

Е.В. НАГАЕВА,  
В.А. ПЕТЕРКОВА

Эндокринологический  
научный центр, Москва

# Гормон роста в современной клинической практике

*Распознавание причин низкорослости – непростая задача, поскольку только врожденных генетических синдромов, сопровождающихся низкорослостью, в настоящее время известно более двух тысяч. Из них ярко выраженным является синдром Дауна, когда у врача не возникает повода для поиска иных причин низкорослости. Однако в большинстве случаев требуется дополнительное обследование и знание проявлений этих синдромов.*

**Р**екомбинантные препараты гормона роста человека используются в клинической эндокринологической практике с 1985 г. Согласно материалам международного научного общества по изучению гормона роста, в настоящее время около 100 тыс. детей во всем мире лечатся рекомбинантным гормоном роста. До этого, начиная с 1958 г., во всех странах использовались исключительно препараты соматотропного гормона (СТГ), полученные экстрактным путем из гипофизов трупов человека. В связи с особенностями приготовления иметь в наличии достаточное количество такого препарата не представлялось возможным. Кроме того, в ходе лечения было показано, что подобная терапия сопряжена с риском развития смертельно опасного недуга, поражающего центральную нервную систему – летальной формы подострого губчатого энцефалита, болезни Крейтцфельда–Якоба. В связи с этим с 1985 г. использование экстрактных препаратов гормона роста было запрещено.

Современные генно-инженерные технологии производства рекомбинантных препаратов СТГ позволяют получать препарат в значительно большем количестве. Количество производимого препарата достаточно не только для удовлетворения потребности пациентов с дефицитом СТГ, но и позволяет значительно расширить диапазон применения гормона роста для ростостимулирующей терапии при различных вариантах низкорослости, при этом полностью исключается развитие болезни Крейтцфельда–Якоба.

## ФИЗИОЛОГИЯ ГОРМОНА РОСТА

Секреция СТГ гипофизом имеет пульсирующий характер с выраженным суточным ритмом. Основное количество СТГ секретируется в ночное время, в начале глубокого сна, что особенно выражено в детстве. Регуляция секреции СТГ осуществляется посредством СТГ-рилизинг гормона (СТГ-РГ) и СТГ-ингибирующего фактора (соматостатин). Их эффекты опосредуются гипоталамическими нейротрансмиттерами, которые оказывают либо стимулирующее ( $\alpha$ -адренергические, серотонинергические, дофаминергические рецепторные системы), либо ингибирующее ( $\alpha$ -адренергические и серотонинергические антагонисты,  $\beta$ -адренергические агонисты) влияние на секрецию СТГ (1).

Стимулирующие секрецию СТГ эффекты оказывают тиреоидные и половые гормоны, вазопрессин, АКТГ, меланоцитостимулирующий гормон. Глюкокортикостероиды

оказывают как стимулирующее (при острой нагрузке высокими дозами), так и тормозящее (при длительном хроническом избытке гормона) влияние на секрецию СТГ.

СТГ является основным гормоном, стимулирующим линейный рост тела. Он способствует удлинению костей, росту и дифференцировке внутренних органов, развитию мышечной ткани. Основные эффекты СТГ на уровне костной ткани состоят в стимуляции роста хряща и синтеза белка, индуцировании митоза клеток. Ростостимулирующие воздействия СТГ опосредуются через инсулиноподобные факторы роста (ИФР-1, ИФР-2), которые синтезируются под влиянием СТГ главным образом в печени.

Влияние СТГ на углеводный и жировой обмен может осуществляться в два этапа: «острого» и «запаздывающего» эффектов. «Острые» эффекты состоят в инсулиноподобном действии (стимуляция гликогенолиза в печени, синтез белка в печени и мышцах, утилизация глюкозы в жировой и мышечной ткани), «запаздывающие» эффекты проявляются противоположным действием (стимуляция гликогенолиза, липолиза и торможение утилизации глюкозы тканями).

**Гипофизарная карликовость** – заболевание, обусловленное врожденной или приобретенной недостаточностью секреции гормона роста (1). Другие названия этого состояния – **соматотропная недостаточность, гипофизарный нанизм**. Достижения современной медицины позволяют полностью вылечить карликовость путем заместительной

терапии при своевременно начатом лечении, при сохранении первичной причины низкорослости – соматотропной недостаточности. В условиях адекватной заместительной терапии и достижении нормального роста пациента более правильным будет постановка диагноза «соматотропная недостаточность».

В последние годы на фоне развития фундаментальных наук (молекулярная генетика, геновая инженерия, иммунология и др.) достигнуты значительные успехи в понимании этиологии и патогенеза соматотропной недостаточности.

С внедрением новых технологий рекомбинантного синтеза гормона роста человека коренным образом изменилась судьба людей, страдающих гипофизарной карликовостью: современная диагностика и лечение позволяют им достичь нормального роста. В НИИ детской эндокринологии ЭНЦ накоплен двадцатилетний опыт диагностики и лечения более трех тысяч пациентов с соматотропной недостаточностью.

