

## Рост, ростовые факторы и применение рекомбинантного человеческого гормона роста у детей с хронической почечной недостаточностью

*М.В. Кварацхелия*

### Growth, growth factors, and the use of recombinant human growth hormone in children with chronic renal failure

*M.V. Kvaratskhelia*

Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий; Детская городская больница святого Владимира, Москва

Отставание в росте с нарушением созревания скелета и задержка полового развития являются частыми и серьезными последствиями хронической почечной недостаточности у детей. Представлены сведения литературы о патогенезе нарушений роста у таких детей; основной причиной считается нарушение оси гормон роста — инсулиноподобный фактор роста-1. Лечение низкорослых детей с уремией рекомбинантным человеческим гормоном роста в супрафизиологических дозах (4 ЕД/м<sup>2</sup> в сутки) вызывает существенное улучшение роста без ускорения костного созревания. Хотя безопасность и эффективность лечения продемонстрирована множеством клинических исследований, частота использования препарата остается низкой у данной категории больных.

*Ключевые слова:* дети, хроническая почечная недостаточность, задержка роста, инсулиноподобный фактор роста-1, рекомбинантный человеческий гормон роста.

Growth retardation with impaired skeletal maturation, and well as arrested sexual development are frequent and serious sequels of chronic renal failure (CRF) in children. The paper presents the data available in the literature on the pathogenesis of growth disorders in these children; their principal cause is considered to be the impaired growth hormone-insulin-like growth factor-1 axis. Treatment of short children with uremia, by using recombinant human growth hormone in supraphysiological doses (4 U/m<sup>2</sup>/day), causes a significant growth improvement, without accelerating bone maturation. Although the safety and efficiency of the treatment have been demonstrated by numerous clinical studies, the usage of the drug remains low in this group of patients.

*Key words:* children, chronic renal failure, growth retardation, insulin-like growth factor-1, recombinant human growth hormone.

Отставание в росте с нарушением созревания скелета и задержка полового развития являются частыми и серьезными последствиями хронической почечной недостаточности у детей. Нередко малые размеры больного ребенка могут являться препятствием при трансплантации почки. Задержка роста у ребенка может быть единственной жалобой, приводящей к диагностике хронической почечной недостаточности. Психологические последствия низкорослости оказывают негативное влияние на социальную интеграцию детей и подростков, ведут к ограничению профессионального потенциала.

Выраженность задержки роста имеет тенденцию к пропорциональной зависимости от снижения скорости клубочковой фильтрации. Ранний возраст развития хронической почечной недостаточности ассоциирован с более выраженным

дефицитом длины тела. При врожденной хронической почечной недостаточности заметная задержка роста может наблюдаться в течение первых 2 лет жизни. Отставание в росте у детей, нуждающихся в диализе, является более выраженным, чем на более ранних стадиях хронической почечной недостаточности или после трансплантации. По данным Европейской ассоциации по диализу и трансплантации (EDTA), уменьшение конечного роста (рост ниже 3-й перцентили) отмечено более чем у половины молодых людей в возрасте 21 года и старше с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, получавших диализное лечение до 15-летнего возраста. Анализ данных NAPRTCS (североамериканское исследование по вопросам трансплантации почек у детей) о 2329 детях с терминальной хронической почечной недостаточностью (перед началом диализной терапии) выявил среднее стандартное отклонение роста (SDS) —2,54, —1,95 и —1,67 у детей в возрасте от 0 до 1 года, от 2 до 5 лет и от 6 до 12 лет соответственно. По данным литературы, дефицит конечного роста

© М.В. Кварацхелия, 2008

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2008; 2:84–92

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

# МЕНЯЕТ ЖИЗНЬ К ЛУЧШЕМУ!

Нордитропин® НордиЛет® 10 мг

- Единственный жидкий гормон роста в одноразовой шприц-ручке
- Не нужно смешивать
- Не нужно вставлять картридж
- Не нужно хранить в холодильнике при использовании



