

Е.Г. Михайлова^{1,2}, Т.И. Каганова¹, О.В. Кучумова^{1,2}¹ Самарский государственный медицинский университет² Детская городская клиническая больница № 1, Самара

Опыт использования генно-инженерного гормона роста для лечения различных форм низкорослости у детей Самарского региона

Контактная информация:

Михайлова Евгения Геннадьевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением эндокринологии ДГКБ № 1 г. Самары, главный детский эндокринолог МЗ СР Самарской области

Адрес: 443079, Самара, пр. К. Маркса, 165 «А», тел. (846) 260-36-98

Статья поступила: 06.11.2008 г., принята к печати 02.02.2009 г.

108

Задержка роста у детей является гетерогенным состоянием и сопровождается многие эндокринные, соматические, генетические и хромосомные заболевания. В настоящее время общепризнанными средствами лечения соматотропной недостаточности являются биосинтетические препараты гормона роста человека (чГР), полученные с использованием ДНК-рекомбинантной технологии. В статье представлены результаты оценки эффективности чГР в лечении низкорослых детей ($n = 77$) с изолированным дефицитом гормона роста, пангипопитуитаризмом, синдромом Шерешевского–Тернера, получавших лечение чГР в течение 3 лет. У всех пациентов во время лечения отмечалась значительная положительная динамика клинического статуса, значительно возросла скорость роста: с 1,9 см в год (исходно) до 11,0 см (к концу 1-го года лечения), с последующим снижением до 5,3 см в год. Показатели SDS роста имели устойчивую тенденцию к увеличению: до начала лечения SDS роста в среднем составлял -3,9 SD, к концу третьего года лечения -2,0 SD. Показано, что лечение чГР эффективно при любых формах низкорослости.

Ключевые слова: дети, низкорослость, лечение, человеческий гормон роста.

Задержка роста у детей является гетерогенным состоянием и сопровождается многие эндокринные, соматические, генетические и хромосомные заболевания [1–5]. Синтез гормона роста методом генной инженерии открыл новую эру в лечении низкорослости. Эффектив-

ность, безопасность и доступность применения рекомбинантных препаратов гормона роста позволяют в настоящее время не только осуществлять заместительную терапию соматотропной недостаточности (СТН) у детей и взрослых, но и добиваться улучшения прогноза роста

Ye.G. Mikhaylova^{1,2}, T.I. Kaganova¹, O.V. Kuchumova^{1,2}¹ Samara State Medical University² Children's City Clinical Hospital № 1, Samara

Growth hormone treatment of children with short stature lived in Samara region

Growth inhibition in children is heterogeneous state, and it may accompany many endocrine, somatic, genetic and chromosome diseases. Generally recognized medications for treatment of somatotrophic insufficiency in present times are biosynthetic analogs of human growth hormone (hGH), obtained with DNA-recombinant technology. This article presents the results of estimation of effectiveness of hGH in treatment of children with short stature ($n = 77$) with isolated deficiency of growth hormone, panhypopituitarism, Turner's syndrome, treated with hGH during 3 years. All patients had significant positive dynamics of clinical status, the velocity of growth increased from 1,9 cm (initial) per year to 11,0 cm (the end of first year), with following decrease to 5,3 cm per year. SDS index of growth had stable tendency to increase: medium SDS index of growth initially was -3,9 SD, on the end of third year — -2,0 SD. It was shown, that treatment with hGH is effective in any types of short stature.

Key words: children, short stature, treatment, human growth hormone.

при других формах низкорослости, проводить коррекцию ряда катаболических состояний [6–9].

В настоящее время общепризнанными средствами лечения СТН являются биосинтетические препараты гормона роста человека (чГР), полученные с использованием ДНК-рекомбинантной технологии [2, 9–12]. Основной целью лечения СТН должны быть нормализация темпов физического развития в период детства и последующее достижение удовлетворительных для данной популяции показателей конечного роста. Для каждого конкретного пациента он должен укладываться в диапазон генетически прогнозируемого роста [8].

