

## Опыт лечения рекомбинантным человеческим гормоном роста низкорослых детей с хронической почечной недостаточностью

*М.В. Кварацхелия, Е.В. Нагаева, Д.В. Зверев, Н.И. Багирова, В.А. Петеркова*

### Experience in treating short children having chronic renal failure with recombinant human growth hormone

*M.V. Kvaratskhelia, E.V. Nagaeva, D.V. Zverev, N.I. Bagirova, V.A. Peterkova*

Эндокринологический научный центр, Москва; Московский детский центр гравитационной хирургии крови и гемодиализа; Детская городская клиническая больница святого Владимира, Москва; Московский государственный медико-стоматологический университет

Отставание в росте является частым осложнением хронической почечной недостаточности у детей. Основной причиной задержки роста у таких больных считается нарушение оси гормон роста—инсулиноподобный фактор роста-1. Хотя безопасность и эффективность лечения рекомбинантным человеческим гормоном роста продемонстрирована множеством клинических исследований, частота использования этих препаратов остается низкой у данной категории больных. Под нашим наблюдением терапию препаратами рекомбинантного человеческого гормона роста получали 17 низкорослых детей (в том числе 11 — препубертатного возраста, 4 — раннего пубертатного возраста и 2 — раннего возраста) на разных стадиях хронической почечной недостаточности (8 детей находились на консервативной терапии хронической почечной недостаточности, 9 — на диализной терапии). Наблюдение показало, что лечение препаратами рекомбинантного человеческого гормона роста в супрафизиологических дозах (4 ЕД/м<sup>2</sup> в сутки, или 0,05 мг/кг в сутки) в виде ежедневных подкожных инъекций вызывает улучшение показателей роста без развития серьезных осложнений. У всех детей отмечалось существенное увеличение скорости роста и SDS скорости роста ( $p < 0,001$ ), особенно в течение первого года лечения. Максимальные показатели роста наблюдались у детей препубертатного возраста, находившихся на консервативном лечении хронической почечной недостаточности. У детей было зарегистрировано значительное повышение уровня инсулиноподобного фактора роста-1 в плазме, не было обнаружено ускорения костного созревания и нарушений углеводного обмена.

*Ключевые слова:* дети, хроническая почечная недостаточность, отставание роста, рекомбинантный человеческий гормон роста.

Growth retardation is a common complication of chronic renal failure (CRF) in children. The principal cause of growth failure in these patients is considered to be the impaired growth hormone — insulin-like growth factor-1 axis. Although the safety and efficacy of recombinant human growth hormone (RHGH) therapy in growth-retarded children with CRF have been demonstrated in numerous clinical trials, RHGH therapy is still used little in this population. Seventeen children, including 11 of prepubertal age, 4 of early pubertal age, and 2 of early childhood, who received RHGH therapy at different stages of chronic renal failure (8 were on drugs and 9 on dialysis), were followed up. Treatment with RHGH subcutaneously injected in supraphysiologic doses (4 IU/m<sup>2</sup>/day, or 0,05 mg/kg/day) every day was shown to accelerate growth, without causing serious complications. All the children were observed to have a significant increase in height rate and SDS of the latter ( $p < 0,001$ ), within the first year of treatment in particular. The maximum growth parameters were seen in the prepubertal children on drug therapy for CRF. Children were recorded to have significantly elevated plasma insulin-like growth factor-1 levels and no bone maturation acceleration or carbohydrate metabolic disturbances.

*Key words:* children, chronic renal failure, growth retardation, recombinant human growth hormone.

Отставание в росте является частым осложнением хронической почечной недостаточности у детей. Нередко малые размеры ребенка могут служить препятствием при трансплантации почки. Развитие хронической почечной недостаточности в детском возрасте, оказывая негативное влияние на линейный рост костей, приводит в конечном счете к выраженной задержке конечного роста у большинства больных. Плохой рост у детей с хронической почечной недостаточностью связан с

увеличением заболеваемости и смертности. Ранний возраст развития хронической почечной недостаточности ассоциирован с более выраженным дефицитом конечного роста [1—4].