**Н**  
нордитропин®  
нордилет®

На правах рекламы



Представительство компании Ново Нордиск А/С  
Россия, 119330, Москва,  
Ломоносовский проспект 38, оф. 11  
Тел. +7 (495) 956 11 32, факс +7 (495) 956 50 13  
[www.novonordisk.ru](http://www.novonordisk.ru)  
[www.novonordisk.com](http://www.novonordisk.com)

(рост меньше  $-2$  SDS) было отмечено у 45% из 60 больных (в возрасте от 21 года до 36 лет), у которых хроническая почечная недостаточность развилась до 16-летнего возраста [1–3].

Хотя после трансплантации почки скорость роста детей увеличивается, тем не менее у большинства из них стандартное отклонение роста не увеличивается. Отрицательно влиять на рост после трансплантации может как снижение скорости клубочковой фильтрации, так и использование стероидов в комплексной иммуносупрессивной терапии [1, 2]. Недостаточная динамика роста у детей с хронической почечной недостаточностью корреляционно связана с увеличением заболеваемости и смертности. В исследовании, проводимом в группе детей, получавших заместительную почечную терапию (гемодиализ, перитонеальный диализ), отставание в росте на 1 SDS соответствовало увеличению смертности на 14% [4]. У детей на диализе или после трансплантации, имеющих умеренную или выраженную задержку роста, было отмечено увеличение риска госпитализации и смертности [5, 6].

Патогенез нарушений роста при хронической почечной недостаточности является комплексным. Степень низкорослости зависит от характера первичного поражения почек, длительности и выраженности хронической почечной недостаточности, степени белково-энергетической недостаточности, наличия ацидоза, почечной остеодистрофии, анемии, гормональных нарушений, характера терапии (применение глюкокортикоидов). В разные возрастные периоды у детей с хронической почечной недостаточностью в патофизиологию роста вовлечены различные гормоны: паратиреоидный гормон и кальцитриол, лютеинизирующий, фолликулостимулирующий, половые гормоны, гормон роста и инсулиноподобный фактор роста-1. Основной причиной задержки роста при хронической почечной недостаточности считается нарушение оси гормон роста — инсулиноподобный фактор роста-1 [7].

Нутритивные факторы оказывают особенное влияние на рост в течение первого года жизни. Часто у детей младшего возраста с почечной недостаточностью в наиболее интенсивной для них фазе роста отмечается снижение потребности в пище, а рвота, ацидоз и дегидратация осложняют проблемы, связанные с питанием. В таких ситуациях только при адекватной белково-энергетической поддержке удается избежать задержки физического развития ребенка. Неадекватная калорийность рациона у детей с хронической почечной недостаточностью, которая может приводить к истощению, заставляет прибегнуть к принудительному кормлению детей грудного возраста через назога-

стральный зонд или гастростому. Активное увеличение калорийности питания может положительно влиять на рост только у детей младшего возраста [8]. Хотя у детей с задержкой роста и рекомендуется увеличение калорийности питания, чрезмерная калорийность рациона может приводить к гиперлипидемии и гиперинсулинизму [9]. Избыточного приема белка также следует избегать, особенно у детей с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, так как это может усугублять метаболический ацидоз и гиперфосфатемия [9].

Несмотря на достаточную калорийность питания, коррекцию ацидоза и анемии, эффективную профилактику или лечение остеодистрофии, задержка роста часто отмечается у детей с хронической почечной недостаточностью. После грудного возраста отставание в росте в основном обусловлено нарушениями в системе гормон роста—инсулиноподобный фактор роста-1 [10]. Исследования показали исключительное значение инсулиноподобных факторов роста-1 и -2 на всех фазах роста млекопитающих, включая внутриутробный период, детство и пубертатный период.