В течение первого года лечения дети вырастают в среднем на 11 см. В последующие годы темпы роста несколько снижаются, но обычно превышают среднегодовую скорость роста и составляют, как правило, более 5–6 см в год. При длительном и систематическом лечении пациенты достигают нормального диапазона роста взрослого человека. У лиц более молодого возраста со значительным отставанием дифференцировки костей скелета эффективность применения препарата выше [13, 14].

С учетом суточного физиологического ритма препарат чГР вводят ежедневно перед сном в дозе 0,033 мг/кг в сут подкожно. В большинстве случаев для введения препарата используют мультидозовые шприц-ручки. Такой способ введения оптимален: препарат точно дозируется и легко используется в домашних условиях. Для лечения детей с синдромом Шерешевского–Тернера наиболее эффективной является доза чГР 0,05 мг/кг в сут, что в 1,5–2 раза выше той, которая обычно используется для лечения детей с дефицитом гормона роста [2, 10–12, 15–17].

Ниже представлены результаты оценки эффективности применения чГР в лечении детей с различными причинами низкорослости, проживающих на территории Самарской области.

Исследование проводилось на базе отделения эндокринологии Детской городской клинической больницы № 1 г. Самары. Проанализированы результаты лечения 77 детей с изолированным дефицитом гормона роста, пангипопитуитаризмом, синдромом Шерешевского–Тернера, получавшими лечение чГР в течение последних 3 лет.

Критериями назначения лечения являлись:

- рост ниже среднего значения для данного хронологического возраста более чем на 2 стандартных отклонения;
- скорость роста менее 4 см в год в возрасте 6–12 лет или менее среднего значения для данного хронологического возраста, по крайней мере, на 2 стандартных отклонения;
- отставание показателя костного возраста от хронологического не менее 3-х лет;
- доказанный абсолютный или парциальный дефицит гормона роста.

Для пациенток с синдромом Шерешевского–Тернера показанием для лечения являлось снижение темпов физического развития более чем на 1,5 стандартных отклонения от нормативов роста для синдрома, отставание костного возраста от паспортного на 2 года и более, результатов стимуляционных проб, соответствующих парциальному дефициту гормона роста [13, 15, 16].

Гормональная диагностика дефицита соматотропного гормона (СТГ) проводилась на основании стимуляционных проб с инсулином (Актрапид, НовоНордиск, 0,1 ЕД/кг, внутривенно) и клофелином (0,15 мг на 1 м² поверхности тела, *per os*). При уровне СТГ крови менее 20 мМЕ/мл диагностировался частичный дефицит; менее 10 мМЕ/л — полный дефицит гормона.

СТГ в сыворотке определялся с использованием ИФА наборов «ELISA–DRG» (Германия), с последующей обработкой на универсальном иммуноферментном анализаторе «Униплан» (Россия).

Клиническое обследование детей включало изучение анамнеза жизни и заболевания, антропометрию (измерение роста, стоя и сидя, а также окружности головы); оценку физического развития центильным методом с использованием региональных (Галкин Р.А. и соавт., 1998) и международных стандартов (Genetentech Inc., National Center for Health Statistics, США, 1987); определение стадии полового развития по Таннер (1969); рентгенографию кистей с лучезапястными суставами и определением костного возраста по методу Грейлиха–Пайла (Greulich W.W., Pyle S.L., 1959), магнитно-резонансную томографию черепа на аппарате «Gyrosan TS-NT Power Trak 1000» («Philips», Япония), ультразвуковое исследование щитовидной железы, консультации окулиста, определение гормонального профиля (Т4св, тиреотропный гормон, кортизол, пролактин, при необходимости половые гормоны), общеклинические и биохимические анализы крови и мочи [15, 18, 19]. Всем девочкам проводилось кариотипирование.

Гормон роста назначался в дозе 0,035–0,04 мг/кг в сут для детей с изолированным дефицитом СТГ, и 0,05 мг/кг в сут — для пациентов с синдромом Шерешевского–Тернера. Первые инъекции осуществлялись в условиях клиники. При этом дети и родители обучались пользованию шприц-ручкой. Дальнейшее лечение проводилось в амбулаторных условиях.