Патогенез нарушений роста при хронической почечной недостаточности является комплексным. Выраженность низкорослости зависит от характера первичного поражения почек, длительности и выраженности почечной недостаточности, степени дефицита белка и калорий, наличия ацидоза, почечной остеодистрофии, анемии, гормональных нарушений, наличия эпизодов лечения глюкокортикоидами. В разные возрастные периоды у детей

© Коллектив авторов, 2008

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2008; 5:65–72

Адрес для корреспонденции: 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11

с хронической почечной недостаточностью в патофизиологию роста вовлечены различные гормоны: паратгормон и кальцитриол, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, половые гормоны, гормон роста (соматотропин) и инсулиноподобный фактор роста. Основной причиной задержки роста при хронической почечной недостаточности считается нарушение системы гормон роста—инсулиноподобный фактор роста-1 [5]. Соматотропный эффект гормона роста частично реализуется путем стимуляции синтеза инсулиноподобного фактора роста-1 во многих тканях, особенно в печени [6]. Следуя теории двойных эффекторов, оба гормона (гормон роста и инсулиноподобный фактор роста-1) действуют на различные типы клеток, стимулируя рост [7]. Несмотря на нормальные концентрации в плазме, при уремии отмечается снижение биологической активности инсулиноподобного фактора роста-1. Уровень гормона роста в сыворотке у детей и у взрослых с хронической почечной недостаточностью нормальный или повышенный в зависимости от степени почечной недостаточности. При этом у больных нарушена регуляция секреции соматотропина гипоталамо-гипофизарной осью. При хронической почечной недостаточности имеет место резистентность к гормону роста, а не его дефицит. Один из молекулярных механизмов такой резистентности при уремии — снижение плотности рецепторов гормона роста в органах-мишенях. Несмотря на часто повышенное содержание гормона роста в крови больных при уремии, концентрация инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке не повышается из-за снижения его синтеза в печени. Задержка роста у детей с хронической почечной недостаточностью частично является результатом ингибирования биологической активности инсулиноподобного фактора роста-1 из-за избытка связывающих его высокоаффинных ингибиторных белков [7, 8].

Лечение низкорослых детей с уремией препаратами рекомбинантного человеческого гормона роста в дозах, превышающих физиологическую секрецию гормона, увеличивает биоактивность сывороточного инсулиноподобного фактора роста-1. По-видимому, одним из механизмов лечебного действия рекомбинантного человеческого гормона роста в супрафизиологических дозах является стимулирование продукции достаточного количества инсулиноподобного фактора роста-1 для преодоления ингибиторных эффектов избытка связывающих белков. По данным большинства исследований, лечение препаратами гормона роста оказывает положительное действие на стимуляцию увеличения длины тела на консервативной стадии хронической почечной недостаточности у детей препубертатного возраста [9—11].

Сведения о применении данных препаратов у детей с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, особенно находящихся на длительной диализной терапии, более противоречивы. Возникают также вопросы о возможном влиянии препаратов гормона роста на созревание скелета и костный метаболизм на фоне ренальной остеодистрофии, углеводный обмен и на функцию почек [12—15]. Вопрос о необходимости лечения гормоном роста следует поднимать как можно в более раннем возрасте и на ранних стадиях развития хронической почечной недостаточности, тем самым увеличивая возможность максимального использования ростового потенциала.

#### Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением с 2002 по 2008 г. находились 17 детей (13 мальчиков и 4 девочки) с хронической почечной недостаточностью и отставанием роста, получавших лечение препаратами рекомбинантного человеческого гормона роста. Возраст детей на начало лечения гормоном роста составлял 9,6 года (от 1 года до 15 лет), 2 ребенка были младшего возраста (1 год и 2 года 4 мес), 11 — препубертатного возраста и 4 — раннего пубертатного возраста (II — III стадия по Таннеру). Средний костный возраст детей — 6,8 года (от 1 года до 11 лет). Коэффициент стандартного отклонения (SDS) роста в среднем равнялся  $-2,97$  (от  $-4,71$  до  $-1,56$ ). Средняя скорость роста составляла  $3,05$  см/год (от 1 до  $4,8$  см/год). SDS скорости роста в среднем был  $-3,21$  (от  $-0,5$  до  $-6,7$ ).

