проявления СПВ:

1. Гипогонадизм связан с низкой концентрацией гонадотропинов, что приводит к неполному, задержанному или нарушенному половому развитию.

Возникая независимо от пола, проявляется в виде врожденной генитальной гипоплазии, а в дальнейшем – бесплодия у большинства пациентов.

Для пациентов мужского пола характерны микропения, гипоплазия мошонки, в 80–90 % случаев – односторонний или двусторонний крипторхизм.

У девочек малые размеры малых и больших половых губ часто остаются незамеченными.

2. **Задержка роста** отмечается у 60–70 % пациентов, в некоторых случаях становится очевидной лишь после

10 лет. Отсутствие пубертатного скачка приводит к среднему росту без лечения 155 см у мужчин и 148 см у женщин. Дефицит СТГ выявляется и у взрослых пациентов, в связи с чем лечение соматропином показано как для детей, так и для взрослых людей с СПВ.

3. Сахарный диабет 2 типа поражает около 25 % пациентов, в среднем манифестируя в возрасте 20 лет.
4. Вторичный гипотиреоз встречается в 25 % случаев.
5. Вторичный гипокортицизм – крайне редкое осложнение СПВ, встречается у 1,2 % взрослых с СПВ и часто не приводит к необходимости применения гидрокортизона на постоянной основе.
6. Ожирение развивается вследствие гиперфагического поведения и сниженного расхода энергии (из-за снижения двигательной активности и снижения мышечной массы тела).

Характер распределения жировой ткани центральный (живот, ягодицы, бедра). Отдельно отмечают относительно небольшое содержание висцерального жира, не коррелирующее со степенью ожирения.

Ожирение и его осложнения являются основными причинами заболеваемости и смертности при СПВ. По данным нескольких крупных исследований, дыхательная недостаточность – наиболее частая причина смерти у детей, а сердечно-сосудистые заболевания – у взрослых.

Таблица 4. Клинические признаки синдрома Прадера – Вилли

Возраст	Клинические признаки
Неонатальный период	Гипотония, вялость сосания
1 месяц – 2 года	Гипотония, вялость сосания. Задержка развития
2–6 лет	Неонатальная гипотония, вялость сосания в анамнезе. Задержка психомоторного и/или речевого развития
6–12 лет	Неонатальная гипотония, вялость сосания в анамнезе. Задержка психомоторного и/или речевого развития. Гиперфагия, ожирение (при отсутствии контроля за пищевым поведением ребенка)
13 лет и старше	Умственная отсталость. Гиперфагия, ожирение, гипогонадизм, обсессивно-компульсивные расстройства, вспышки гнева. Гипогонадотропный гипогонадизм

Таблица 5. Фазы питания людей с синдромом Прадера – Вилли [25]

Фаза	Средний возраст	Характеристики
0	От пренатального до рождения	Снижение шевеления плода, незначительная гипотрофия, нередко – асфиксия
1a	От рождения до 9 мес.	Снижение аппетита на фоне гипотонии и вялости сосания
1б	9–25 мес.	Улучшение аппетита и питания; правильный рост
2a	2,1– 4,5 года	Набор веса без усиления аппетита или избытка потребления калорий
2б	4,5–8 лет	Повышение аппетита и потребления калорий, сохранно чувство насыщения
3	8–18 лет	Гиперфагия, редкое чувство насыщения
4	Взрослые	В некоторых случаях аппетит нормализуется

Ссылка для скачивания перцентильных кривых роста и веса, а также окружности головы для детей разных возрастных групп и пола с синдромом Прадера – Вилли:

<https://ipwso.org/information-for-medical-professionals/pws-growth-charts/>

Рис. 16. Перцентильные кривые веса роста для мальчиков (вверху) и девочек (внизу) 3–18 лет с синдромом Прадера – Вилли (сплошные линии). Заштрихованная область представляет собой диапазоны нормативных перцентилей: 97-й – 50-й перцентиль в темной области и 50-й – 3-й перцентиль в светлой области

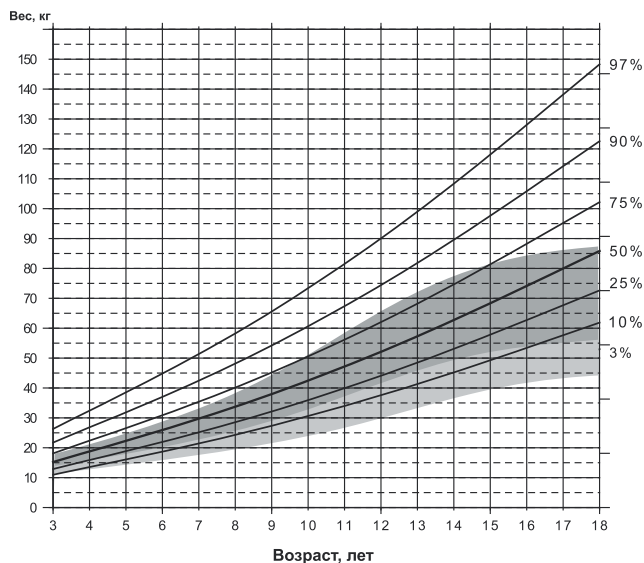
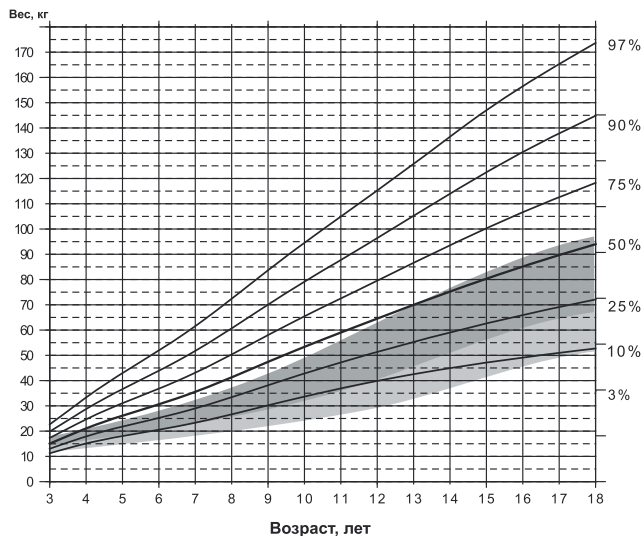