Эти факторы впервые были определены в 1957 г. W. Salmon и W. Daughaday как гормон роста зависимый сывороточный фактор и были названы ими «фактором сульфатации» благодаря способности стимулировать сульфатацию хряща. Позже одними авторами они были описаны как факторы с неподавляемой инсулиноподобной активностью, а другими — как соматомедин-С. В дальнейшем было показано, что аминокислотная последовательность соматомедина-С полностью идентична инсулиноподобному фактору роста-1 [11, 12]. Установлено, что основным тканевым медиатором гормона роста является инсулиноподобный фактор роста-1. Механизмы регуляции и функции инсулиноподобного фактора роста-2 не совсем понятны, но, вероятно, он является важным для роста плода. В течение короткого периода перед рождением инсулиноподобный фактор роста-1 становится исключительно значимым регулятором роста скелета.

После рождения в норме отмечаются 3 фазы соматического роста и биологического созревания, которые контролируются разными регуляторными механизмами. «Доля» быстрого роста в первые 2 года жизни обеспечивает около 30% конечного роста и зависит в основном от нутритивного и метаболического профилей [13, 14]. Дальнейший пропорционально стабильный рост до достижения пубертатного возраста находится под гормональным контролем, включающим ось гормон роста — инсулиноподобный фактор роста-1 и тиреотропный гормон. Около 20% конечного роста достигается в пубертатном периоде под влиянием

оси гормон роста — инсулиноподобный фактор роста-1 и половые гормоны [14].

Задержка наступления пубертатного периода наблюдается примерно у  $\frac{2}{3}$  всех больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. У детей с уремией обычно происходит задержка наступления пубертатного периода в среднем на 2 года, иногда — на 5—6 лет, особенно у детей, длительно получающих диализное лечение. В результате отмечается значительное отставание в конечном росте [15]. В отличие от вторичных половых признаков, которые появляются с задержкой, репродуктивная функция при формировании хронической почечной недостаточности в детском возрасте может быть подавлена необратимо, несмотря на трансплантацию почки. В случае развития хронической почечной недостаточности после наступления половой зрелости нарушения фертильности оказываются полностью обратимыми после трансплантации [15, 16].

Синтез и секреция гормона роста (соматотропного гормона, соматотропина) осуществляются соматотрофами, которые представляют собой наиболее многочисленные клетки аденогипофиза. Эти процессы контролируются двумя гипоталамическими нейропептидами — рилизинг-гормоном гормона роста (соматолиберин) и соматостатином. Соматолиберин стимулирует как синтез, так и секрецию гормона роста, а соматостатин ингибирует секрецию. Секреция соматолиберина и соматостатина гипоталамусом регулируется импульсами из вышележащих отделов ЦНС [11].

Секреция гормона роста зависит также от нутритивных факторов: стимулируется при белково-энергетической недостаточности, гипогликемии, ингибируется при гипергликемии. Основным эффектом соматотропного гормона у детей и подростков является стимуляция продольного роста костей. Соматотропин является анаболическим гормоном, стимулирующим синтез белка и задержку азота в организме. Соматотропный эффект гормона на уровне тканей частично реализуется путем стимуляции синтеза инсулиноподобного фактора роста-1. Циркулирующий гормон роста стимулирует синтез этого фактора во многих тканях [17].

Биологические эффекты инсулиноподобного фактора роста-1 проявляются острыми анаболическими сдвигами белкового и углеводного обмена. В биологических средах данный ростовой фактор находится практически исключительно в связанном состоянии, образуя комплексы со связывающими белками. Циркулирующий инсулиноподобный фактор роста-1, синтезируемый в основном в печени, действует как классический эндокринный гормон, в то время как синтезируемый локально в других тканях (костной, мышечной, жировой) он

действует как паракринный/аутокринный фактор роста [18]. Следуя теории двойных эффекторов, оба гормона (гормон роста и инсулиноподобный фактор роста-1) действуют на различные типы клеток, стимулируя рост. Соматотропин индуцирует дифференцировку клеток-предшественников эпифизарной ростовой пластинки в хондроциты; в свою очередь, хондроциты, стимулированные гормоном роста, становятся чувствительными к инсулиноподобному фактору роста-1 и параллельно экспрессируют мРНК этого фактора. Стимуляция дифференцированных хондроцитов инсулиноподобным фактором роста-1 приводит к продольному росту кости [19].