Различают следующие варианты дефицита СТГ:

- врожденный:
  - СТГ-дефицит, обусловленный генетическими причинами;
  - органический дефицит СТГ (результат патологии развития ЦНС);
  - идиопатический СТГ-дефицит при отсутствии какой-либо специфической органической патологии гипоталамо-гипофизарной области;
- приобретенный (рост опухолей головного мозга и их лечение (хирургическое и радиологическое), травмы черепа, нейроинфекции).

**Врожденный дефицит гормона роста** развивается вследствие первичного нарушения секреции СТГ на уровне гипофиза или гипоталамуса, не способного адекватно стимулировать соматотрофы аденогипофиза. **Приобретенная соматотропная недостаточность** является чаще всего следствием операций в гипоталамо-гипофизарной области, реже – воспалительных заболеваний этой области.

Нанизм (низкорослость) классифицируют также и на основании уровня нарушений регуляции секреции и действия СТГ:

- гипоталамический (дефицит

биосинтеза и секреции СТГ-рилизинг гормона (СТГ-РГ, соматолиберин));

- гипофизарный (первичная патология гипофиза);
- тканевой, обусловленный повышением резистентности тканей к действию СТГ (патология рецепторов к СТГ на уровне тканей-мишеней).

Может наблюдаться **изолированная соматотропная недостаточность** (25%) и **множественный дефицит гормонов гипофиза** (75%) (при выпадении функции и других гормонов гипофиза). В случаях множественного дефицита гормонов гипофиза наиболее часто встречается сочетание соматотропной недостаточности с вторичными гипотиреозом и гипогонадизмом; реже – СТГ-дефицита с вторичным гипотиреозом и с недостаточной секрецией пролактина, что обусловлено врожденной патологией, вызванной аномалией генов *Pit-1* или *Prop-1*. Реже (10%) снижается или отсутствует секреция аденокортикотропного гормона (АКТГ). Доля больных с пангипопитуитаризмом – полное «выпадение» всех гормонов гипофиза – не превышает 10% всех случаев соматотропной недостаточности.

Частота нанизма в популяции, обусловленного дефицитом СТГ, составляет 1 : 15 000. Наиболее распространенная форма – идиопатическая (65-75%). Вместе с тем по мере совершенствования диагностических методов и использования их в клинической практике (генетические исследования, компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга) доля детей с идиопатическим дефицитом СТГ уменьшается, в то время как частота выявления патологии, связанной с органическими изменениями в гипоталамо-гипофизарной области, возрастает.

Дети с соматотропной недостаточностью отличаются существенным отставанием в росте, задержкой скорости роста и костного созревания при сохранении нормальных пропорций тела. Вследствие недоразвития костей лицевого черепа, для пациентов характерно «кукольное» лицо: мелкие черты лица, ши-

рокий выступающий лоб и запавшая переносица. Также обращают на себя внимание тонкие волосы и высокий голос. Нередко наблюдается избыток веса, сочетающийся с нарушением «состава тела»: избыточное развитие жировой и недостаточное развитие мышечной ткани. Для детей с ранним проявлением дефицита роста (до 1 года жизни) ожирение не характерно. У мальчиков, как правило, отмечается микропенис (1). При изолированной соматотропной недостаточности наблюдается задержка полового развития.

При пангипопитуитаризме к клинической симптоматике, представленной выше, присоединяются симптомы выпадения других гормонов гипофиза (тиреотропного гормона – ТТГ, АКТГ, лютеинизирующего гормона – ЛГ, фолликулостимулирующего гормона – ФСГ, вазопрессина).

Однократное определение СТГ в крови для диагностики соматотропной недостаточности не имеет существенного диагностического значения вследствие эпизодического характера секреции СТГ и из-за возможности получения крайне низких (нулевых) базальных значений СТГ даже у здоровых детей. В связи с этим используется определение пика выброса СТГ на фоне стимуляции, исследование ИФР-1 и его связывающего белка в крови. Провокационные тесты основаны на способности различных фармакологических препаратов стимулировать секрецию и выброс СТГ соматотрофами.

Помимо стимулированных уровней СТГ, диагностическое значение в выявлении соматотропной недостаточности у детей имеет уровень ИФР-1 (соматомедина С). Концентрация ИФР-1 в сыворотке крови не подвержена таким резким пиковым колебаниям, как СТГ, в связи с чем возможно его однократное определение. Снижение уровня ИФР-1 в сыворотке крови косвенно свидетельствует о наличии СТГ-дефицита и необходимости проведения СТГ-стимуляционных тестов.