Рис. 17. Перцентильные кривые роста для мальчиков (вверху) и девочек (внизу) 3–18 лет с синдромом Прадера – Вилли (сплошные линии). Заштрихованная область представляет собой диапазоны нормативных перцентилей: 97-й – 50-й перцентиль в темной области и 50-й – 3-й перцентиль в светлой области

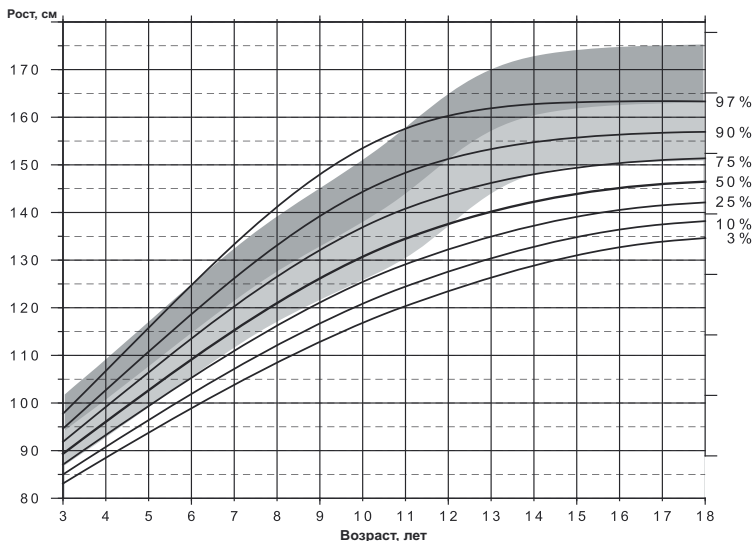
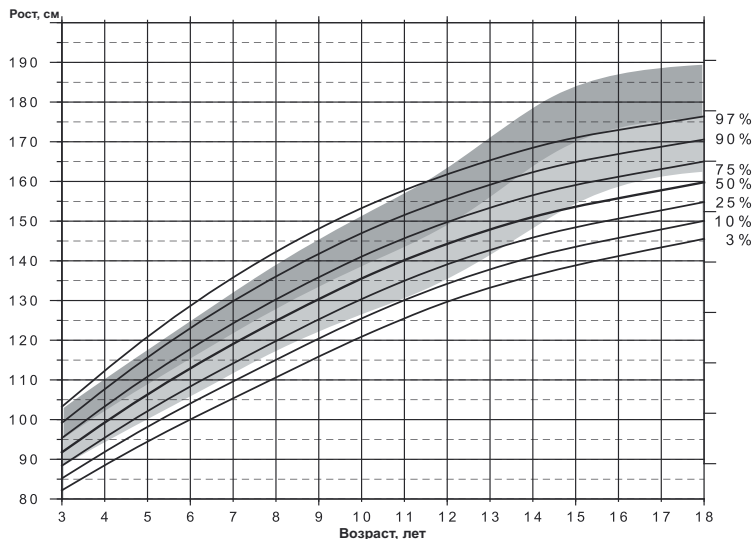


Рис. 18. Перцентильные кривые веса для девочек 0–3 лет с синдромом Прадера – Вилли (сплошные линии). Нормативный 50-й перцентиль выделен пунктирной линией

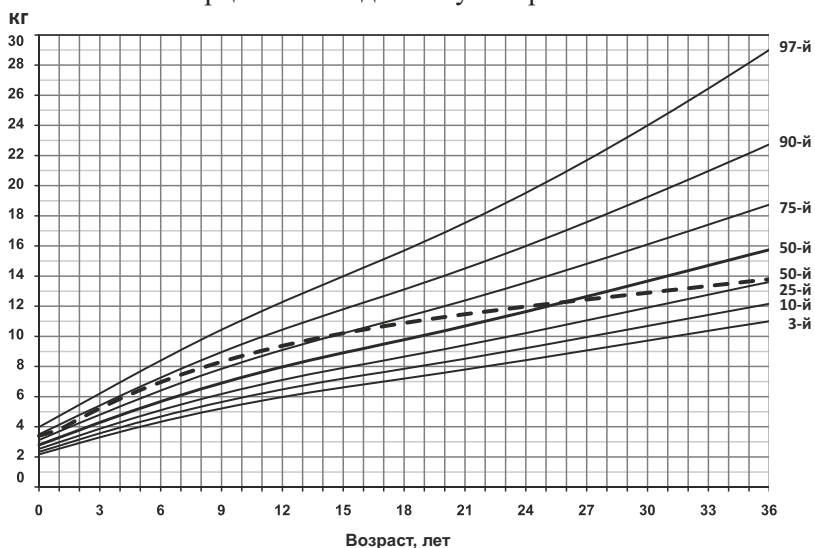


Рис. 19. Перцентильные кривые веса для мальчиков 0–3 лет с синдромом Прадера – Вилли (сплошные линии). Нормативный 50-й перцентиль выделен пунктирной линией