На диализной терапии находились 9 детей с терминальной стадией хронической почечной недостаточности: 3 — на перитонеальном диализе, 6 — на гемодиализе. Консервативное лечение получали 8 детей с претерминальной хронической почечной недостаточностью. Причины хронической почечной недостаточности: врожденная патология — у 11 детей (у 5 — обструктивные уropатии, у 3 — дисплазия/гипоплазия, у 2 — поликистоз, у 1 — наследственный нефрит), другие причины хронической почечной недостаточности — у 6 детей (у 3 — хронический гломерулонефрит, у 2 — гемолитико-уремический синдром, у 1 — системная красная волчанка).

Более низкорослые дети преобладали в диализной когорте (SDS роста  $-3 \pm 1$ ), у них отмечались также низкие показатели скорости роста ( $2,8 \pm 0,9$  см/год) и SDS скорости роста ( $-4,4 \pm 1,6$ ) по сравнению с детьми на стадии консервативной терапии хронической почечной недостаточности: SDS роста  $-2,6 \pm 1,1$ ; скорость роста  $3,8 \pm 1$  см/год; SDS скорости роста  $-1,9 \pm 0,8$ . Средний возраст на начало лечения гормоном роста детей на консервативной стадии хронической почечной недоста-

точности  $9,2 \pm 3,7$  года, детей на диализе —  $10,6 \pm 2,5$  года.

Учитывая, что, по данным литературы, показатели роста на фоне лечения гормоном роста практически одинаковы у детей независимо от вида диализной терапии [10, 12, 13] (тем более что в процессе лечения нередко происходит смена одного вида диализа на другой), мы больных, получающих гемодиализ и перитонеальный диализ, объединили в одну группу ( $n=9$ ). Вторую группу ( $n=8$ ) составили дети на стадии консервативной терапии хронической почечной недостаточности.

Все больные получали лечение препаратами рекомбинантного человеческого гормона роста: нордигропин-нордилет (NovoNordisk, Дания), сайзен (Serono, Швейцария), генотропин (Pfiser, США) в дозе  $0,05$  мг/кг в сутки в виде ежедневных подкожных инъекций. Продолжительность лечения составляла от 12 до 24 мес. Причинами прекращения лечения этими препаратами у 4 детей была трансплантация почки; основанием для временного прерывания лечения служило значительное превышение уровня паратгормона в крови у 2 детей.

Всем больным проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование. Критерии включения в исследование на начало лечения гормоном роста были следующие: 1) продолжительность хронической почечной недостаточности не менее 1 года при скорости клубочковой фильтрации  $<60$  мл/мин  $\cdot 1,73$  м<sup>2</sup>; 2) задержка роста на уровне или ниже 3-й перцентили по хронологическому возрасту (SDS роста  $<-1,88$  по хронологическому возрасту) либо скорости роста (SDS скорости роста  $<-2$ ); 3) стадия пубертата I—III по Таннеру; 4) костный возраст менее 10 лет для девочек и менее 12 лет для мальчиков; 5) нормальные показатели углеводного обмена, уровня гормонов щитовидной железы, кислотно-щелочного состояния; 6) отсутствие клинико-рентгенологических признаков остеодистрофии; 7) уровень паратгормона в сыворотке  $<400$  пг/мл для детей на стадии консервативной терапии хронической почечной недостаточности и  $<900$  пг/мл для детей на терминальной стадии хронической почечной недостаточности.

При необходимости коррекции фосфорно-кальциевого обмена стандартная схема лечения включала карбонат кальция и препараты витамина D. Белково-энергетическая ценность питания у всех больных была адекватной. Всем больным проводилась коррекция нефрогенной анемии рекомбинантным человеческим эритропоэтином и препаратами железа при целевых значениях гемоглобина  $110-130$  г/л.