Дети с множественным гормональным дефицитом получали помимо гормона роста заместительную терапию препаратами тиреоидных гормонов, десмопрессинном, глюкокортикоидами, половыми стероидами.

Для характеристики динамики роста определялся коэффициент стандартного отклонения (SDS, standart deviation score) роста по формуле:

$$\text{SDS роста} = (x - X) / \text{SD},$$

где x — рост ребенка, X — средний рост для данного пола и возраста, SD — стандартное отклонение роста для данного пола и хронологического возраста. Также регистрировались скорость роста (см/год), прибавка роста за период лечения.

Распределение обследованных пациентов по полу и причине низкорослости представлено в таблице 1. В изучаемой группе преобладали мальчики. Известно, что проблема низкорослости особенно актуальна в мужской популяции, в связи с комбинированным нарушением их психической и социальной адаптации.

У всех пациентов во время лечения отмечалась заметная положительная динамика: в процессе применения соматотропного гормона значительно возросла скорость роста — с 1,9 см в год (на начало лечения) до 11,0 см за первый год лечения, с последующим ее снижением до 5,3 см в год (табл. 2). Максимальные темпы линейного роста отмечались в группе с пангипопитуитаризмом и изолированным дефицитом СТГ при раннем выявлении патологии и своевременном начале лечения. В случаях выявления дефицита гормона роста в возрасте физиологического пубертата (случаи с изолированным дефицитом СТГ), конечный рост пациента не увеличивался выше значений -2 SD . Анализ показателей скорости роста пациентов с синдромом Шерешевского–Тернера выявил меньшие темпы линейного роста, но они, тем не менее, были значительно выше исходно прогнозируемых для указанных пациентов.

Таблица 1. Распределение обследованных пациентов по полу и причине низкорослости

Пол	Изолированный дефицит СТГ	Пангипопитуитаризм	Синдром Шерешевского–Тернера
Мальчики, абс.	40	10	—
Девочки, абс.	13	3	11

Таблица 2. Динамика скорости роста тела (см/год) при лечении пациентов соматотропным гормоном

Продолжительность лечения	Изолированный дефицит СТГ	Пангипопитуитаризм	Синдром Шерешевского–Тернера
Исходно	2,1 ± 0,3	2,0 ± 0,2	1,8 ± 0,4
Через 1 год	12,3 ± 0,4*	13,1 ± 0,4*	7,7 ± 0,4*
Последующие годы	5,8 ± 0,2*	5,9 ± 0,6*	4,1 ± 0,4*

Примечание.

* — $p < 0,05$ в сравнении с показателями на начало лечения.

Таблица 3. Динамика показателя SDS роста тела при лечении пациентов соматотропным гормоном (усл. ед.)

Продолжительность лечения	Изолированный дефицит СТГ	Пангипопитуитаризм	Синдром Шерешевского–Тернера
Исходно	-3,2 ± 0,2	-4,1 ± 0,4	-3,7 ± 0,2
Через 1 год	-2,4 ± 0,3*	-2,9 ± 0,2*	-3,4 ± 0,2
Через 3 года	-1,6 ± 0,2*	-1,7 ± 0,4*	-2,8 ± 0,3*

Примечание.

* — Статистически значимое ($p < 0,05$) отличие по сравнению с показателями на начало лечения, сравнение проводилось с помощью t -критерия Стьюдента для зависимых показателей.

Показатели SDS роста тела имели устойчивую тенденцию к увеличению в течение всего срока лечения: оптимально — в случае пангипопитуитаризма или изолированного дефицита гормона роста, значительно меньше — у пациентов с синдромом Тернера (табл. 3).

Для иллюстрации вышесказанного рассмотрим клинические примеры.