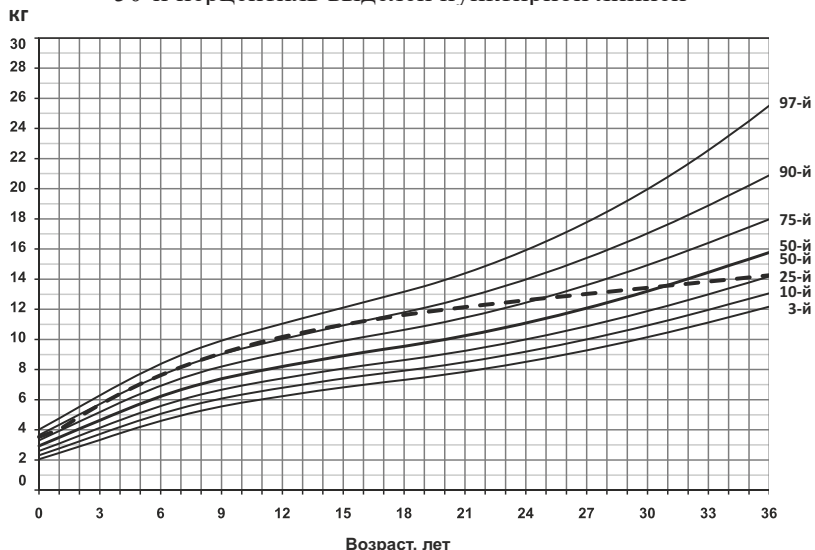


Рис. 20. Перцентильные кривые роста для девочек 0–3 лет с синдромом Прадера – Вилли (сплошные линии). Нормативный 50-й перцентиль выделен пунктирной линией

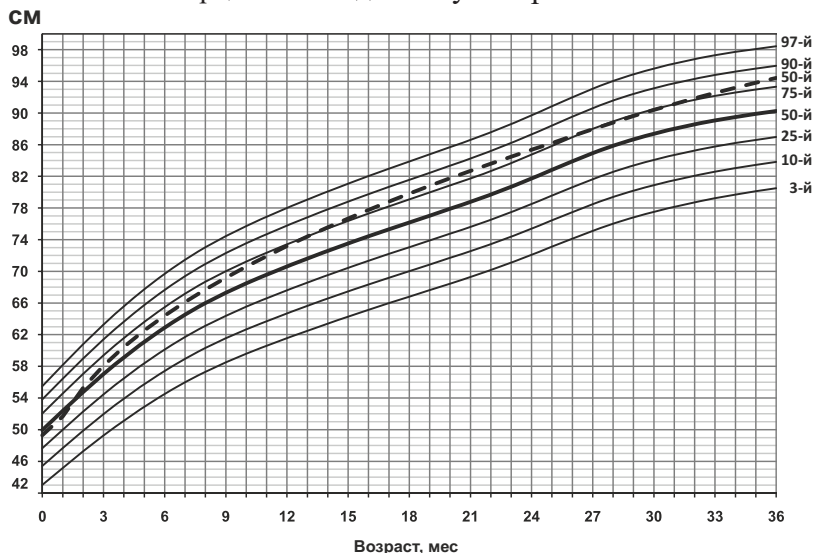
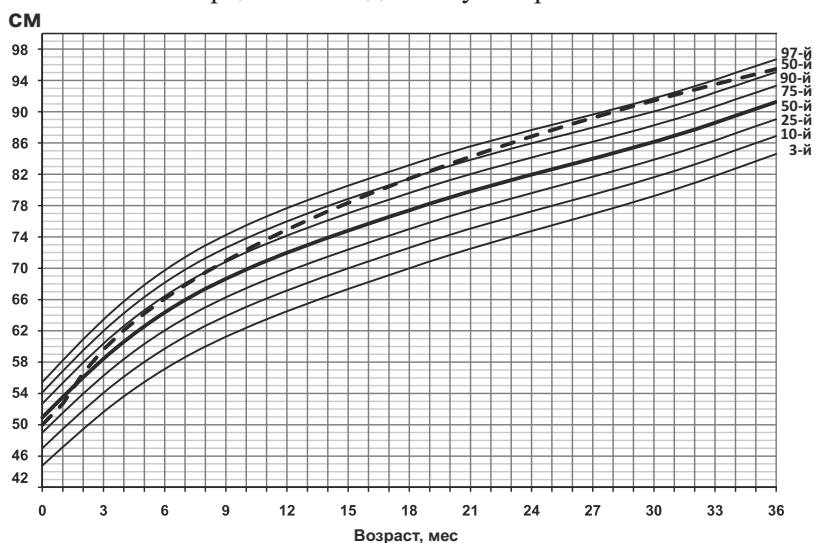


Рис. 21. Перцентильные кривые роста для мальчиков 0–3 лет с синдромом Прадера – Вилли (сплошные линии). Нормативный 50-й перцентиль выделен пунктирной линией



Синдром Ларона

Ультраорфанное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся грубой задержкой роста, вызываемой резистентностью к гормону роста на уровне тканей-мишеней вследствие патологии рецептора к СТГ.

Этиология

Причинами заболевания являются варианты аберрации в гене рецептора гормона роста (*GHR*) и в гене преобразователя сигнала и активатора транскрипции 5В (*STAT5b*), приводящие к развитию синдрома Ларона, в том числе в сочетании с иммунодефицитом [26].

Эпидемиология

Точная распространенность синдрома Ларона неизвестна, заболевание относится к ультраорфанным, чаще встречается в близкородственных браках (в закрытых популяциях) [26].

История

Заболевание впервые описано в 1966 году израильским эндокринологом Zvi Laron, который еще с 1958 года наблюдал за группой пациентов с низким ростом и повышенным/нормальным уровнем соматотропного гормона. Исследования доктора Цви Ларона положили начало для описания целой группы за-

болеваний, связанных с тяжелым первичным дефицитом инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР1) [26].