В современной клинической практике наиболее широко используются пробы с инсулином, клонидином, СТГ-РГ, аргинином, леводопой. Любой из перечисленных выше



стимуляторов способствует значительному выбросу (свыше 10 нг/мл) гормона роста у 75-90% здоровых детей. Тотальная соматотропная недостаточность диагностируется в случае пика выброса СТГ на фоне стимуляции менее 7 нг/мл, частичный дефицит – при пике выброса СТГ от 7 до 10 нг/мл (2, 3, 6).

При лечении гипопизарного нанизма у детей отмечается четкий дозозависимый эффект, особенно выраженный в первый год лечения. Рекомендуемой стандартной расчетной дозой гормона роста при терапии дефицита СТГ является 0,033 мг/кг/сутки. Препарат вводится подкожно в плечи и бедра однократно ежедневно в вечернее время (20.00-22.00) (4). Доза титруется по весу и уровню ИФР-1 в сыворотке 1 раз в 6 месяцев.

Критерием эффективности терапии является увеличение скорости роста (от имевшейся до начала лечения) в несколько раз. Максимальная скорость роста отмечается в первый год лечения (по данным разных авторов, средняя скорость роста составляет от 8 до 13 см/год – так называемые «догоняющие» темпы роста), затем она постепенно замедляется (5).

Опыт НИИ детской эндокринологии ЭНЦ по лечению детей с гипопизарным нанизмом генно-инженерными препаратами гормона роста и зарубежный опыт различных эндокринологических клиник свидетельствуют о высокой эффективности заместительной терапии рекомбинантными препаратами гормона роста человека (rГР). При рано начатом и регулярном лечении возможно достижение нормальных, генетически запрограммированных величин роста.

Помимо увеличения линейного роста, в процессе терапии СТГ возникают определенные изменения в гормональном, метаболическом, психическом статусе пациентов. Гормон роста оказывает влияние на все виды метаболизма: белковый, жировой, углеводный, минеральный. Метаболические эффекты проявляются в первую очередь увеличением мышечной массы и мышечной силы, активизацией липолиза и уменьшением объема жировой ткани. В крови снижаются уровни липопротеидов

низкой плотности (ЛПНП), увеличиваются в пределах нормы уровни щелочной фосфатазы, фосфора, мочевины, свободных жирных кислот. Под влиянием СТГ происходит улучшение почечного кровотока, повышение сердечного выброса, увеличение всасываемости кальция в кишечнике и минерализация костей. Повышается жизненный тонус пациентов, значительно улучшается качество жизни.

Лечение rГР не вызывает быстрого прогрессирования костного созревания. Терапию rГР проводят до момента закрытия зон роста или достижения его социально-приемлемой величины. Клиническим ориентиром служит скорость роста не менее 2 см в год (6).

В соответствии с распоряжением Правительства РФ от 31.12.2008 г. №2053-Р, дети с доказанным гипопизарным нанизмом подлежат бесплатному обеспечению rГР, входящим в перечень централизованно закупаемых за счет средств федерального бюджета лекарственных средств.

Гормон роста синтезируется в течение всей жизни. Для взрослого человека он необходим как анаболический гормон, препятствующий процессам старения, улучшающий сократительную функцию сердца, функцию печени, почек, повышающий минеральную плотность костной ткани и мышечный тонус. Поэтому в настоящее время заместительная терапия гормоном роста при доказанной соматотропной недостаточности показана на протяжении всей жизни. После закрытия зон роста гормон роста применяется в метаболической дозе, которая в 7-10 раз меньше рростимулирующей и составляет 0,0033 мг/кг/сут. (5).

Первый отечественный опыт использования заместительной терапии при закрытых зонах роста у взрослых с соматотропной недостаточностью, полученный в ЭНЦ, показал безопасность и высокую метаболическую эффективность такого лечения.

Термин **идиопатическая низкорослость** применим к детям, чей рост значительно отстает от возрастной нормы (ниже двух стандартных отклонений, 2SD) по неиз-

вестной или наследственной причине. Это гетерогенная группа детей, низкий рост которых не может быть объяснен наличием какой-либо патологии и отвечает следующим минимальным критериям:

- нормальные для гестационного возраста размеры тела (рост, вес) при рождении;
- нормальные пропорции тела;
- отсутствие каких-либо нарушений со стороны эндокринной системы;
- отсутствие хронических органических, психических заболеваний или серьезных эмоциональных расстройств;
- полноценное питание;
- сниженная или нормальная скорость роста.

Идиопатическая низкорослость может быть подразделена на три категории:

- семейная (наличие низкорослых родителей);
- конституциональная (временное отставание роста и скелетного созревания при отсутствии явных физических аномалий, которые могли бы быть причиной такого отставания). Конституциональная низкорослость может быть результатом наследования определенной модели роста или встречаться спорадически;
- вызванная прочими причинами идиопатическая низкорослость.