Пациентка О.С., 18 лет, наблюдается по поводу задержки физического развития с 2001 года. Девочка от первой перенесенной беременности, протекавшей с гестозом, угрозой прерывания на поздних сроках. Роды спонтанные, вес при рождении 3100 г, рост — 51 см, оценка по Апгар 6–7 баллов. Родители среднего роста: отец — 170 см, мать — 160 см. Отставание в физическом развитии с рождения. При первичном обращении отмечалось отставание в росте на -4,6 SD; при этом, скорость линейного роста составляла 2,5 см/год. Отмечалось отставание костного возраста от паспортного на 3 года. Учитывая женский пол, пациентка была кариотипирована и у нее выявлен кариотип 45, XO. Таким образом, речь шла о классическом синдроме Шерешевского–Тернера. В связи со значительным отставанием роста проведены стимуляционные пробы на СТГ. Пики выброса с инсулином — 4,48 мМЕ/л и клофелином — 7,04 мМЕ/л свидетельствовали в пользу полного дефицита гормона роста. Результа-

ты MPT головы указывали на гипоплазию турецкого седла и гипофиза. Выпадения других тропных гормонов не отмечалось. Выставлен диагноз сочетания изолированного СТГ дефицита и синдрома Тернера. Назначена терапия гормоном роста в дозе 0,05 мг/кг в сут. За первый год пациентка выросла на 8 см, что соответствовало прогнозу, который строился на основании динамики изменения уровня инсулиноподобного фактора роста после первого месяца лечения. В последующие годы темпы линейного роста значительно замедлились. Показатель SDS роста очень медленно уменьшался до -4,4 SD (через 3 года лечения) и до -4,0 SD (после 4-х лет лечения). На этот момент паспортный возраст соответствовал 16,5 годам, а костный — 13. В соответствии с признаками синдрома Тернера, у девочки гормонально подтвержден гипергонадотропный гипогонадизм. Тиреоидные гормоны стабильно в норме. К лекарственным средствам были добавлены эстрогены в дозе 10 мкг/сут. В условиях лечения гормоном роста и эстрогенами отмечался существенный скачок роста — 9 см/год. Значение SDS роста в возрасте 17 лет соответствовало -2,5 SD. Линейный рост 147 см. Костный возраст 15 лет. На фоне сочетанной терапии получен хороший ростовой эффект (рис. 1).

Ребенок С.К., 2002 г.р., наблюдается в эндокринологическом центре с 2-летнего возраста, после оперативного

Нордитропин® Нордилет® 10 мг МЕНЯЕТ ЖИЗНЬ К ЛУЧШЕМУ!



Обратите внимание на маленьких пациентов – измерьте их рост!

Рост ниже 3-й перцентили свидетельствует о низкорослости*

Таблица. Рост по 3-й перцентили**

Возраст, годы	Рост, см		Возраст, годы	Рост, см	
	мальчики	девочки		мальчики	девочки
3	88	87	8	118	117
4	95	93	9	122	122
5	100	99	10	127	126
6	106	106	11	131	131
7	112	112	12	136	137