Клиническая картина

Для пациентов с синдромом Ларона (СЛ) характерны нормальные росто-весовые показатели при рождении, в некоторых случаях – умеренно сниженные показатели длины тела. С первого года жизни нарастает степень задержки роста и прогрессирует избыток веса.

Ввиду недостаточности ИФР1 в младенчестве часто развиваются гипогликемии.

Фенотип пациента некоторые авторы описывают как «образ купидона»: «кукольное» лицо (выступающий лоб, запавшая переносица, голубые склеры, тонкие и ломкие волосы, короткие конечности), низкий рост, избыток веса, высокий голос.

Характерна задержка полового созревания с сохранной фертильностью в дальнейшем [27, 28].

Диагностическими критериями СЛ являются нормальный или повышенный уровень СТГ, нормальный выброс СТГ на СТГ-стимуляционных пробах, низкий уровень ИФР1, не повышающийся на фоне введения экзогенного соматропина [28, 29].

NB! Интересно, что для людей с синдромом Ларона характерны более низкие показатели заболеваемости диабетом и онкологическими заболеваниями [30].

Учитывая патогенез заболевания, терапия соматропином у пациентов неэффективна. В настоящее время применяется препарат рекомбинантного ИФР1 (широко применяется в США и Европе, в РФ 18.04.2024 внесен в перечень лекарственных препаратов, закупаемых Фондом «Круг Добра») [31–33].

Ниже приведен единственный доступный график роста для пациентов с синдромом Ларона, опубликованный в 1993 году в статье Z. Laron и соавт. [34].

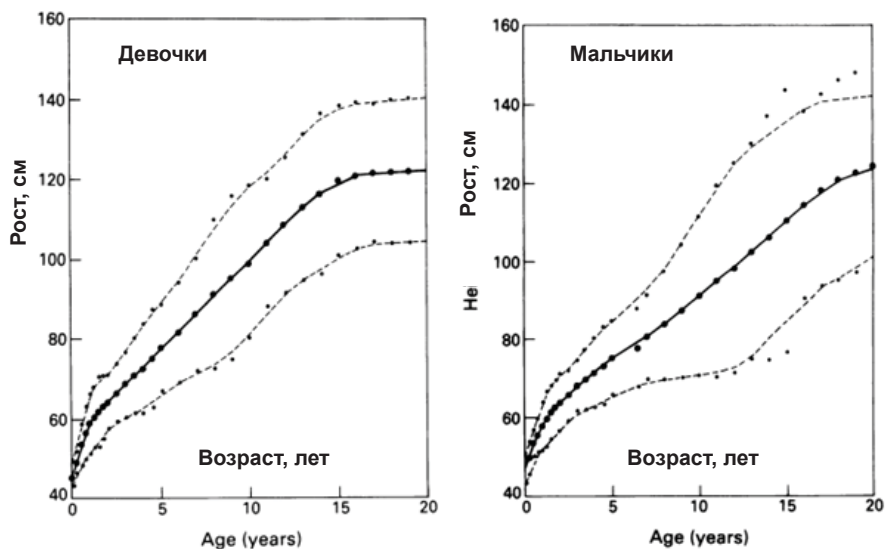


Рис. 22. Перцентильные кривые роста для девочек (слева) и мальчиков (справа) 2–20 лет с синдромом Ларона. Жирная линия – 50-й перцентиль, тонкие линии сверху и снизу – 3-й и 97-й перцентили

Ахондроплазия

Наиболее частая скелетная дисплазия, связанная с непропорциональной низкорослостью.

Этиология

Причиной развития заболевания являются варианты аберрации в гене *FGFR3*, кодирующем рецептор фактора роста фибробластов 3. Гиперактивация рецептора путем активации митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) приводит к подавлению пролиферации и дифференцировки хондроцитов в ростовой пластине [35, 36].

Тип наследования – аутосомно-доминантный, характерна полная пенетрантность. В 99 % случаев выявляется гетерозиготный вариант с.1138G > А, а у 1 % – вариант с.1138G > С, в связи с чем для диагностики заболевания рекомендуется генетическое исследование двух данных вариантов в гене *FGFR3* [36]. При атипичной форме заболевания рекомендовано проведение расширенных молекулярно-генетических исследований (исследование панели генов/полноэкзомное секвенирование) [37].

Эпидемиология

По данным разных авторов, распространенность ахондроплазии составляет 1 на 10 000–30 000 живорожденных, половых и расовых отличий не выявлено [37].

Клиническая картина

Таблица 6. Клинические признаки ахондроплазии

Возрастной период	Признаки
Пренатальный (по данным ультразвукового исследования с 22–26 нед.)	Короткие конечности, маленькая длина тела с ризомелией, искривление бедренной кости, замедление роста бедренной кости с 26 нед., соотношение длины бедренной кости к длине стопы <1, брахидактилия с трезубчатой конфигурацией кисти, узкая грудная клетка (при отсутствии гипоплазии легких), характерные черты лица (выступающие лобные бугры, гипоплазия средней части лица, уплощенная переносица), квадратные крылья подвздошных костей, многоводие
Неонатальный/постнатальный	Микроцефалия, широкий, плоский лоб, плоская переносица, пальцы в форме трезубца, непропорциональная низкорослость с ризомелическим укорочением конечностей (проксимальные сегменты плечевой и бедренной костей непропорционально короче дистальных сегментов), избыточные кожные складки на конечностях, длинная и узкая грудная клетка, неонатальная гипотония, выраженный поясничный лордоз

Ахондроплазия – заболевание, требующее междисциплинарного подхода. Американская ассоциация педиатров в 2020 году представила график наблюдения за здоровьем пациентов с ахондроплазией, который подразумевает необходимость антропометрии, осмотра неврологом, оториноларингологом в разные возрастные периоды, а также дополнительных обследований с целью своевременного выявления возможных осложнений [38].