Конституциональная задержка роста и пубертата, так же как семейная низкорослость, укладываются в понятие вариантов нормального роста. Дети от родителей с низким ростом, как правило, за счет генетически запрограммированных потенциалов роста низкорослы в той же степени, что и их родители. Ребенок от родителей, в анамнезе которых имеется задержка роста и пубертата, с большой степенью вероятности унаследует этот характер развития.

Дети с конституциональной задержкой роста и пубертата имеют нормальный рост и вес при рождении, нормальные темпы роста до 1-2 лет. В старшем возрасте скорость роста снижается, кривая ее динамики находится ниже 3 перцентили или параллельна ей. Костный возраст, как правило, соответствует возрасту роста, скорость роста составляет не менее 5 см/год. Стимулированная



• РОССИЙСКАЯ НАУКА •

• ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ •

• МЕЖДУНАРОДНЫЙ СТАНДАРТ КАЧЕСТВА •

# соматропин **Растан**®

**ПЕРВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ  
ПРЕПАРАТ ГОРМОНА РОСТА**



## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

**ЗАДЕРЖКА РОСТА У ДЕТЕЙ:** • Дефицит гормона роста (25-35 мкг/кг/сут)  
• Синдром Шерешевского-Тернера (50 мкг/кг/сут)

**ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ** (50 мкг/кг/сут)

**ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ДЕФИЦИТА ГОРМОНА РОСТА У ВЗРОСЛЫХ**



секреция СТГ нормальная – более 10 нг/мл, интегрированная суточная секреция СТГ, как правило, снижена. Пубертат нормальный, но задержан во времени на сроки отставания костного возраста и наступает при достижении костного созревания у мальчиков 11,5-12 лет, у девочек – 10,5-11 лет. Сроки достижения конечного роста сдвинуты во времени, конечный рост обычно нормальный без гормональной терапии.

В настоящее время накапливается опыт использования рГР у детей с идиопатической низкорослостью. Применяемые дозы рГР обычно выше заместительных доз, используемых при соматотропной недостаточности, и в среднем составляют 0,045 мг/кг/сут. Результаты опубликованных исследований свидетельствуют, что терапия рГР у детей с идиопатической низкорослостью является эффективной в увеличении краткосрочных темпов роста: она способна увеличить SDS роста и скорость роста. SDS (standard deviation score) – коэффициент стандартного отклонения роста, показывает, сколько стандартных отклонений (SD) составляет разница между средним арифметическим (для данного пола и возраста) и измеренным значением роста. Низкорослость диагностируют при стойком снижении коэффициента < 2SD. Достоверные различия в SDS роста и скорости роста отмечаются между детьми, получавшими лечение рГР в течение 1 года, по сравнению с контрольной группой. Длительное, в течение 7,5 лет, применение рГР при идиопатической низкорослости способствует увеличению показателей конечного роста у леченных рГР детей на 2 – 7 см по сравнению с контрольной группой.

У детей с идиопатической низкорослостью на фоне терапии рГР не было выявлено каких-либо серьезных побочных эффектов. Развивавшаяся в ряде случаев гиперинсулинемия исчезала после прекращения лечения рГР.

### **НИЗКОРОСЛОСТЬ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ВНУТРИУТРОБНОЙ ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА**

Около 5% новорожденных рождаются с низкой массой тела и/

или низким ростом (< 2 SDS) относительно их гестационного роста. Они представляют особую группу новорожденных и могут быть как доношенными, так и недоношенными. Хотя фетальные, плацентарные, материнские и внешние факторы признаны влияющими на рост плода, часто этиология внутриутробной задержки роста остается неясной.

Фетальные факторы включают генетические нарушения и врожденные мальформации, метаболические нарушения, инфекции и многоплодную беременность. Недостаточность плаценты – одна из наиболее общих причин внутриутробной задержки роста. Артериальная гипертензия, сахарный диабет, системная красная волчанка, патология почек, коллагеновые, сосудистые заболевания у матери также являются факторами риска для развития внутриутробной задержки роста. К факторам риска традиционно относят инфекции (вирусная, бактериальная, протозойная), курение и прием алкоголя во время беременности.

Большинство (85-90%) детей с задержкой внутриутробного развития в первые годы жизни имеют ускоренные темпы роста, за счет чего догоняют своих сверстников. Однако у 10-15% детей постнатальный скачок роста в первые 2 года жизни отсутствует. Такие дети остаются низкорослыми в детском и подростковом возрасте, достигают конечного роста < 2 SDS относительно популяционных норм. У большинства низкорослых детей, имевших задержку внутриутробного развития, наблюдаются серьезные проблемы с питанием, проявляющиеся плохим аппетитом. Вероятно, сниженный аппетит и связанное с этим недостаточное и неполноценное питание также способствуют тому, что ребенок отстает в росте.