*-Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность, 2005

** - перцентильные кривые для мальчиков и девочек. National Centre of Health Statistics, США

Рис. 1. Динамика показателя SDS у больной с синдромом Шерешевского–Тернера

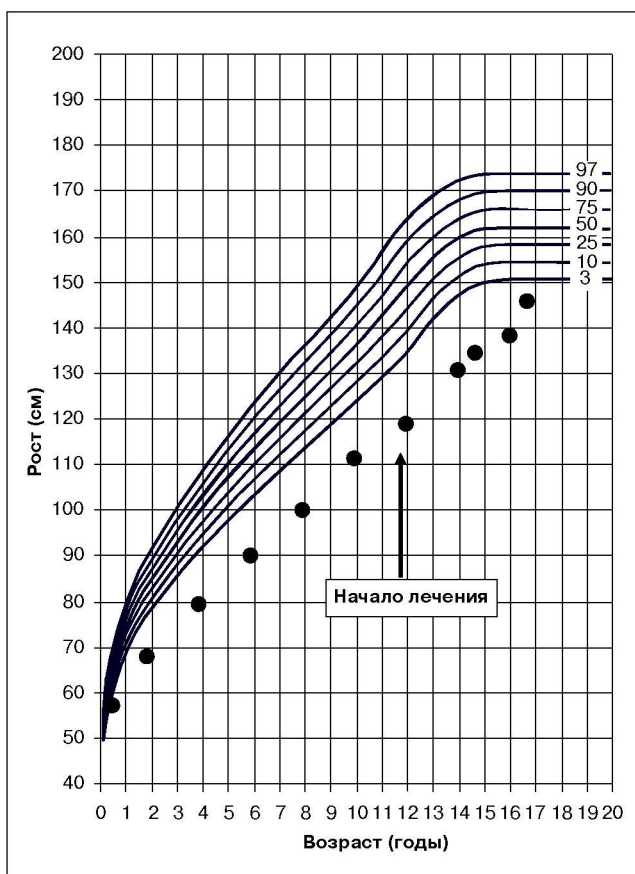
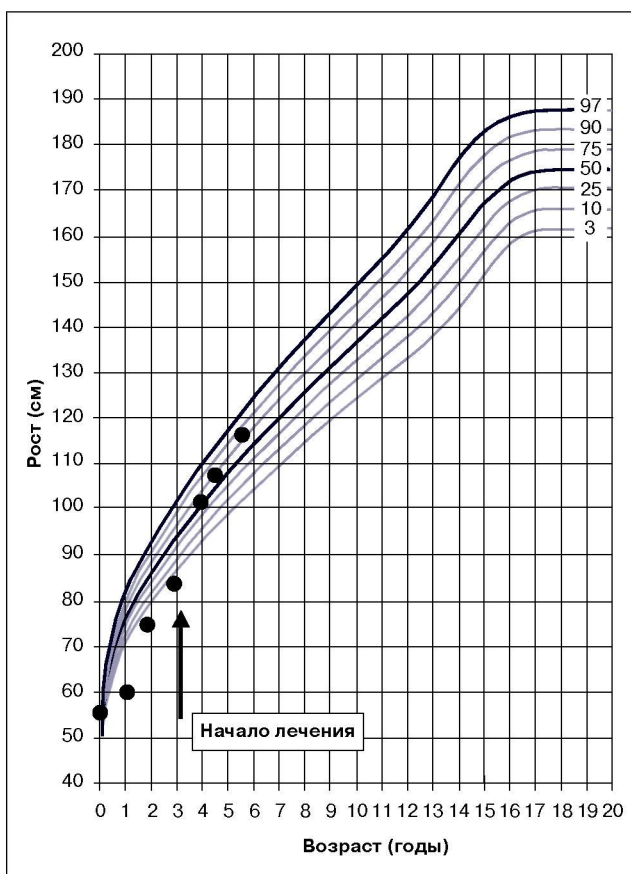


Рис. 2. Динамика показателя SDS больного, наблюдавшегося после оперативного лечения краниофарингеомы