Рентгенологическими признаками ахондроплазии являются диспропорция лицевой и мозговой частей черепа, уменьшение затылочного отверстия, укорочение основания черепа, укорочение и утолщение трубчатых костей, типичная форма таза (развернутые крылья подвздошных костей, уплощение крыши вертлужных впадин). В поясничном отделе характерно сужение расстояния между корнями дужек позвонков в каудальном направлении.

NB!

- Люди с ахондроплазией подвержены высокому риску развития неврологических осложнений в связи с аномалиями краниоцервикального перехода.
- Ввиду особенностей анатомии слухового прохода для людей с ахондроплазией, в особенности в детском возрасте, характерно развитие среднего отита с последующей тугоухостью.
- Из-за увеличения миндалин, глоссоптоза и слабости мышц глотки пациенты с ахондроплазией подвержены высокому риску обструктивного апноэ.
- Для людей с ахондроплазией повышен риск сердечно-сосудистых заболеваний, что связывают с меньшей продолжительностью их жизни относительно здоровой популяции.

В настоящее время для лечения ахондроплазии активно применяется препарат аналога натрийуретического пептида типа С (восоритид), действие которого состоит в ингибировании

нии МАРК-пути на уровне RAR-1, что увеличивает пролиферацию и дифференцировку хондроцитов эпифиза. **Препарат внесен в перечень лекарственных препаратов,купаемых Фондом «Круг Добра».**

В 2022 году опубликован Международный консенсус по диагностике, междисциплинарному ведению и пожизненному уходу за лицами с ахондроплазией [39].

*Ссылка для скачивания графиков роста для пациентов с ахондроплазией:
<https://littlepeopleuk.org/information-about-dwarfism-conditions/growth-charts>*

Рис. 23. Перцентильные кривые роста для девочек 0–3 (правый нижний угол) и 0–18 лет (верхние кривые) с ахондроплазией. Заштрихованная область представляет собой диапазоны нормативных перцентилей (в здоровой популяции)

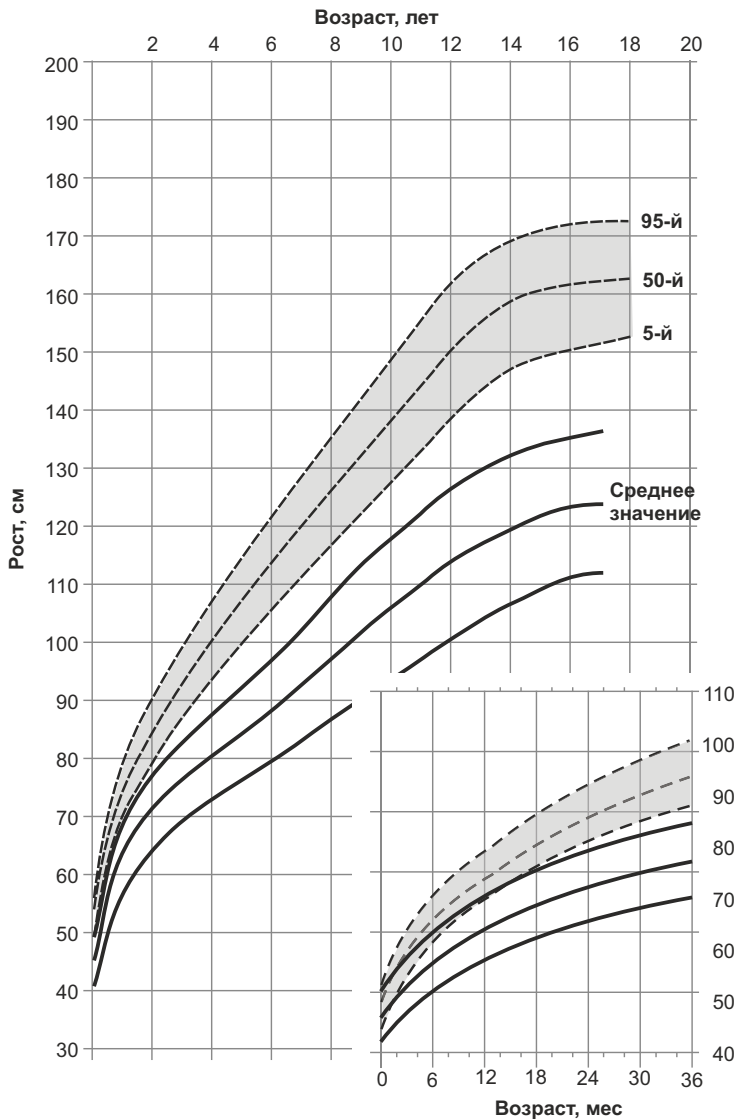
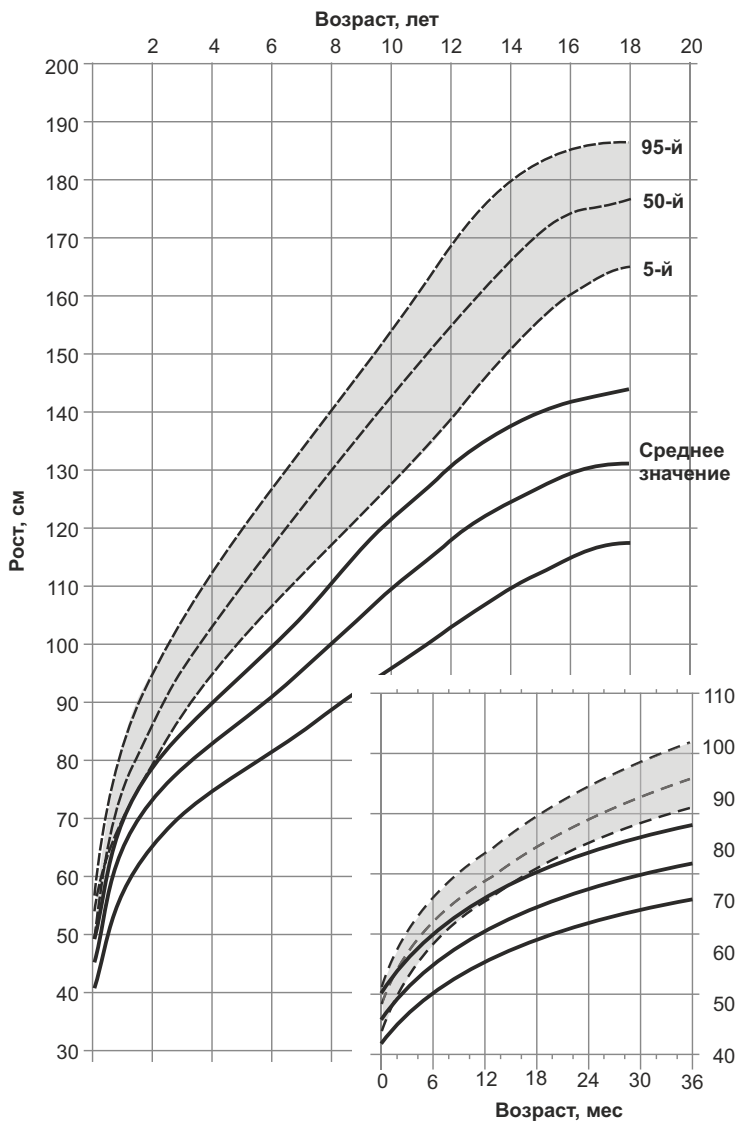