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе недостаточных темпов роста при данном виде низкорослости, исследованы недостаточно. В большинстве случаев низкорослые дети с задержкой внутриутробного развития имеют нормальную секрецию гормона роста. Предполагается, что низкорослость, связанная с задержкой внутриутробного развития, является результатом

сниженной чувствительности к СТГ. Однако у части детей с задержкой внутриутробного развития снижена суточная секреция СТГ и нарушен ее ритм, снижены уровни ИРФ-1 и ИРФ-связывающего белка 3.

Опыт НИИ детской эндокринологии ЭНЦ, так же как и зарубежных эндокринологических клиник, по лечению детей с гипопизарным нанизмом различными генноинженерными препаратами гормона роста свидетельствует о высокой эффективности ростостимулирующей терапии рГР при низкорослости, обусловленной задержкой внутриутробного развития. Дозы рГР в этих случаях варьируют от 0,033 мг/кг/сут до 0,067 мг/кг/сут и корректируются в соответствии с ростовым ответом пациента и уровнями ИРФ-1. Ростовой ответ прямо пропорционален дозе рГР и обратно пропорционален возрасту ребенка. При длительном лечении большинство детей достигают роста, который располагается в нормальных для здоровой популяции пределах или в границах целевого роста. Другим положительным результатом терапии рГР является улучшение аппетита, нормализация питания, увеличение индекса массы тела. На фоне ростостимулирующей терапии рГР побочных эффектов не наблюдается. Зафиксировано увеличение уровней инсулина на фоне нормальных значений глюкозы. Показатели инсулина после прекращения лечения рГР возвращаются к исходным значениям.

### **СИНДРОМ ШЕРШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА**

Частота синдрома Шершевского-Тернера (СШТ) составляет 1 : 2000-1 : 5000 новорожденных девочек. Низкорослость является наиболее общим клиническим проявлением СШТ и встречается у 100% девочек с кариотипом 45XO. Низкорослость у пациентов с СШТ ассоциирована с SHOX геном. СШТ должен быть заподозрен в первую очередь у девочек с необъяснимым отставанием в росте. Учитывая наличие мозаичных форм СШТ (45XO/46XX, 45XO/46X,i(Xq), 46 Xi(Xq), 45XO/46X, rX и др.) с минимальным набором типичных клинических симптомов или даже их отсутствием, всем девочкам

с задержкой роста (SDS роста  $\leq -2,0$ ) обязательно исследование кариотипа на первом этапе диагностического поиска.

Рост у девочек с СШТ характеризуется умеренной задержкой внутриутробного развития (средняя длина и масса тела новорожденных примерно на 1 SD ниже нормальных показателей), относительно нормальной скоростью роста с момента рождения до 3 лет жизни, прогрессирующим снижением скорости роста с 3 до 14 лет и далее низкой скоростью роста в течение нескольких лет с отсроченным закрытием зон роста. Конечный рост при СШТ составляет в среднем 142,0-146,8 см.

Помимо задержки роста, для СШТ характерны лимфатический отек кистей и стоп в периоде новорожденности, короткая шея с крыловидными складками различной выраженности, низкий рост волос на шее сзади, птоз век (чаще двусторонний), микрогнатия, эпикант, готическое небо, деформация ушных раковин, бочкообразная грудная клетка с широко расставленными сосками, сколиоз, вальгусная девиация локтевых суставов, деформация Моделунга, укорочение и утолщение пальцев, типичная дерматоглифика, дисплазия ногтей, множественные пигментные невусы.

В 10-30% случаев СШТ сопровождается хронический аутоиммунный тиреодит, приводящий к гипотиреозу. У 30-45% больных отмечаются поражения слухового аппарата: аномалии формирования ушных раковин, частые и прогрессирующие средние отиты, сенсорные нарушения слуха.

Большинство пациенток в детстве имеют нормальный ответ СТГ на стимуляцию. Сниженные уровни СТГ в период пубертата связаны, вероятно, с низким уровнем половых стероидов.

Из сопутствующей патологии при СШТ часто встречаются врожденные пороки левых отделов сердца (аорты и аортальных клапанов), врожденные пороки почек и мочевыводящей системы, нарушение толерантности к углеводам.

Половой инфантилизм является одной из наиболее общих черт у девочек с СШТ. Свыше 90% пациенток

имеют дисгенезию гонад, проявляющуюся клинической симптоматикой первичного гипогонадизма и бесплодием. Гормональный профиль характеризуется выраженным повышением уровней гонадотропинов в сыворотке крови, особенно ФСГ. Вопрос о терапии рГР при СШТ поднимается при появлении у ребенка задержки роста (уменьшение роста на перцентильной кривой для здоровых детей).

Целями ростостимулирующего лечения рГР при СШТ являются нормализация роста в возможно наиболее ранние сроки, индукция пубертата и, наконец, достижение нормального конечного роста. Установлено, что терапия рГР является эффективной в отношении увеличения конечного роста. Однако сведения о получаемой прибавке варьируют в зависимости от особенностей схемы лечения. Факторами, прогнозирующими более высокий конечный рост, являются: относительно высокий рост на момент старта терапии, высокие родители, раннее начало лечения, его длительность и непрерывность, а также доза рГР. В настоящее время оптимальной эффективной и безопасной дозой рГР при лечении СШТ считается 0,050 мг/кг/сут. Доза может быть скорректирована в соответствии с ростовым ответом пациентки и уровнями ИРФ-1.