В последние годы значительное внимание было уделено роли белков, связывающих инсулиноподобный фактор роста. Идентифицировано 6 разновидностей данных белков (IGFBP1—6; insulin-like growth factor-binding protein). Инсулиноподобный фактор роста-1 циркулирует в основном в связанном состоянии с IGFBP-3 в виде тройного комплекса массой 150 кД, в состав которого также входит кислотно-лабильная субстанция. Такой крупный комплекс, будучи не способным проникать через эндотелиальный барьер и покидать сосудистое русло, играет роль резервуара [20]. Только около 1% инсулиноподобного фактора роста-1 встречается в плазме в свободной биоактивной форме. Концентрация белков IGFBP-1 регулируется специфическими протеазами, которые, расщепляя молекулы белков, резко снижают их связывающую активность. При этом свободные молекулы инсулиноподобного фактора роста становятся доступными для рецепторов [19, 21]. Таким образом, основным назначением белков, связывающих инсулиноподобный фактор роста-1, является регуляция биоактивности этого фактора. IGFBP-1, -2, -4 и -6 ингибируют, а IGFBP-3 и -5 стимулируют функцию остеобластов путем регулирования активности инсулиноподобного фактора роста. Кроме того, недавние исследования выявили, что эти белки могут оказывать независимое от инсулиноподобного фактора роста влияние на формирование костной ткани, в частности IGFBP-5 стимулирует костеобразование [18]. Задержка роста у детей с хронической почечной недостаточностью частично является результатом ингибирования биологической активности инсулиноподобного фактора роста из-за избытка высокоаффинных IGFBP [22].

У детей и у взрослых с хронической почечной недостаточностью средний уровень гормона роста в сыворотке натощак является нормальным или повышенным в зависимости от степени недостаточности функции почек. Регуляция секреции гормона роста гипоталамо-гипофизарной осью у таких

больных нарушена. При уремии отмечается снижение почечного клиренса гормона роста, которое коррелирует с уменьшением скорости клубочковой фильтрации. Один из молекулярных механизмов периферической резистентности к соматотропному гормону у больных с уремией — снижение плотности рецепторов гормона роста в органах-мишенях [22]. Несмотря на повышенный уровень соматотропина в крови при уремии, концентрация инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке не увеличивается из-за снижения его синтеза в печени [18]. Кроме того, снижена биоактивность данного фактора из-за повышения уровня IGFBP-1, -2, -4 и -6, так как нарушается эффективная доставка инсулиноподобного фактора роста-1 к рецепторам [22]. Механизм развития резистентности к гормону роста при уремии также включает нарушение пострецепторной передачи сигнала вследствие дефекта сигнального трансдуктора и активатора транскрипции — пострецепторной Янус-киназы-2, активируемой гормоном роста [23].

Лечение низкорослых детей с уремией рекомбинантным человеческим гормоном роста в дозах, превышающих физиологическую секрецию соматотропина, повышает биоактивность сывороточного инсулиноподобного фактора роста-1. Таким образом, можно предположить, что одним из механизмов лечебного действия рекомбинантного гормона роста является стимулирование продукции достаточного количества инсулиноподобного фактора роста-1 для преодоления ингибиторных эффектов избытка связывающих белков IGFBP [24].