Рис. 24. Перцентильные кривые роста для мальчиков 0–3 лет (правый нижний угол) и 0–18 лет (верхние кривые) с ахондроплазией. Заштрихованная область представляет собой диапазоны нормативных перцентилей (в здоровой популяции)



Гипохондроплазия

Форма низкорослости со схожими с ахондроплазией проявлениями, но характеризующаяся менее выраженными скелетными аномалиями.

Этиология

Причиной развития заболевания являются варианты абберации в гене *FGFR3*. Тип наследования – аутосомно-доминантный. В 50 % случаев выявляются гетерозиготные варианты с.1620С > А, с.1620С > G и с.1619А > С [40].

Эпидемиология

В связи с мягким фенотипом гипохондроплазия часто остается недиагностированной, с чем связывают отсутствие точных данных о распространенности заболевания [41].

Клиническая картина

В отличие от ахондроплазии, при гипохондроплазии отсутствует костная патология черепа и таза (голова и лицо нормальных размеров, строение таза нормальное). Ввиду отсутствия патологии черепа неврологическая симптоматика для пациентов не характерна.

Характерно укорочение пальцев с нормальным их расположением (не трезубчатое), большеберцовая кость не искривлена, малоберцовая кость не укорочена.

Рентгенологические признаки гипохондроплазии: вогнутые контуры задней поверхности поясничных позвонков, укороченные и утолщенные плечевые и бедренные кости, эпифизы коленных суставов «квадратной» формы, локтевая кость в области лучезапястного сустава укорочена. Спинномозговой канал, в отличие от пациентов с ахондроплазией, не сужается в каудальном направлении, а остается примерно одинаковым [41].

*Ссылка для скачивания графиков роста для пациентов с гипохондроплазией:
<https://littlepeopleuk.org/information-about-dwarfism-conditions/growth-charts>*

Рис. 25. Перцентильные кривые роста, веса и окружности головы для девочек (слева) и мальчиков (справа) 0–4 лет с гипохондроплазией

