

Л.М. СУЛТАНОВА, Н.В. КРИНИЦКАЯ, О.Г. ПЕЧЕРИЦА

Казанская государственная медицинская академия

Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань

577.175.322(470.41)

Опыт применения гормона роста «Растан» в Республике Татарстан

Султанова Людмила Мутиговна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии

420034, г. Казань, ул. Декабристов, д. 117, кв. 61, тел. (843) 562-31-61

Статья освещает проблему низкорослости, обусловленную дефицитом соматотропного гормона у детей и подростков Республики Татарстан, и опыт терапии препаратами соматотропного гормона, в частности отечественным препаратом генно-инженерного гормона роста «Растан». Проведена оценка эффективности и безопасности его применения. Полученные данные свидетельствуют, что препарат дает хороший ростостимулирующий эффект у детей и подростков с соматотропной недостаточностью в течение первых 16 месяцев терапии, а также является безопасным препаратом и не вызывает серьезных побочных эффектов у больных с СТГ-дефицитом.

Ключевые слова: низкорослость, лечение, растан.

L.M. SULTANOVA, N.V. KRINITSKAJA, O.G. PECHERITSA

Kazan State Medical Academy

Children`s Republican Clinical Hospital of MH RT, Kazan

Application experience of growth hormone «Rastan» in Republic of Tatarstan

The paper highlights the problem of short stature due to growth hormone deficiency in children and adolescents of the Republic of Tatarstan, and the experience of therapy with growth hormone, in particular, domestic preparations genetically engineered growth hormone «Rastan». The efficacy and safety of its use was checked. The data obtained indicate that the drug provides a good effect on stimulation of growth in children and adolescents with somatotropic insufficiency during the first 16 months of therapy, and it is a safe drug and does not cause serious side effects in patients with GH-deficiency.

Keywords: short stature, treatment, rastan.

Рост является одним из основных показателей, характеризующих здоровье ребенка. Этот сложный биологический процесс является эволюционным и ограничен во времени. Он происходит при взаимодействии различных органов и систем организма с гуморальными факторами (гормоны), зависит от наследственности и влияния факторов окружающей среды.

Эндогенные факторы определяют генетическую программу конечного роста: пол, раса, невысокий рост родителей. К ним

также можно отнести внутриутробные нарушения роста, возраст ребенка на момент вступления в пубертат и длительность полового созревания, функционирование эндокринной системы, особенности метаболизма конкретного детского организма, уровень здоровья и прочие факторы. Системные и хронические заболевания, носящие постоянный или временный характер, могут неблагоприятно сказаться на показателях конечного роста, привести к низкорослости. Экзогенные факторы отрица-

тельно сказываются на возможности реализации генетически запрограммированного роста: образ жизни, продолжительность сна, психологический климат в семье, стрессы, уровень физической активности, питание, урбанизация и другие.

Низкорослость является проблемой не только физической, но и психологической, так как приводит к развитию комплекса неполноценности у пациента и, как следствие, к невозможности самореализации в обществе. Затруднения возникают как в периоде детства (унижение со стороны сверстников), так и во взрослой жизни (недоступность многих профессий по причине малого роста и малой массы тела, неустроенность личной жизни). Физической, а также в ряде случаев дополнительной психологической проблемой является ранняя инвалидизация пациентов с СТГ-дефицитом.

Задержка роста у детей — распространенная проблема, однако в 92% случаев она не связана с эндокринной патологией. Лишь у одного из 1000 пациентов, обратившихся к врачу, выявляется СТГ-дефицит, который требует исследования уровня соматотропного гормона в стимуляционных пробах. Проблема актуальна потому, что вне зависимости от варианта задержки роста психика ребенка, его самооценка и последующая социальная адаптация страдают одинаково. Врач на приеме должен решить основной вопрос — вызвана низкорослость соматотропной недостаточностью или обусловлена другими причинами. Этому зачастую способствует достаточно полно собранный анамнез (выявляет семейную низкорослость, наличие хронических заболеваний и т.п.), обследование функции щитовидной железы и соматический статус ребенка. Установление формы низкорослости определяет прогноз конечного роста и выбор методов терапии.

С появлением рекомбинантного гормона роста стала возможной длительная заместительная терапия, обеспечивающая не только ростовой эффект, но и нормализацию метаболических нарушений, приводящую к снижению инвалидизации и смертности. У детей с соматотропной недостаточностью при длительной терапии для оценки ее эффективности и безопасности необходим контроль состояния белкового, жирового, углеводного обмена, костной ткани, сердечно-сосудистой системы.

По нашим двадцатилетним наблюдениям, распространенность соматотропной недостаточности среди детей РТ составляет 1:9900 [5, 6]. Выявить реальную распространенность позволили внедренные алгоритмы поэтапной дифференциальной диагностики (участковый врач → районный педиатр → поликлиника ДРКБ → эндокринологическое отделение ДРКБ) [5, 6].