Обследование больных осуществляли в начале лечения и в последующем каждые 3 мес. Измерение роста проводилось стадиометром Харпенде-

на. Рассчитывали коэффициент стандартного отклонения (SDS) роста, скорости роста и скорости роста по хронологическому возрасту. Расчет SDS роста производился по формуле:

$$\text{SDS роста} = (x - X) / SD,$$

где  $x$  — рост ребенка;  $X$  — средний рост для данного пола и хронологического возраста;  $SD$  — стандартное отклонение роста для данного пола и хронологического возраста. Значения хронологического возраста,  $X$  и  $SD$  определялись по специальной таблице [16].

Скорость роста рассчитывали по формуле:

$$\begin{aligned} \text{Скорость роста (см/год)} &= \\ &= \frac{\text{рост 2} - \text{рост 1}}{\text{хронологический возраст 2} - \text{хронологический возраст 1}}. \end{aligned}$$

SDS скорости роста определялся по формуле:

$$\text{SDS скорости роста} = (y - Y) / SD,$$

где  $y$  — скорость роста за период между хронологическим возрастом 1 и хронологическим возрастом 2;  $Y$  — средняя скорость роста для данного пола и среднего хронологического возраста между двумя измерениями.

Костный возраст определялся 1 раз в год на основании рентгенографии обеих кистей с лучезапястными суставами. Степень изменения скелетного созревания оценивалась в виде отношения разности костного возраста к разности хронологического возраста ( $\Delta$  к.в./ $\Delta$  хр.в.) за одинаковые промежутки времени.

Каждые 3 мес проводилось биохимическое и гормональное исследование крови с определением показателей азотемии, углеводного обмена, фосфорно-кальциевого обмена, паратгормона. У всех больных до начала лечения гормоном роста и дальше каждые 3 мес определяли уровень инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке методом хемилюминесценции.

Скорость клубочковой фильтрации оценивалась по формуле G. Schwarts [17]:

$$\text{СКФ} = K \cdot L / C_{\text{кр}} \cdot 0,0113,$$

где СКФ — скорость клубочковой фильтрации (в мл/мин на  $1,73$  м<sup>2</sup>);  $K$  — возрастной коэффициент пересчета ( $K=0,33$  для недоношенных детей в возрасте до 2 лет;  $0,45$  для доношенных детей в возрасте до 2 лет;  $0,55$  для детей в возрасте 2—14 лет и девочек старше 14 лет;  $0,7$  для мальчиков старше 14 лет);  $L$  — рост (в см);  $C_{\text{кр}}$  — концентрация креатинина (в сыворотке в мкмоль/л).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне лечения препаратами рекомбинантного человеческого гормона роста отмечалась заметная стимуляция линейной скорости роста детей. В целом ростовые показатели были максимальными в течение первого года лечения. Так, за данный период в обеих группах отмечалось более чем двукратное увеличение скорости роста по сравнению с предыдущим годом до начала лечения ( $p < 0,001$ ). К концу второго года терапии скорость роста была несколько меньше, но также оставалась значительно выше исходной ( $p < 0,001$ ) в обеих группах (см. таблицу; рис. 1 и 2). Прирост SDS роста составил от 0,23 до 1,01 к концу первого года лечения и от 0,63 до 1,7 через 2 года лечения. Показатели роста были наилучшими у детей препубертатного

возраста (стадии пубертата I по Таннеру), находящихся на консервативной терапии хронической почечной недостаточности и не получавших в анамнезе лечение глюкокортикоидами. Заметного ускорения костного созревания на фоне терапии гормоном роста не отмечалось. В течение первого года лечения отношение разности костного возраста к разности хронологического возраста ( $\Delta$  к.в./ $\Delta$  хр.в.) составило  $0,9 \pm 0,3$  ( $n=17$ ), к концу второго года лечения —  $1,0 \pm 0,5$  ( $n=11$ ).