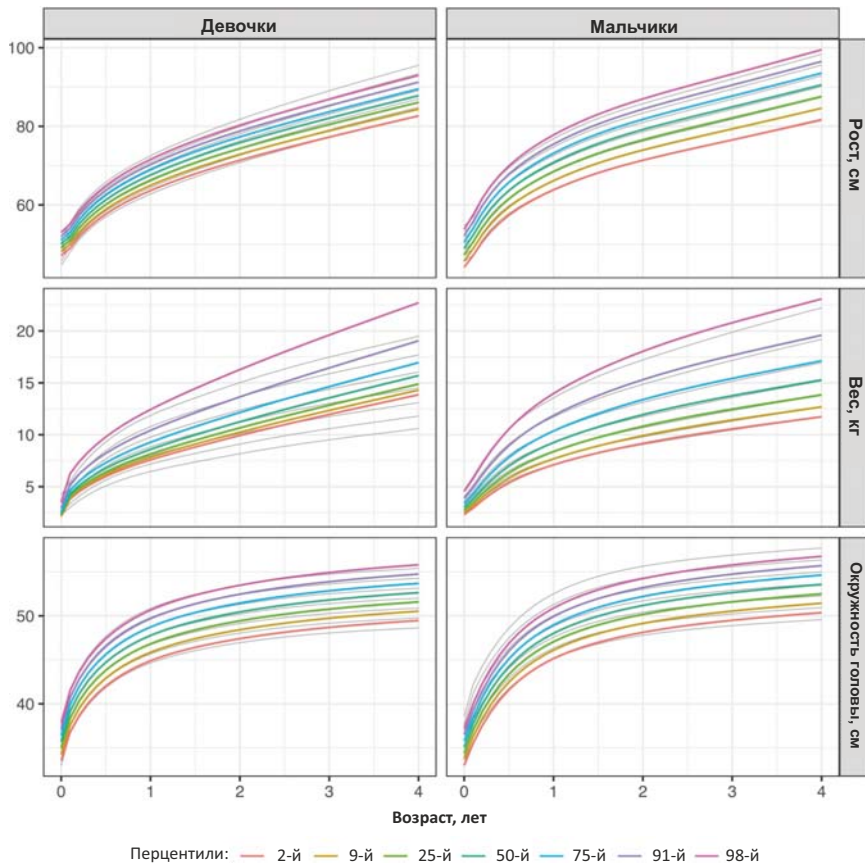
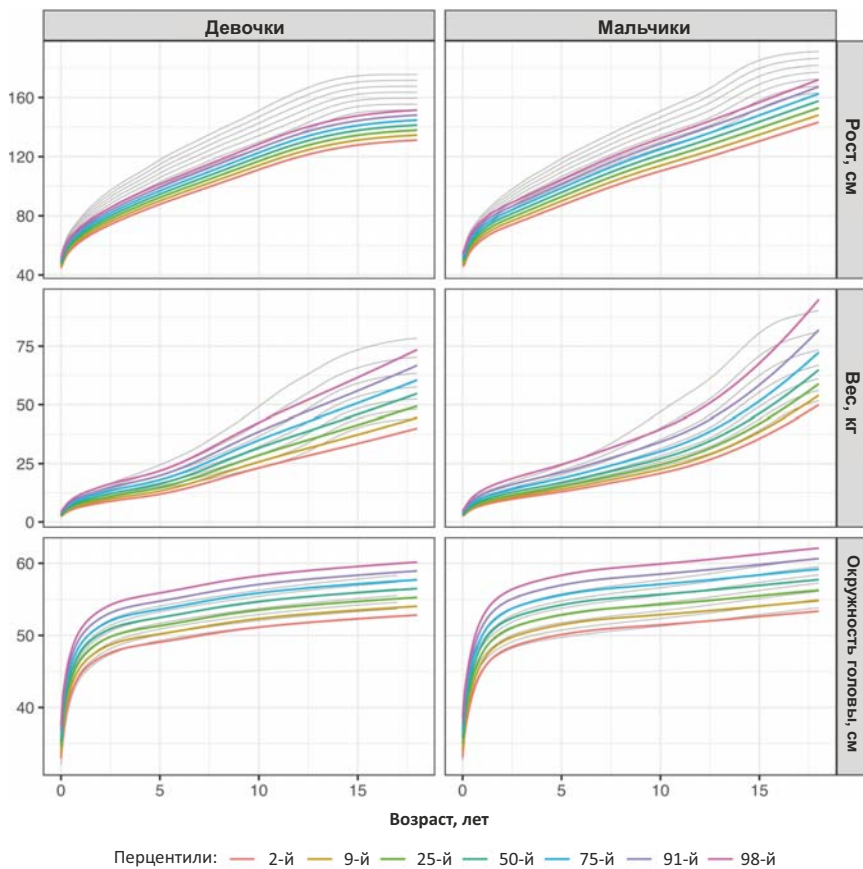


Рис. 26. Перцентильные кривые роста, веса и окружности головы для девочек (слева) и мальчиков (справа) 0–15 лет с гипохондроплазией



Список литературы

- [1] Saenger P. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 1996;335:1749–54. <https://doi.org/10.1056/NEJM199612053352307>.
- [2] Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:1227–38. <https://doi.org/10.1056/NEJMra030360>.
- [3] Дедов И.И., Петеркова В.А., Волеводз Н.Н. Синдром Шерешевского – Тернера (патогенез, клиника, диагностика, лечение). / Методическое пособие для врачей. – М., 2009. n.d.
- [4] Clement-Jones M, Schiller S, Rao E, Blaschke RJ, Zuniga A, Zeller R, et al. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Hum Mol Genet* 2000;9:695–702. <https://doi.org/10.1093/hmg/9.5.695>.
- [5] Федеральные клинические рекомендации «Синдром Шерешевского – Тернера (СШТ): клиника, диагностика, лечение» | Волеводз Н.Н. // Проблемы эндокринологии n.d. <https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/7012/4889> (accessed December 4, 2025).
- [6] Ding F, Xu J, Xiong J, Li Q, Cheng Z, Deng L. Epidemiological analysis of turner syndrome in children aged 0–14 years: global, regional, and national perspectives (1990–2021). *Front Endocrinol* 2025;16. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1552300>.
- [7] Lin AE, Prakash SK, Andersen NH, Viuff MH, Levitsky LL, Rivera-Davila M, et al. Recognition and management of adults with Turner syndrome: From the transition of adolescence through the senior years. *American J of Med Genetics Pt A* 2019;179:1987–2033. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61310>.
- [8] Ranke MB, Stubbe P, Majewski F, Bierich JR. Spontaneous Growth in Turner's Syndrome. *Acta Paediatrica*. 2008;77:22-30. doi: 10.1111/j.1651-2227.1988.tb10796.x n.d.
- [9] Дедов И.И., Волеводз Н.Н., Малиевский О.А., Петеркова В.А. Опыт использования отечественного препарата Растан при лечении детей с синдромом Шерешевского – Тернера // Проблемы эндокринологии. 2010;56(3)11–15. n.d.
- [10] Volevodz N, Malievsky O, Peterkova V. Efficacy and safety of use of the domestic somatotropin «Rastan» in girls with Turner's syndrome. *Hormone Research in Paediatrics*, 2012;78(Suppl 1):324. DOI: 10.1159/000343184 n.d.
- [11] Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Blich J, et al. Diagnosis and management of Silver–Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13:105–24. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.138>.
- [12] Russell A. A syndrome of intra-uterine dwarfism recognizable at birth with cranio-facial dysostosis, disproportionately short arms, and other anomalies (5 examples). *Proc R Soc Med* 1954;47:1040–4.
- [13] Silver HK, Kiyasu W, George J, Deamer WC. Syndrome of congenital hemihypertrophy, shortness of stature, and elevated urinary gonadotropins. *Pediatrics* 1953;12:368–76.