Негативное воздействие хронического метаболического ацидоза на рост также, по-видимому, хотя бы частично, опосредовано системой гормон роста — инсулиноподобный фактор роста-1. При исследовании *in vitro* тканевой культуры в условиях хронического метаболического ацидоза отмечается значительное снижение числа молодых хондроцитов, что позволяет думать о дефекте эндохдральной дифференциации при хронической почечной недостаточности. При этом отмечается значительное снижение экспрессии рецепторов инсулиноподобного фактора роста-1 и соматотропина. Кроме того, при хроническом метаболическом ацидозе усилена экспрессия IGFBP-2 и -4, которые служат негативными модуляторами инсулиноподобного фактора роста-1. Эти данные позволяют предположить, что хронический метаболический ацидоз оказывает антианаболическое действие на ростовые зоны кости, частично связанное с состоянием резистентности к гормону роста и инсулиноподобному фактору роста-1. Этот феномен может лежать в основе нарушений линейного роста кости и обуславливать ренальную остеодистрофию у больных с хронической почечной недостаточностью [25].

Как было упомянуто выше, гормон роста проявляет свое действие через стимуляцию синтеза печеночного инсулиноподобного фактора роста-1 и путем прямого воздействия на органы-мишени, включая стимуляцию локальной продукции данного фактора. Несмотря на нормальные концентрации в плазме, при уремии отмечается снижение биологической активности инсулиноподобного фактора роста-1. Долгое время считалось, что соматотропный гормон не играет роли в патофизиологии нарушений роста при хронической почечной недостаточности, так как его уровень в сыворотке больных не снижен. Положительное влияние на рост супрафизиологических доз соматотропина впервые продемонстрировали на моделях крыс с уремией O. Mehls и E. Ritz в 1983 г. [26]. В первых исследованиях использовался свиной гормон роста, последующие исследования показали улучшение роста в эксперименте с крысиным гормоном, а в дальнейшем с рекомбинантным человеческим гормоном роста [27, 28]. При двухлетнем плацебо-контролируемом исследовании у 125 детей препубертатного возраста с хронической почечной недостаточностью на фоне консервативной терапии показатели роста у группы, получающей рекомбинантный человеческий гормон роста в дозе 0,05 мг/кг в сутки ( $n=82$ ), были значительно лучше, чем в группе с плацебо ( $n=43$ ), но разница была более выраженной в течение первого года наблюдения. Так, средняя скорость роста в группе леченных рекомбинантным человеческим гормоном в первый год составила  $10,7 \pm 3,1$  см/год против  $6,5 \pm 2,6$  см/год в группе плацебо, во второй —  $7,8 \pm 2,1$  см/год против  $5,5 \pm 1,9$  см/год ( $p < 0,00005$ ).

Параллельно были проведены исследования эффективности рекомбинантного человеческого гормона роста у детей, получающих диализную терапию [29, 30]. У этих пациентов на фоне лечения также отмечалось улучшение роста. Но эффект был менее выраженным, чем у больных, получавших консервативную терапию хронической почечной недостаточности. Очевидной разницы в эффективности применения рекомбинантного человеческого гормона роста у детей, находящихся на гемодиализе и перитонеальном диализе, не отмечено [30, 31].

Важным вопросом является влияние рекомбинантного человеческого гормона роста на конечный рост у детей с хронической почечной недостаточностью. Высказано предположение, что данное лекарственное средство может улучшить рост кратковременно, но за счет увеличения костного возраста ребенка, потенциально ограничивая рост в перспективе. Наблюдения за детьми с задержкой роста без хронической почечной недостаточности показали уменьшение продолжительности пубертатного периода у больных, получающих реком-

бинантный человеческий гормон роста. Однако у детей с хронической почечной недостаточностью как в кратковременных, так и в длительных рандомизированных исследованиях признаков ускорения костного возраста не отмечено [32, 33].