Диагноз выставлен согласно Национальному консенсусу [4] на основании дефицита роста (рост меньше -2SD), скорости роста менее 4,0 см/год, соотношение костного и хронологического возраста менее 0,9, низкого уровня ИРФ-1, низкого выброса СТГ в стимуляционных пробах — менее 7 нг/мл (клонидин, инсулин). Всем пациентам проводилось МРТ-исследование головного мозга: органическая патология выявлена у 45 детей (56,25%).

Терапия гормоном роста проводилась [2, 3, 4, 7] путем ежедневного подкожного введения (в переднюю поверхность бедра, плеча, чередуя) в 21⁰⁰-22⁰⁰, в дозе 0,033 мг (0,1 ЕД)/кг веса в сутки. Согласно общепринятым рекомендациям, терапия прекращалась при закрытии эпифизарных зон роста или по достижении социально-приемлемого роста (155-160 см).

При изолированном СТГ-дефиците проводилась монотерапия рекомбинантным гормоном роста. При наличии сочетанного дефицита других тропных гормонов гипофиза проводилась соответствующая заместительная терапия (препаратами левотироксина, половыми стероидами, глюкокортикоидами, препаратами антидиуретического гормона) в зависимости от выявленного дефицита гормонов.

Всем пациентам проводился мониторинг состояния здоровья по следующей схеме:

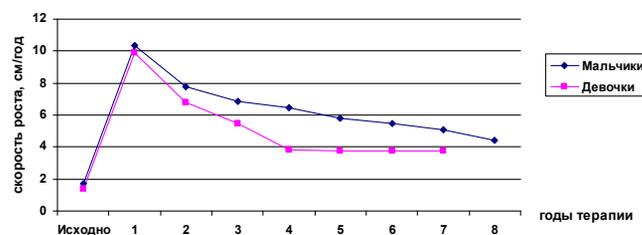
- 3-4 раза в год: антропометрия (рост, вес), гликемия натощак.
- Один раз в полгода: гормональный профиль (ТТГ, Т4 св., пролактин, ЛГ, ФСГ, тестостерон, эстрадиол, кортизол), ИРФ-1, консультация окулиста и невропатолога, общий анализ крови и мочи, биохимия крови (АЛТ, АСТ, мочевины, общий белок, холестерин, билирубин, липидный спектр).
- Один раз в год: рентгенография черепа в боковой проекции, рентгенография кистей, МРТ головного мозга.

В течение 15 лет проводится терапия соматотропной недостаточности препаратами гормона роста, в результате 76 детей достигли генетически прогнозируемого роста, в последующем часть из них переведены на поддерживающую (метаболическую) дозу гормона роста. По степени изменения уровня тропных гормонов наблюдаемые дети (54 мальчика — 67,5% и 26 девочек — 32,5%) распределились следующим образом: 26 (32,5%) имеют изолированный дефицит гормона роста, 41 ребенок (51,25%) — дефицит 2 гормонов гипофиза, у 13 (16,25%) — пангипопитуитаризм.

На фоне заместительной терапии скорость роста в первый год составляла в среднем 10,5 см (максимальная скорость 4 детей была 17-18 см за год), в последующие годы скорость роста приблизилась к возрастным нормам.

Средняя скорость роста на фоне заместительной терапии представлена на рис. 1.

Рисунок 1.
Скорость роста на фоне терапии препаратами рГР



Также нормализовался SDS роста (табл. 1) и отмечалась положительная динамика костного возраста.

Таблица 1.
Таблица динамики SDS роста (M±m)

Пол	Год лечения								
	Исходно	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й
Муж.	-3,37 ±1,15	-3,0 ±1,22	-2,76 ±3,0	-2,11 ±1,05	-1,9 ±1,24	-1,44 ±1,76	-1,53 ±1,33	-1,5 ±1,55	-1,2 ±1,19
Жен.	-3,6 ±1,33	-3,56 ±1,39	-3,17 ±1,44	-2,72 ±1,5	-2,17 ±1,74	-1,97 ±1,77	-1,9 ±0,9	-1,8 ±1,13	-1,43 ±0,99

● SDS — standard deviation score — коэффициент стандартного отклонения, показывающий, насколько исследуемый параметр отличается от средних значений. Формула расчета:

● SDS=(x-M):SD, где x — исследуемый показатель, M (медиана) — средне-арифметический показатель у здоровых детей данного возраста.

Применительно к центильным таблицам:

Величины в пределах от + 2SD (SDS +2) до -2 SD (SDS -2) приблизительно соответствуют величинам от 97 до 3 центиля.

Выраженное отставание «костного» возраста исходно (более 4 лет) по мере терапии уменьшалось, достигая возрастного соответствия.

Динамика костного возраста также была положительной (рис. 2).