- [14] Wakeling EL. Silver-Russell syndrome. *Arch Dis Child* 2011;96:1156–61. <https://doi.org/10.1136/adc.2010.190165>.
- [15] Binder G, Schweizer R, Blumenstock G, Ferrand N. Adrenarche in Silver-Russell Syndrome: Timing and Consequences. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2017;102:4100–8. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00874>.
- [16] Saal HM, Harbison MD, Netchine I. Silver-Russell Syndrome. 2002 Nov 2 [updated 2025 Jan 9]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. PMID: 20301499. n.d.
- [17] Zenker M, Edouard T, Blair JC, Cappa M. Noonan syndrome: improving recognition and diagnosis. *Archives of Disease in Childhood* 2022;107. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-322858>.
- [18] Bhambhani V, Muenke M. Noonan syndrome. *Am Fam Physician* 2014;89:37–43.
- [19] Cornelia de Lange syndrome in diverse populations - Dowsett - 2019 - American Journal of Medical Genetics Part A - Wiley Online Library n.d. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.61033> (accessed December 5, 2025).
- [20] Deardorff MA, Noon SE, Krantz ID. Cornelia de Lange Syndrome. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews®*, Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
- [21] Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement | *Nature Reviews Genetics* n.d. https://www.nature.com/articles/s41576-018-0031-0?utm_source (accessed December 5, 2025).
- [22] Driscoll DJ, Miller JL, Cassidy SB. Prader-Willi Syndrome. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews®*, Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
- [23] Butler MG, Manzardo AM, Forster JL. Prader-Willi Syndrome: Clinical Genetics and Diagnostic Aspects with Treatment Approaches. *Current Pediatric Reviews* n.d.;12:136–66. <https://doi.org/10.2174/1573396312666151123115250>.
- [24] Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med* 2012;14:10–26. <https://doi.org/10.1038/gim.0b013e31822bead0>.
- [25] Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, Goldstone AP, Gold J-A, Kimonis V, et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 2011;155A:1040–9. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33951>.
- [26] Laron Z, Werner H. Laron syndrome - A historical perspective. *Rev Endocr Metab Disord* 2021;22:31–41. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09595-0>.
- [27] Carel JC, Chaussain JL, Chatelain P, Savage MO. Growth hormone insensitivity syndrome (Laron syndrome): main characteristics and effects of IGF1 treatment. *Diabetes Metab* 1996;22:251–6.
- [28] Savage M O, Blum W F, Ranke M B, et al. Clinical features and endocrine status in patients with growth hormone insensitivity (Laron syndrome), *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 77, Issue 6, 1 December 1993, Pages 1465–1471, <https://doi.org/10.1210/jcem.77.6.7505286> n.d.

- [29] Laron Z. Natural history of the classical form of primary growth hormone (GH) resistance (Laron syndrome). *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1999 Apr;12 Suppl 1:231-49. Erratum in: *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001 May;14(5):568. PMID: 10698588. n.d.
- [30] Laron Z, Kauli R, Lapkina L, Werner H. IGF-I deficiency, longevity and cancer protection of patients with Laron syndrome. *Mutat Res Rev Mutat Res* 2017;772:123–33. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.08.002>.
- [31] Fintini D, Brufani C, Cappa M. Profile of mecasermin for the long-term treatment of growth failure in children and adolescents with severe primary IGF-1 deficiency. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5(3):553–9. n.d.
- [32] Petriczko E, Jackowski T, Horodnicka-Józwa A, et al. Treatment of severe primary IGF-1 deficiency using rhIGF-1 preparation—first three years of Polish experience. *Endokrynol Pol*. 2019;70(1):20–7. n.d.
- [33] Storr, H. Recombinant IGF-1 therapy in children with severe primary IGF-1 deficiency (SPIGFD). 2021. <https://www.bsped.org.uk/media/1866/uk-igf1-users-group-guidelines-2021.pdf?msclkid=66304d42c68611ec96e99ad2b195155d> n.d.
- [34] Laron Z, Lilos P, Klinger B. Growth curves for Laron syndrome. *Archives of Disease in Childhood* 1993;68:768–70. <https://doi.org/10.1136/adc.68.6.768>.
- [35] Ornitz DM, Legeai-Mallet L. Achondroplasia: Development, Pathogenesis, and Therapy. *Dev Dyn* 2017;246:291–309. <https://doi.org/10.1002/dvdy.24479>.
- [36] Kim HY, Ko JM. Clinical management and emerging therapies of FGFR3-related skeletal dysplasia in childhood. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2022;27:90–7. <https://doi.org/10.6065/apem.2244114.057>.
- [37] Baujat G, Legeai-Mallet L, Finidori G, Cormier-Daire V, Le Merrer M. Achondroplasia. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2008;22:3–18. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.12.008>.
- [38] Hoover-Fong J, Scott CI, Jones MC, COMMITTEE ON GENETICS. Health Supervision for People With Achondroplasia. *Pediatrics* 2020;145:e20201010. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1010>.
- [39] Savarirayan R, Ireland P, Irving M, Thompson D, Alves I, Baratela WAR, et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol* 2022;18:173–89. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00595-x>.
- [40] Chen J, Yang J, Zhao S, Ying H, Li G, Xu C. Identification of a novel mutation in the FGFR3 gene in a Chinese family with Hypochondroplasia. *Gene* 2018;641:355–60. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.10.062>.
- [41] Cheung MS, Cole TJ, Arundel P, Bridges N, Burren CP, Cole T, et al. Growth reference charts for children with hypochondroplasia. *Am J Med Genet A* 2024;194:243–52. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63431>.

ISBN 978-5-906399-32-8



9 785906 399328