Концентрация инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке крови до начала лечения у всех детей была в возрастных пределах. В течение первого года терапии гормоном роста (особенно в первые 6 мес) отмечалось увеличение в 2–3 раза концентрации инсулиноподобного фактора роста-1 по

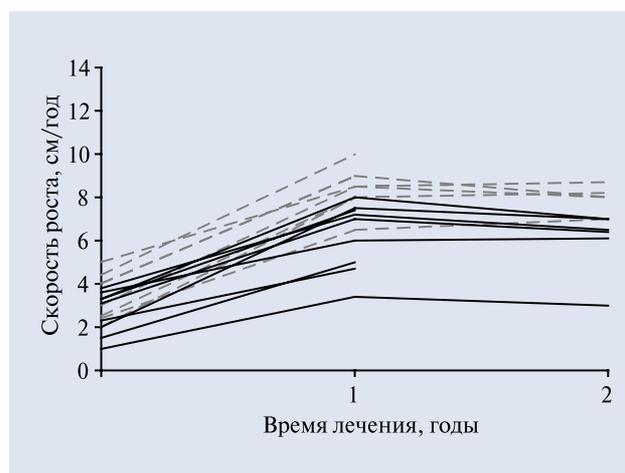


Рис. 1. Скорость роста (в см/год) у детей на претерминальной стадии хронической почечной недостаточности (пунктирная кривая) и у детей на диализе (сплошная кривая) на фоне лечения рекомбинантным человеческим гормоном роста.

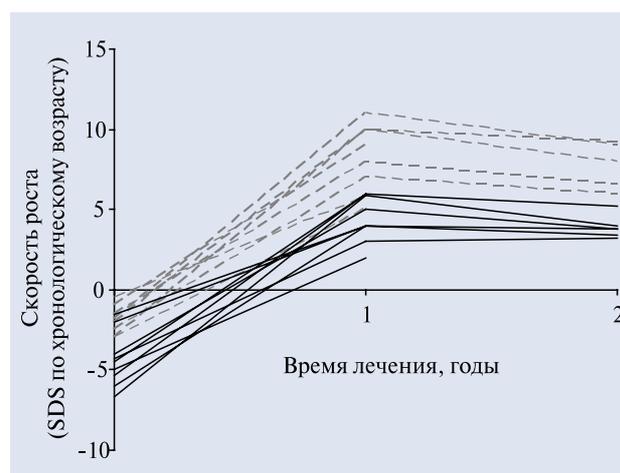


Рис. 2. SDS скорости роста по хронологическому возрасту у детей на претерминальной стадии хронической почечной недостаточности (пунктирная кривая) и у детей на диализе (сплошная кривая) на фоне лечения рекомбинантным человеческим гормоном роста.

Динамика показателей роста на фоне лечения препаратами рекомбинантного человеческого гормона роста

Стадия ХПН	Ростовые показатели	Исходные данные	Через 1 год лечения ( $n=17$ , в том числе 8 — на консервативном лечении ХПН, 9 — на диализе)	Через 2 года лечения ( $n=11$ , в том числе 5 — на консервативном лечении ХПН, 6 — на диализе)
Консервативная	SDS роста	$-2,6 \pm 1,0$	$-1,9 \pm 1,0$	$-1,3 \pm 0,7$
	Скорость роста, см/год	$3,8 \pm 1,0$	$8,4 \pm 1,4^*$	$7,8 \pm 0,6^*$
	SDS скорости роста	$-1,9 \pm 0,9$	$8,2 \pm 2^*$	$7,6 \pm 1,2^*$
Терминальная (диализная терапия)	SDS роста	$-3,0 \pm 1,0$	$-2,4 \pm 0,9$	$-1,8 \pm 1,3$
	Скорость роста, см/год	$2,8 \pm 0,9$	$6,3 \pm 1,5^*$	$6 \pm 1,7^*$
	SDS скорости роста	$-4,4 \pm 1,6$	$4,3 \pm 1,2^*$	$3,9 \pm 0,6^*$

Примечание. ХПН — хроническая почечная недостаточность. \* — Достоверность различий с исходными данными ( $p < 0,001$ ).