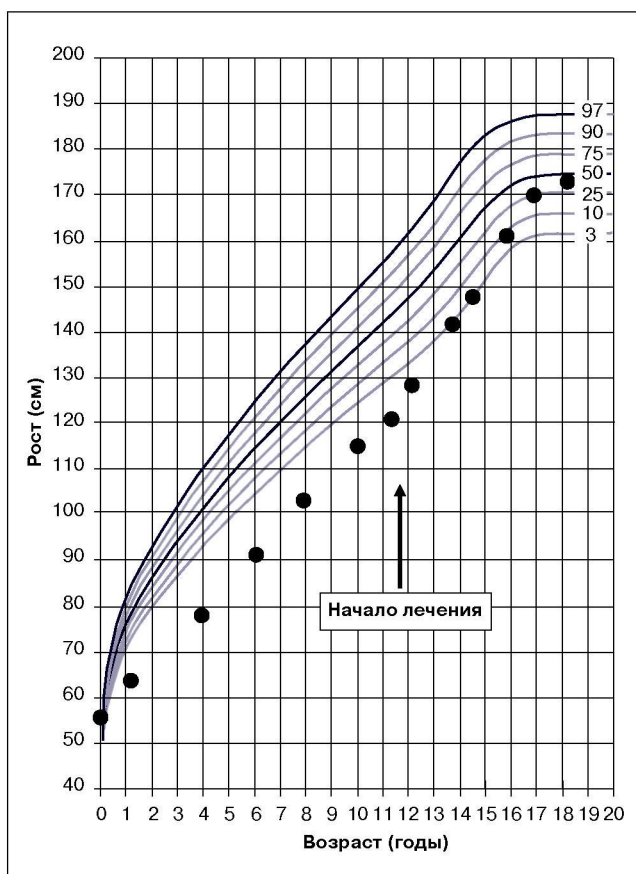


лечения краниофарингеомы. Ребенок от первой многоплодной беременности, срочных оперативных родов. Масса тела при рождении — 2730 гр, рост — 48 см. Оценка по Апгар — 7–8 баллов. Ранний период без особенностей, физическое развитие выше среднего. Родители ребенка высокорослые, брат — близнец здоров. После оперативного лечения отмечалось выпадение секреции антидиуретического, адренокортикотропного, тиреотропного гормонов. Сразу после операции начал получать десмопрессин, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны. В течение первых месяцев после оперативного лечения линейный рост продолжался, с тенденцией к замедлению. В возрасте 3-х лет SDS роста составлял -1,79 SD; отмечалось снижение мышечной массы, перераспределение подкожно-жировой клетчатки. При стимуляционной пробе с аргинином пик выброса гормона роста составил 0,1 нм/л, что подтвердило полное выпадение соматотропной функции. Была начата заместительная терапия чГР в дозе 0,035 мг/кг в сут. За первый год лечения прибавка роста составила 15 см, SDS роста увеличился до -0,09 SD (рис. 2). В течение последующего года вырос еще на 12 см. SDS составил 1,29 SD, ребенок обогнал в росте брата. Суточная доза гормона роста была снижена до 0,026 мг/кг в сут. Это изменение привело к стабильному физиологическому приросту в год — 6 см, отсутствию избытка и перераспределения жировой клетчатки. Мальчик продолжает получать полную заместительную терапию, при регулярном проведении МРТ-конт-

роля головного мозга. Признаков рецидива краниофарингеомы не выявлено.

Пациент О.А., 1990 г.р., впервые обратился за помощью эндокринолога в возрасте 13 лет. От второй, нормально протекавшей беременности, вторых срочных самопроизвольных родов с массой тела при рождении 3300 г, ростом — 52 см. Родители: мать — 165 см, отец — 185 см. В росте стал плохо прибавлять с 3-х летнего возраста, в динамике — с ухудшением. При первичном обращении рост составил 135 см. SDS роста -3,5 SD. Костный возраст отставал от паспортного на 6 лет. Обследование выявило вторичный гипотиреоз и вторичный гипокортицизм. Назначена заместительная терапия глюкокортикоидом и препаратом тиреоидного гормона. Через месяц после ее начала проведены стимуляционные пробы с инсулином и клофелином. Пик выброса на пробе с клофелином составил 1,009 мМЕ/л, на пробе с инсулином — 0,55 мМЕ/л. Подтвержден полный дефицит гормона роста. Учитывая выпадение других тропных гормонов, установлен диагноз: «пангипопитуитаризм». Результаты МРТ головы позволили установить наличие гипоплазии турецкого седла и гипофиза. С 2004 г. получал заместительную терапию чГР вточной дозе 0,04 мг/кг в сут. За первый год лечения вырос на 16 см, за второй — на 9 см. Последующая ежегодная прибавка роста составляла 5–6 см. Доза чГР составляла 0,035 мг/кг в сут. Рост ребенка равен 172 см (-0,37 SD), костный возраст — 14 лет. В 2008 г. выявлены признаки вторичного гипогонадотропного гипогонадизма, в связи с

Рис. 3. Динамика показателя SDS у больного с пангипопитуитаризмом



чем начата заместительная терапия половыми стероидами. Половое развитие на последнем осмотре оценено как «Таннер 3». Продолжается лечение тиреоидным гормоном и глюкокортикоидным препаратом. Уровень гормонов и биохимических показателей на фоне заместительной терапии в пределах нормы. Приведенный случай иллюстрирует высокую эффективность лечения при множественном выпадении тропных гормонов гипофиза, даже при позднем начале терапии. Ростовая кривая пациента представлена на рисунке 3.