Рисунок 2.
Динамика костного возраста на фоне терапии препаратами рГР

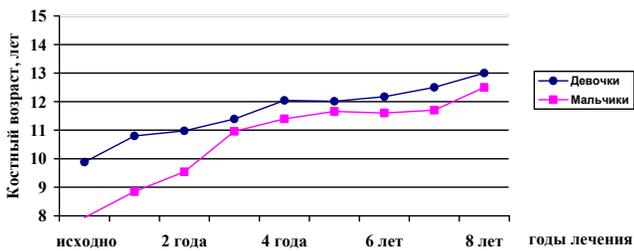
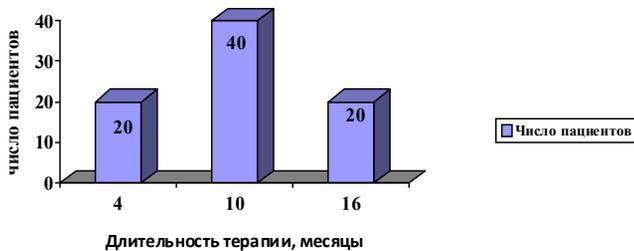


Рисунок 3.
Распределение больных по длительности терапии



На фоне терапии препаратами «Растан» при мониторинге выявлено улучшение настроения и успеваемости в школе, повышение физической активности, увеличение скорости роста: у вновь выявленных пациентов она составила $\approx 1,2$ см/мес $\pm 0,25$, годовая прибавка составила 12-14 см (6 детей).

Данные скорости роста представлены в таблице 2.

Таблица 2.
Скорость роста на Растане в течение первого года терапии ($M \pm m$ (25%;75%))

Пол	Скорость роста, см
Муж.	11,23 \pm 3,93 (7,3; 15,16)
Жен.	9,87 \pm 3,57 (6,3; 13,44)

Таблица 3.
Скорость роста на препаратах рГР в течение одного года терапии ($M \pm m$ (25%;75%))

Пол	Препарат	Скорость роста на препаратах ГР в течение 1 года терапии, см				
		Растан, n	Нордитропин, n	Генотропин, n	Сайзен, n	Хуматроп, n
Муж.		n=5 11,23 \pm 3,93 (7,83 — 15,16)	n=30 11,28 \pm 4,19 (7,09-15,47)	n=15 9,2 \pm 3,58 (5,62-12,78)	n=14 10,66 \pm 3,91 (6,75-14,57)	n=11 9,5 \pm 3,33 (6,17-12,83) p ₄
Жен.		n=4 9,87 \pm 3,57 (6,3-13,44)	n=15 9,95 \pm 3,43 (6,52-13,38)	n=9 9,02 \pm 4,07 (4,95- 3,09)	n=7 10,8 \pm 1,7 (9,1-12,5)	n=5 7,0 \pm 2,54 (4,46-9,54) p ₅
p			p ₁ >0,05	p ₂ >0,05	p ₃ >0,05	p ₄ >0,05, p ₅ <0,05

В первый год терапии мы провели сравнение скорости роста в каждой группе пациентов, получавших терапию различными препаратами соматотропного гормона (табл. 3). За исключением девочек, получавших хуматроп, статистически достоверной разницы при этом нами обнаружено не было ($p > 0,05$).

За время наблюдения на фоне терапии отечественным препаратом гормона роста серьезных побочных действий не отмечалось. Несколько пациентов (22 ребенка) отмечали болезненность в момент инъекций. Большая часть пациентов отмечали неудобство введения гормона роста (высказывали пожелание выпуска специальной ручки). Оценка переносимости препарата «Растан» была квалифицирована нами как удовлетворительная.

ВЫВОДЫ:

1. Рекомбинантный гормон роста человека «Растан» (Фарм-стандарт) дает хороший ростостимулирующий эффект у детей и подростков с соматотропной недостаточностью в течение первых 16 месяцев терапии.

2. «Растан» является безопасным препаратом и не вызывает серьезных побочных эффектов у больных с СТГ-дефицитом.

ЛИТЕРАТУРА

- Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология: Руководство по детской эндокринологии. — М.: Универсум паблишинг, 2006. — 600 с.
- Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. — М.: Индекс Принт, 1998. — 312 с.
- Кравец Е.Б. Клинические лекции по детской эндокринологии. Учебное пособие. 2-е стереотипное издание. — г. Томск: ООО «ИД Экс Либрис», 2007 г. — 360 с. (13-33 и 203-234).
- Петеркова В.А., Фофанова О.В., Тюльпаков А.Н. и др. Национальный консенсус «Диагностика и лечение соматотропной недостаточности у детей». — Москва, 2005 г.
- Печерица О.Г. Распространенность низкорослости и СТГ-дефицита у детей и подростков в Республике Татарстан, оценка эффективности терапии: автореферат дисс. ... канд. мед. наук. — Самара, 2010. — 22 с.
- Печерица О.Г. Алгоритм выявления детей с соматотропной недостаточностью (статья). — Казанский медицинский журнал. — Том XC. — № 5, 2009 г. — С. 638-641.
- Ranke M.B., Price D.A., Reiter E.O. Growth Hormone Therapy in Pediatrics — 20 Years of KIGS. — Karger, 2007. — 519 p.