Оптимальный возраст для начала терапии рГР при СШТ не определен. Современные данные свидетельствуют, что применение рГР эффективно уже с 9 мес. жизни. При этом параметры безопасности сходны с теми, которые наблюдаются у детей старшего возраста с СШТ. У девочек младше 9 лет лечение, как правило, начинают одним рГР. В более старшем возрасте проводят комбинированное лечение рГР и половыми стероидами. Терапию рГР продолжают до достижения удовлетворительного роста или до достижения малого ростового потенциала (костный возраст  $\geq 14$  лет, скорость роста  $< 2$  см/год).

### СИНДРОМ НУНАН

Клиническая симптоматика при синдроме Нунан сходна с таковой при синдроме Шерешевского–Тернера, однако имеются и некото-

рые различия, прежде всего, в причинах состояния. При синдроме Нунан не выявляется патология половых хромосом, очевидный путь наследования – аутосомно-доминантный. Приблизительно у 50% пациентов с синдромом Нунан выявляются гетерозиготные миссенс-мутации гена *PTPN11* (protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor-type 11), картированного на хромосоме 12q24 (M. Tartaglia и соавт., 2001). Поражаются дети обоего пола, что говорит о неправомерности названия синдрома Нунан как «мужской Тернер». Как и при синдроме Шерешевского–Тернера, дети имеют крыловидные складки на шее, низкий уровень роста волос на шее сзади, птоз, кубитус вальгус, аномалию ушей. Врожденная сердечная патология включает преимущественное вовлечение правых отделов сердца (клапаны легочного ствола), а не левых отделов сердца, как при СШТ. Характерны микропенис и крипторхизм, пубертат часто задержан или неполный. Задержка и отставание умственного развития наблюдаются в 25-50% случаев. При синдроме Нунан возможна ростостимулирующая терапия рГР в дозе 0,050 мг/кг/сут.

### СИНДРОМ СИЛЬВЕРА–РАССЕЛА

Для синдрома Сильвера–Рассела, впервые описанного Silver и соавт. (1953) и Russell и соавт. (1954), характерны внутриутробная задержка роста с последующим постнатальным дефицитом роста и ряд типичных дисморфичных черт. Заболевание является клинически и генетически гетерогенным. При синдроме Сильвера–Рассела описаны нарушения хромосом 7, 8, 15, 17 и 18, однако наиболее вероятными кандидатами являются хромосомы 7 и 17. Изменения включают сбалансированные транслокации с точками разрыва в 17q23.3–q25, гомозиготную делецию гена хорионического соматотропина на участке 17q24.1, материнскую юнипатентную дисомию для хромосомы 7 (mUPD7). Клиническая патология характеризуется низкой массой и длиной тела при рождении, постнатальным отставанием в росте. Треугольное лицо маленьких размеров, узкие губы с опущенными



уголками («рыбий рот»), укорочение и искривление (клинодактилия) 5 пальца кистей и стоп, врожденная гемигипертрофия, ведущая к асимметрии туловища и конечностей и нарушению походки, преждевременный пубертат у ряда пациентов.

«Классический» дефицит СТГ при синдроме Сильвера–Рассела, как правило, отсутствует, однако имеется снижение стимулированных уровней СТГ и базальных ИФР-1 (находятся на нижней границе нормы).

Принципы ростостимулирующей терапии при синдроме Сильвера–Рассела аналогичны используемым при низкорослости, обусловленной внутриутробной задержкой роста.

### СИНДРОМ ПРАДЕРА–ВИЛЛИ

Синдром Прадера–Вилли (СПВ) – генетически обусловленное заболевание, которое встречается с частотой 1 на 15000-25000 живорожденных детей. СПВ представляет собой наиболее частую причину выраженного ожирения у детей. Молекулярной основой СПВ является потеря генов короткого плеча отцовской хромосомы 15 и, как следствие, делеции генов, материнская юнипатентная дисомия, ошибки импринтинга. В периоде новорожденности и раннего детства отмечается мышечная гипотония, расстройств питания, низкий вес, у мальчиков – микропенис и крипторхизм. В возрасте 2-4 лет развивается ожирение вследствие повышенного аппетита и неконтролируемого приема пищи. Характерны задержка роста, маленькие размеры стоп и кистей, отставание в психомоторном развитии. Умеренная внутриутробная и постнатальная задержка роста сопровождается отсутствием пубертатного скачка роста и низкорослостью во взрослом состоянии: рост мужчин составляет 152-162 см, рост женщин – 145-150 см. Характерны миндалевидные глаза, косоглазие, треугольный рот. Психиатрические и поведенческие изменения включают навязчивые страхи, депрессию, психозы. У взрослых пациентов с СПВ отмечается повышенная частота дыхательных расстройств во время сна. Во избежание фатальных случаев рекомендуется тщательно

контролировать функцию дыхательной системы у всех новорожденных с СПВ и исключить этот синдром у всех новорожденных с мышечной гипотонией.