сравнению с исходной. Указанная тенденция сохранялась в течение всего периода лечения.

Из 8 детей, получавших консервативную терапию хронической почечной недостаточности, у 2 детей исходная скорость клубочковой фильтрации составляла 50–60 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>, у 4 детей — 20–30 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> и у 2 детей — 15–20 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>. У всех 8 детей в конце первого года лечения гормоном роста и у 5 детей к концу второго года лечения в той или иной степени отмечалось повышение скорости клубочковой фильтрации (от 10 до 30 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>).

У всех детей проводилось определение гликемии натощак, уровня гликированного гемоглобина, иммунореактивного инсулина. Признаков нарушения углеводного обмена ни у кого из больных не было выявлено. Исходные показатели функции щитовидной железы были в нормальных пределах у всех детей. Значимых изменений уровня свободного Т<sub>4</sub> и тиреотропного гормона в процессе лечения гормоном роста не наблюдалось. Концентрация щелочной фосфатазы была в пределах нормы у большинства больных до начала терапии и повышалась почти у всех к середине первого года лечения, оставаясь повышенной и на втором году лечения гормоном роста. Исходный уровень паратгормона в сыворотке у большинства больных был в 1,5–3 раза выше нормы. У 2 больных на фоне терапии препаратами гормона роста отмечались явления гиперпаратиреоза, корригируемые

назначением препаратов витамина D и карбоната кальция.

Наши наблюдения показывают, что лечение рекомбинантным человеческим гормоном роста в дозе 0,05 мг/кг в сутки дает выраженное и стойкое увеличение скорости роста у низкорослых детей с хронической почечной недостаточностью. Показатели роста были наилучшими у детей препубертатного возраста, находящихся на консервативной терапии хронической почечной недостаточности. Ускорения скелетного созревания на фоне лечения гормоном роста не отмечалось, что позволяет думать о сохранности ростового потенциала у детей. Наши данные согласуются с результатами нескольких исследований по применению препаратов рекомбинантного человеческого гормона роста у детей с задержкой роста на фоне хронической почечной недостаточности [9–13, 15, 18].

По данным некоторых авторов, высокий уровень инсулиноподобного фактора роста в сыворотке связан с более высокой скоростью роста у детей. Мониторинг уровня данного фактора может быть косвенным способом оценки эффективности терапии гормоном роста и может использоваться для выявления резистентности к препаратам гормона роста и корректировки их дозы в сторону увеличения (до 1 мг/кг в сутки) [19, 20]. Согласно нашим наблюдениям, на фоне лечения рекомбинантным человеческим гормоном роста в дозе 0,05 мг/кг в сутки у детей отмечалось значительное (в 2–3 раза)