В нескольких работах показано, что длительное лечение рекомбинантным человеческим гормоном роста детей с хронической почечной недостаточностью приводит к ростовому скачку, и конечный рост многих пациентов достигает пределов нормы. А. Ноккен-Коеlega и соавт. оценили рост у 45 детей препубертатного возраста с хронической почечной недостаточностью и дефицитом роста, длительно получающих рекомбинантный человеческий гормон роста [33]. Большинство (34 из 45) больных лечились немногим менее 6 лет, и у них отмечался ростовой скачок со значительным улучшением роста по сравнению с исходным ( $p < 0,001$ ). Среднее стандартное отклонение роста достигало нижней границы нормы (SDS роста  $-2$ ) через 3 года лечения и приближалось к целевому значению через 6 лет. Кроме того, это лечение в течение пубертатного периода привело к стойкому улучшению роста без отрицательного влияния на скорость клубочковой фильтрации и созревание костей [33].

Подобные данные приведены J. Kari и L. Rees, которые описали значительное увеличение SDS роста (от  $-2,5 \pm 1,4$  до  $-1,6 \pm 0,6$ ;  $p = 0,001$ ) у 21 ребенка на фоне консервативной терапии хронической почечной недостаточности, получающего рекомбинантный человеческий гормон роста в среднем в течение  $3,7 \pm 2,5$  года [34]. Установлена обратная корреляция между скоростью роста перед началом курса лечения и увеличением скорости роста после его окончания: у детей с более низкой скоростью роста перед началом терапии отмечен более выраженный эффект от применения рекомбинантного человеческого гормона роста [30, 35].

У значительной части детей после трансплантации почки может отмечаться плохой рост, и у них реже наблюдается ростовой скачок. Несколько исследований продемонстрировали хороший эффект от лечения рекомбинантным человеческим гормоном роста больных данной группы [36, 37]. G. Guest и соавт. [38] исследовали эффект терапии гормоном роста у 90 детей препубертатного и раннего пубертатного возраста, как минимум, через 12 мес после трансплантации с нормально функционирующим трансплантатом. У детей, леченных гормоном роста, через год отмечалось значительное увеличение скорости роста по сравнению с исходным уровнем ( $7,7$  и  $4,1$  см/год соответственно,  $p < 0,0001$ ), скорость роста в контрольной группе при этом не менялась. У детей, продолжавших получать рекомбинантный человеческий гормон роста, скорость роста снижалась по сравнению с

первым годом лечения, но оставалась выше исходных значений. На основании данных NAPRTCS [39, 40] показано, что конечный рост (SDS) был значимо выше у больных с трансплантацией почки, получающих длительное лечение гормоном роста ( $n = 513$ ), по сравнению с нелечеными ( $n = 2263$ ):  $-1,83 \pm 0,14$  против  $-2,6 \pm 0,05$  ( $p < 0,001$ ).

Следует подчеркнуть, что хотя пациенты, находящиеся на диализе, и реципиенты почечного трансплантата показывают хороший ответ на лечение рекомбинантным человеческим гормоном роста, большая эффективность отмечена у детей с претерминальной (консервативной) стадией хронической почечной недостаточности [41]. Это может быть связано со степенью выраженности изменений концентрации IGFBP и плотности рецепторов гормона роста по мере нарастания тяжести хронической почечной недостаточности. Следовательно, вопрос о необходимости лечения гормоном роста следует ставить как можно в более раннем возрасте и на ранних стадиях развития хронической почечной недостаточности, тем самым увеличивая возможность максимального использования ростового потенциала.

Следует рассмотреть вероятность появления побочных эффектов от применения рекомбинантного человеческого гормона роста у детей с хронической почечной недостаточностью. Согласно данным литературы, могут отмечаться следующие проблемы: ускоренное снижение скорости клубочковой фильтрации, возможное отторжение или утрата функции почечного трансплантата, костная патология, нарушения метаболизма глюкозы, внутричерепная гипертензия и малигнизация. В больших рандомизированных исследованиях по лечению гормоном роста детей после трансплантации почки разницы в частоте снижения скорости клубочковой фильтрации у детей, получающих и не получающих препарат, не было [39]. Подобные же результаты были выявлены в других рандомизированных исследованиях у пациентов, которым рекомбинантный человеческий гормон роста был назначен на фоне консервативной терапии хронической почечной недостаточности [32, 42].