Дети с СПВ имеют композиционный состав тела, схожий с составом тела детей с дефицитом СТГ: у них отмечается снижение мышечной массы тела и увеличение жировой. Это может свидетельствовать о том, что СПВ включает в себя дефицит СТГ. Основным доказанным нарушением на уровне гипоталамуса является гонадотропная недостаточность. Вместе с тем все больше данных указывает на то, что при СПВ имеется дефицит гормона роста вследствие гипоталамической дисрегуляции, приводящий не только к нарушению роста, но и к ожирению с дефицитом мышечной массы тела. Сниженная секреция СТГ и уровни ИФР-1 часто обнаруживаются у детей с СПВ. Тем не менее, поскольку секреция СТГ нередко подавлена у лиц с ожирением без дефицита гормона роста, сложно сказать определенно, имеется ли при СПВ истинная соматотропная недостаточность.

Терапия рГР детей с СПВ назначается с целью увеличения конечного роста, а также нормализации композиционного состава тела. Дозы, применяемые при СПВ, составляют 0,028-0,050 мг/кг/сут.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что на первом году лечения происходит возрастание скорости роста, приводящее к увеличению роста примерно на 1 SD. Данные о конечном росте немногочисленны. В литературе имеются сведения о лечении детей с СПВ в течение 4-10 лет дозами 0,028-0,035 мг/кг/сут. При этом конечный рост мальчиков составил  $170 \pm 10$  см, девочек –  $159 \pm 4$  см.

Краткосрочные исследования (1 год терапии) свидетельствуют об улучшении композиционного состава при СПВ. К концу первого года терапии леченые дети имели меньшую жировую массу (на 7-8%) и большую «тощую» массу (в среднем на 7,4%) по сравнению с нелечеными пациентами. На фоне применения рГР отмечаются следующие побочные эффекты: головные боли в первые три недели лечения, исчезающие при

временном прекращении терапии; гиперинсулинемия; крайне редко – снижение уровня тироксина, требующее назначения L-тироксина. Имеются сведения о повышении уровня гликированного гемоглобина и глюкозы на терапии рГР, наблюдаемом на фоне быстрой прибавки веса вследствие несоблюдения диеты. Анализ побочных эффектов, возникающих при применении рГР при СПВ, показывает, что они, возможно, связаны с ожирением.

### ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) – тяжелое прогрессирующее заболевание, в основе которого лежит гибель нефронов, приводящая к постепенной утрате фильтрационной функции почек. Терминальная стадия почечной недостаточности определяет необходимость проведения диализа или трансплантации почки. Существует большое количество этиологических факторов, способных привести к ХПН, включая врожденные, гломерулярные и инфекционные заболевания.

Темпы роста и конечный рост при ХПН, как правило, снижены, хотя могут варьировать в широких пределах (7). Некоторые дети имеют нормальные показатели развития до развития ХПН и успевают достичь нормального или почти нормального роста, тогда как у других отмечается отставание развития с раннего детства. Замедление роста наблюдается обычно при снижении клубочковой фильтрации более чем на 50% от нормы и наблюдается всегда, когда последняя составляет менее 25% от нормы. Примерно у 60% детей ХПН обусловлена врожденными заболеваниями, а отставание в росте представляет значительную проблему. При рождении эти дети, как правило, имеют нормальный рост, а его отставание может наблюдаться уже на первом году жизни. Нередко малые размеры ребенка могут являться препятствием при трансплантации почки. Рост детей с ХПН младше 10 лет в среднем составляет –  $2,37 \pm 1,60$  SD. Конечный рост ниже 3 перцентиля регистрируется у каждого третьего пациента,

достигшего терминальной стадии ХПН в детстве.

Патогенез нарушений роста при ХПН сложен. Выраженность низкорослости зависит от характера первичного поражения почек, длительности и выраженности ХПН, степени дефицита белка и калорий, наличия ацидоза, почечной остеодистрофии, анемии, гормональных нарушений, наличия эпизодов лечения глюкокортикоидами. В разные возрастные периоды у детей с ХПН в патофизиологию роста вовлечены различные гормоны: паратгормон и кальцитриол, лютеинизирующий гормон, ФСГ, половые гормоны, СТГ и ИФР-1. Основной причиной задержки роста при ХПН считаются нарушения в системе гормон роста – ИФР-1: снижение уровня ИФР-1 и повышение – ИФР-связывающего белка 3, наблюдаемые на фоне ацидоза. Рекомбинантный гормон роста при ХПН применяется у низкорослых детей с целью увеличения темпов и конечного роста. Лечение низкорослых детей с уремией препаратами рГР в дозах, превышающих физиологическую секрецию гормона роста, повышает биоактивность сывороточного ИФР-1. По-видимому, одним из механизмов лечебного действия рГР в супрафизиологических дозах является стимулирование продукции достаточного количества ИФР-1 для преодоления ингибиторных эффектов избытка связывающих белков.