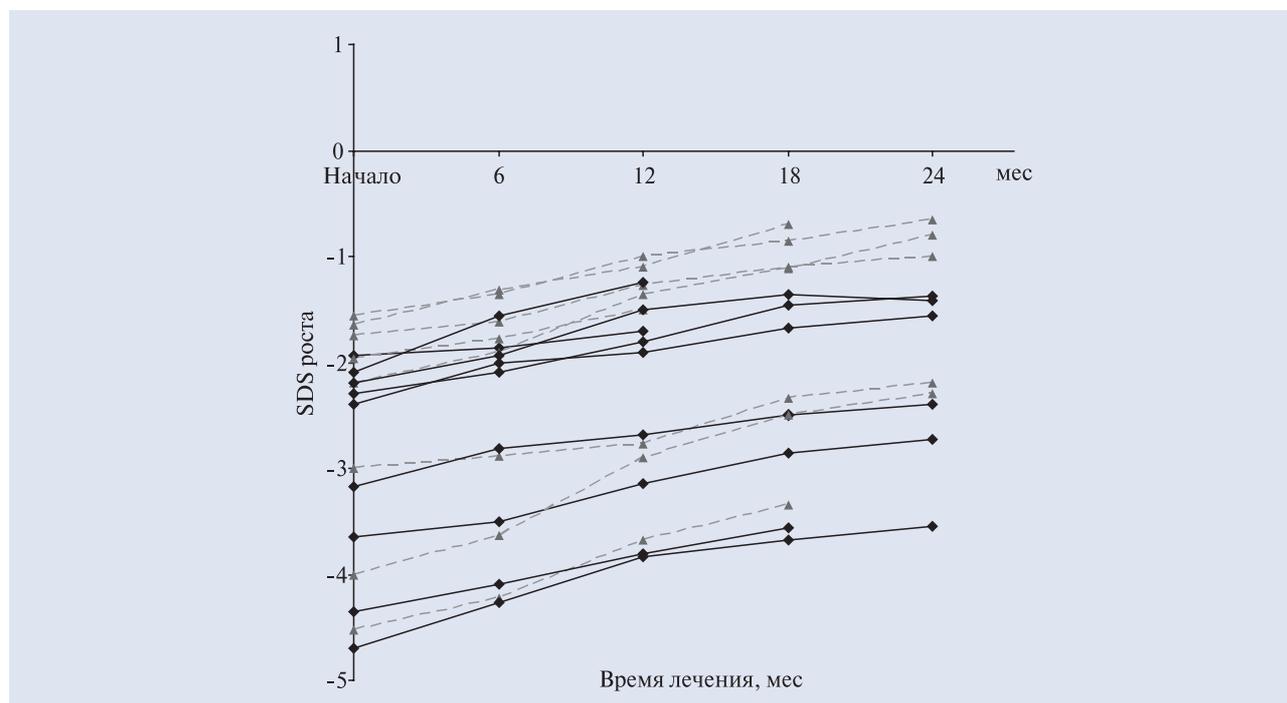


Рис. 3. Динамика SDS роста у детей на претерминальной стадии хронической почечной недостаточности (пунктирная кривая) и у детей на диализной терапии (сплошная кривая) на фоне лечения рекомбинантным человеческим гормоном роста.

увеличение концентрации инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке. Эти данные согласуются с теорией о том, что плохой рост у детей с уреимией может быть связан с подавлением биологической активности инсулиноподобного фактора роста-1. Вероятно, сверхфизиологические дозы гормона роста помимо прямого влияния на органы-мишени позволяют преодолеть ингибиторные эффекты связывающих белков посредством стимулирования секреции инсулиноподобного фактора роста-1, основного тканевого медиатора соматотропина.

Наши наблюдения показали, что лечение препаратами гормона роста в течение 2 лет не приводит к ухудшению функции почек у детей с хронической почечной недостаточностью, получающих консервативную терапию.

Развитие резистентности к инсулину является характерным признаком уремии. С другой стороны, известно, что гормон роста влияет на метаболизм глюкозы. Введение его физиологических доз приводит к кратковременному инсулиноподобному эффекту с незначительным снижением гликемии, а затем к контринсулярному действию. В связи с этим возникает вопрос о возможном развитии толерантности к углеводам при длительном применении рекомбинантного человеческого гормона роста. По нашим наблюдениям, в течение всего периода лечения гормоном роста у детей на разных стадиях хронической почечной недостаточности

признаков нарушения углеводного обмена не отмечалось.

Данные о влиянии препаратов гормона роста на содержание паратгормона в крови у детей с уреимией противоречивы [12, 15, 21]. Рекомендуемые уровни паратгормона в начале лечения препаратами гормона роста: менее 400 пг/мл на стадии консервативной терапии хронической почечной недостаточности и менее 900 пг/мл при терминальной стадии хронической почечной недостаточности [22]. По данным наших наблюдений, у 2 детей отмечались явления гиперпаратиреоза, в связи с чем лечение временно было прервано. Рентгенологических признаков нарастания явлений остеодистрофии у больных не отмечалось.