В ряде источников литературы сообщается о развитии эпифизеолиза головки бедренной кости или аваскулярного некроза у детей, получающих рекомбинантный человеческий гормон роста. Некоторые из этих исследований касаются больных с хронической почечной недостаточностью [43], в остальных — данный препарат назначали детям по поводу дефицита гормона роста. При хронической почечной недостаточности такие сообщения трудно интерпретировать, учитывая, что подобные ортопедические осложнения являются нередкими последствиями почечной остеодистрофии. В дру-

гих исследованиях, посвященных применению гормона роста у детей с хронической почечной недостаточностью, о таких осложнениях не сообщается [33, 42]. В большом проспективном исследовании с охватом более чем 10 000 детей с хронической почечной недостаточностью статистически достоверных различий в развитии ортопедических осложнений у пациентов, получающих рекомбинантный человеческий гормон роста, по сравнению с остальными не отмечено [44].

Другой проблемой, касающейся костного метаболизма у детей с хронической почечной недостаточностью, леченных гормоном роста, является возможное нарастание вторичного гиперпаратиреоза. Имеющиеся данные противоречивы. По результатам одних работ обнаруживается повышение уровня паратгормона на фоне применения рекомбинантного человеческого гормона роста [30], в других же исследованиях этого не отмечается [33]. Имеются данные, что лечение гормоном роста может оказывать положительное влияние на минеральную плотность костей у детей с хронической почечной недостаточностью [45, 46]. Исследование у 10 детей препубертатного возраста с хронической почечной недостаточностью в претерминальной стадии показало, что лечение гормоном роста в течение 1 года приводило к значительному увеличению минерализации костной ткани [46].

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 чем возникает вопрос о возможном развитии толерантности к углеводам при длительном применении рекомбинантного человеческого гормона роста. В нескольких исследованиях сообщалось о значительном повышении уровня инсулина в течение первого года лечения гормоном роста, однако при длительном лечении уровень инсулина возвращался к исходным значениям [37]. Хотя случаев сахарного диабета с необратимым течением у детей с хронической почечной недостаточностью не выявлено, рекомендуется тщательный мониторинг гликемии [38, 47].

В нескольких работах было отмечено развитие внутричерепной гипертензии у пациентов, получавших рекомбинантный человеческий гормон роста. Такие случаи были зарегистрированы у детей с хронической почечной недостаточностью и без таковой [44]. Интерпретация этих фактов является сложной из-за возможной связи хронической почечной недостаточности с внутричерепной гипертензией. В обширном проспективном исследовании статистически значимое нарастание данного осложнения отмечалось в предиализной когорте, хотя было обнаружено только у 3 из 1376 больных [44].

В нескольких исследованиях по применению рекомбинантного человеческого гормона роста у детей после трансплантации почки сообщалось об увеличении риска отторжения трансплантата или ухудшении его функционирования [36, 37]. В то же время по данным четырех рандомизированных исследований эффективности и безопасности гормона роста у детей после трансплантации почки [37—39] увеличения частоты отторжения трансплантата у реципиентов, получающих этот препарат, не выявлено. Также не наблюдалось ухудшения функции трансплантата по сравнению с контрольной группой. Согласно результатам двух из этих работ [38, 39], более чем 1 эпизод отторжения трансплантата в анамнезе до назначения гормона роста увеличивает риск последующего отторжения. Подобное же отмечалось и в контрольной группе. R. Fine и D. Stablein на основании длительного (более 5 лет) наблюдения и анализа данных NAPRTCS о 513 детях-реципиентах почечного трансплантата не выявили разницы в частоте отторжения или утрате функции трансплантата по сравнению с контрольной группой. Использование рекомбинантного человеческого гормона роста признано эффективным и безопасным для лечения реципиентов почечного трансплантата с задержкой роста [40].