В лечении детей, находившихся под наблюдением, применяли препараты чГР — Нордитропин НордиЛет, Генотропин, Хуматроп. Перед началом лечения проводилось обучение ребенка и родителей правилам введения лекарственным препаратам. Всем детям выдавались мультидозовые шприц-ручки. Через год от момента начала лечения проведено анкетирование с целью выяснения удовлетворенности результатами лечения. Оценивался ростовой эффект препаратов, удобство пользования инъектором, наличие реакций в месте введения лекарства.

При оценке эффективности и безопасности все гормоны роста получили одинаково высокую оценку. В отношении удобства применения лучшим оказался препарат Нордитропин НордиЛет в одноразовой шприц-ручке. Это единственный препарат, который не требует разведения и сохраняет стабильность при хранении в жидком виде, а также при использовании может храниться вне холодильника.

Таким образом, современная медицина располагает необходимыми средствами для того, чтобы пациенты с соматотропной недостаточностью достигали нормальных показателей роста. Это является одним из основных факторов успешной социальной адаптации больных детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Витебская А.В. Антропометрические, гормональные, рентгенологические и молекулярно-генетические проявления идиопатической низкорослости у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — С. 19.
2. Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. — М.: Унивесум Паблишинг, 2006. — С. 600.
3. Anneren G. Syndromes characterized by postnatal growth retardation. — Oxford: Oxford Clinical on behalf of Pharmacia, Stockholm. — 1993. — P. 52.
4. Bernstein P.S., Divon M.Y. Etiologies of fetal growth restriction // Clin. Obstet. Gynecol. — 1997. — V. 40, № 4. — P. 723–729.
5. Blizzard R.M. Psychosocial short stature. Pediatric endocrinology: a clinical guide. — New York: M. Dekker, 1990. — P. 87–107.
6. Волеводз Н.Н. Системные и метаболические эффекты гормона роста у детей с различными вариантами низкорослости. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2005. — С. 43.
7. Волеводз Н.Н. Состояние соматотропной функции гипофиза у детей с гипопитарным нанизмом и идиопатической низкорослостью. Автореф. дис. ... канд. мед. наук — М., 1996. — С. 25.
8. Chaussain J.L., Colle M., Ducret J.P. Adult height in children with prepubertal short stature secondary to intrauterine growth retardation // Acta. Paediatr. Suppl. — 1994. — № 399. — P. 72–73.
9. Bridges N.A., Brook C.G.D. Progress report: growth hormone in skeletal dysplasia // Horm. Res. — 1994. — № 42. — P. 231–234.
10. Витебская А.В. Современные тенденции в диагностике и терапии идиопатической низкорослости // Пробл. эндокринологии. — 2007. — Т. 53, № 1. — С. 46–53.
11. Дедов И.И., Петеркова В.А. Новые технологии в диагностике и лечении синдрома низкорослости у детей // Рос. мед. вести. — 2004. — № 3. — С. 70–72.
12. Диагностика и лечение соматотропной недостаточности у детей: метод. рекомендации / Под ред. И.И. Дедова. — М.: РАМН, 1995. — С. 32.
13. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. — М.: ИндексПринт, 1998. — С. 312.
14. Bouillon R. Growth hormone and bone // Horm. Res. — 1991. — V. 36 (Suppl. 1). — P. 49–55.
15. Диагностика и лечение соматотропной недостаточности у детей: национальный консенсус. — М., 2005. — С. 5.
16. Дедов И.И., Петеркова В.А., Волеводз Н.Н. Синдром Шерешевского–Тернера (патогенез, клиника, диагностика, лечение). Метод. рекомендации. — М., 2002. — С. 47.
17. Дедов И.И., Петеркова В.А., Фофанова О.В. Новая растворимая форма рекомбинантного гормона роста человека «Нордитропин Симплекс»: результаты клинического исследования в России у детей и подростков с соматотропной недостаточностью // Пробл. эндокринологии. — 2003. — Т. 49, № 4. — С. 36–41.
18. Berkey C.S., Dockery D.W., Wang X. Longitudinal height velocity standards for U.S. adolescents // Stat. Med. — 1993. — V. 12. — P. 403–414.
19. Tanner J.M. et al. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 method). — London : Academic Press, 1983. — P. 106.