Уровень щелочной фосфатазы в сыворотке повышался у всех детей, особенно в течение первого года терапии препаратами рекомбинантного человеческого гормона роста, что, по-видимому, отражает повышенную активность остеобластов.

Таким образом, согласно нашему наблюдению, лечение низкорослых детей с хронической почечной недостаточностью препаратами рекомбинантного человеческого гормона роста в дозе 0,05 мг/кг в сутки в течение 2 лет вызвало стойкое улучшение показателей роста без выраженных побочных эффектов. Показатели роста преобладали у детей препубертатного возраста, находящихся на стадии консервативной терапии хронической почечной недостаточности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Wong C.S., Gipson D.S., Gillen D.L. Anthropometric measures and risk of death in children with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 811–819.
2. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (2006) Annual report. Renal transplantation, dialysis, chronic renal insufficiency. Available at: <http://web.emmes.com/study/ped/annlrept2006.pdf>
3. Andre J.L., Bourquard R., Guillemin F. Final height in children who have not received growth hormone. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 685–691.
4. Schaefer F., Wingen A.M., Hennicke M. European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. Growth charts for prepubertal children with chronic renal failure due to congenital renal disorders. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 288–293.
5. Mehls O. Treatment with growth hormone of growth impairment in renal disorders. In: M.B. Ranke, R. Gunnarsson (eds.). *Progress in growth hormone therapy — 5 years of KIGS*. Mannheim: J&J Verlag 1994; 267–277.
6. Roelfsema V., Clark R.G. The growth hormone and insulin-like growth factor axis: Its manipulation for the benefit of growth disorders in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1297–1306.
7. Tönshoff B., Kiepe D., Ciarmatori S. Growth hormone/insulin-like growth factor system in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 279–289.
8. Powell D.R., Liu F., Baker B.K. Effect of chronic renal failure and growth hormone therapy on the insulin-like growth factors and their binding proteins. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 579–583.
9. Mehls O., Ritz E., Hunziker E.B. Improvement of growth and food utilization by human recombinant growth hormone in uremia. *Kidney Int* 1988; 33: 45–52.
10. Haffner D., Schaefer F., Nissel R. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. *N Engl J Med* 2000; 343: 923–930.
11. 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.
12. Berard E., Crosnier H., Six-Beneton A. French Society of Pediatric Nephrology. Recombinant human growth hormone treatment of children on hemodialysis. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 304–310.
13. Wuhl E., Haffner D., Nissel R. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. Short dialyzed children respond less to growth hormone than patients prior to dialysis. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 294–298.

14. *Gorman G., Frankenfield D., Fivush B., Neu A.* Linear growth in pediatric hemodialysis patients. *Pediat Nephrol* 2007; 22: 420—429.
15. *Hokken-Koelega A., Mulder P., De Jong R. et al.* Long-term effects of growth hormone treatment on growth and puberty in patients with chronic renal insufficiency. *Pediat Nephrol* 2000; 14: 701—706.
16. *Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А.* Соматотропная недостаточность. М: Индекс-принт 1998; 96—99, 286—298.
17. *Schwartz G.J., Haycock J.B., Edelmann C.M.Jr., Spitzer A.* A simple estimate of glomerular filtration rate in children, derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58: 259—263.
18. *Kari J.A., Rees L.* Growth hormone for children with chronic renal failure and on dialysis. *Pediat Nephrol* 2005; 20: 618—621.
19. *Park P., Cohen P.* The role of insulin-like growth factor I monitoring in growth hormone treated children. *Horm Res* 2004; 62: 59—65.
20. *Pawlikowska-Haddal A., Cohen P.* Advances in pediatric growth hormone therapy: IGF-1-based dosing. *Indian Pediatrics* 2006; 43: 577—581.
21. *Cansick J., Waller S., Ridout D.* Growth and PTH in pre-pubertal children on long-term dialysis. *Pediat Nephrol* 2007; 22: 1349—1354.
22. *Mahan J.D., Warady B.A.* Assesment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease: a consensus ststatement. *Pediat Nephrol* 2006; 21: 917—930.

Поступила 10.06.08