Применение рГР возможно у пациентов, получающих как консервативную, так и диализную терапию (гемо- или перитонеальный диализ). После трансплантации почки, применяемая стероидная терапия оказывает негативное влияние на рост и развитие, в связи с чем лечение рГР в этот период мало эффективно (8). Обычная

Таблица. Препараты рГР, зарегистрированные в РФ			
Название препарата	Фирма-производитель	Страна-производитель	Форма выпуска
Растан	Фармстандарт	Россия	Флаконы (1,33 мг)
Хуматроп	Эли Лилли	США	Картриджи (6,0 мг/3 мл)
Генотропин	Пфайзер	США	Картриджи (5,3 мг/1 мл)
Сайзен	Мерк Сероно	Швейцария	Картриджи (8,0 мг/1,37 мл)
Нордитропин Нордилет	Ново Нордиск	Дания	Шприц-ручки (10,0 мг/1,5 мл)

доза рГР при ХПН составляет 0,04-0,05 мг/кг/сут.

По данным большинства исследований, лечение препаратами рГР оказывает хороший эффект в отношении стимуляции роста на этапе консервативного лечения ХПН у детей препубертатного возраста (9). У пациентов препубертатного и раннего пубертатного возраста, находящихся на диализной терапии, также отмечается положительный эффект лечения гормоном, хотя показатели роста у них ниже. При анализе динамики роста детей пубертатного возраста при длительном гемодиализе положительного эффекта от лечения гормоном роста не выявлено.

### ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНА РОСТА


Как уже было отмечено, в настоящее время во всем мире используются только препараты рГР, позволяющие проводить эффективную и безопасную длительную терапию как дефицита СТГ, так и других состояний, сопровождающихся низкорослостью. В РФ зарегистрированы и разрешены к применению следующие препараты рГР (см. таблицу).

Многолетний опыт применения показал, что по своей эффективности и безопасности препараты рГР равнозначны и являются взаимозаменяемыми, но различаются системами введения, обеспечивающими правильность и комфортность осуществления ежедневных инъекций

на протяжении непрерывного многолетнего курса лечения.

Безусловно, рекомбинантные технологии являются достаточно сложными и дорогими, и только немногие фармацевтические компании могут наладить производство качественных рекомбинантных препаратов. Значительным достижением российской фармацевтической промышленности является создание отечественного рГР Растан. Штамм и технология получения соматропина разработаны специалистами Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова под руководством академика РАН А.И. Миросникова.

Клинические исследования, проведенные в ФГУ ЭНЦ, а также последующий двухлетний опыт применения этого препарата в лечении пациентов с соматотропной недостаточностью и СШТ показал отсутствие различий по ростовому эффекту и параметрам безопасности от зарубежных аналогов.

Достижения современной эндокринологии в области понимания патогенетических механизмов различных форм низкорослости в детском возрасте позволяют применять рГР по широким показаниям, спектр которых неуклонно растет. Терапия рГР способствует решению вопроса маленького роста, коррекции метаболических нарушений, а также нивелированию психосоциальных проблем, связанных с низкорослостью. 

### Литература

- Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. М., 1998. 302 с.
- Фофанова О.В., Волеводз Н.Н., Безлепкина О.Б. Проект национального консенсуса по диагностике и лечению соматотропной недостаточности у детей. Материалы конференции по детской эндокринологии. М., 2003.
- Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000; V 85, № 11: 3990-3993.
- Fidotti E. A history of growth hormone injections devices // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2001; № 14: 497-501.
- AACE Medical Guidelines for clinical practice: for growth hormone use in adults and children – 2003 Update // Endocr. Pract. 2003; № 9: 65-76.
- Saggese G., Ranke M.B., Saenger P. et al. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: towards a consensus. Ten years after the availability of recombinant human growth hormone. Workshop held in Pisa, Italy, 27-28 March 1998 // Horm. Res. 1998; № 50: 320-340.
- Gorman G., Frankenfield D., Fivush B., Neu A. Linear growth in pediatric hemodialysis patients // Pediatr. Nephrol. 2007; № 22: 420-429.
- Kari J.A., Rees L. Growth hormone for children with chronic renal failure and on dialysis // Pediatr. Nephrol. 2005; № 20: 618-621.
- Fine R.N., Kohaut E.C., Brown D. Growth after recombinant human growth hormone treatment in children with chronic renal failure: report of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled study // J. Pediatr. 1994; № 124: 374-382.