Описаны случаи малигнизации и панкреатита в качестве побочных эффектов лечения детей гормоном роста. Однако длительные наблюдения не подтвердили наличие причинной связи между данными побочными явлениями и применением рекомбинантного человеческого гормона роста у детей с хронической почечной недостаточностью [44].

Проблемы, связанные с использованием гормона роста у детей, требуют дополнительного изучения. Одной из них является то обстоятельство, что большое количество детей с хронической почечной недостаточностью, нуждающихся в лечении рекомбинантным человеческим гормоном роста, не получают его. По данным NAPRTCS, только 22% детей с предиализной хронической почечной недостаточностью и ростом ниже 3-й перцентили получают указанную терапию спустя 1 год после постановки на учет (данные 2003 г.). Факторами, влияющими отрицательно на частоту лечения, могут быть высокая стоимость препарата и необходимость в ежедневных подкожных инъекциях [48].

В руководствах Национального почечного фонда США K/DOQI по питанию (2000 г.) и по костному метаболизму у детей (2005 г.) представлены рекомендации по срокам начала и окончания терапии гормоном роста [49, 50]. Одной из рекомендаций является прекращение применения препарата при достижении либо 50-й перцентили по возрасту либо целевого среднего роста родителей. Некоторые дети сохраняют нормальную скорость роста

даже после перерыва в лечении гормоном роста [30, 51]. Однако все же у многих из них после прекращения терапии отмечается снижение скорости роста и SDS роста [51]. В такой ситуации возникает вопрос, когда следует возобновлять лечение гормоном роста и нужно ли при этом использовать более низкую дозу.

Известно также, что некоторые дети недостаточно отвечают на назначение гормона роста в дозе 0,05 мг/кг в сутки, несмотря на соответствующую коррекцию других факторов, отрицательно влияющих на рост. Р. Park и Р. Cohen предлагают следующую стратегию коррекции дозировки гормона роста, основанную на диагнозе заболевания, массе тела, уровне инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке и скорости роста: 1) исходная доза рассчитывается по массе тела в общепринятых дозировках для данной нозологии; 2) корректировка дозы осуществляется в зависимости от уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (у больных с более высоким уровнем этого фактора скорость роста была выше); 3) регулярно мониторируется скорость роста и соответственно регулируется доза гормона с целью достижения оптимального конечного роста [52].

В группу кандидатов по лечению гормоном роста предлагается включать детей с хронической почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <75 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела) и задержкой роста ниже 3-й перцентили (SDS роста <-1,88) [53]. В подавляющем большинстве исследований рекомендуемой дозой препарата у детей с хронической почечной недостаточностью является 0,05 мг/кг в сутки (0,35 мг/кг в неделю или

28—30 ЕД/м<sup>2</sup> в неделю), назначаемой ежедневно в виде подкожных инъекций [53]. В процессе лечения гормоном роста необходимо наблюдение за больными каждые 3—4 мес для антропометрии, определения степени пубертатного созревания, оценки нутритивного статуса, исследования глазного дна и биохимических показателей крови, а также уровня паратиреоидного гормона. Лечение гормоном роста должно быть прекращено при закрытии эпифизарных зон роста, при достижении целевого роста (средний рост родителей или 50-я перцентиль по возрасту). Лечение, хотя бы временно, должно быть прервано при обнаружении признаков неоплазии, эпифизеолиза головки бедренной кости, доброкачественной внутричерепной гипертензии, выраженного гиперпаратиреоза (содержание паратгормона в крови >900 пг/мл при терминальной стадии или >400 пг/мл при более ранних стадиях хронической почечной недостаточности) [53].

В заключение следует подчеркнуть, что хотя безопасность и эффективность применения рекомбинантного человеческого гормона роста для лечения задержки роста у детей с хронической почечной недостаточностью продемонстрированы множеством клинических исследований, частота использования препарата остается низкой у данной категории больных. Это, по-видимому, можно объяснить отсутствием четких клинических рекомендаций, касающихся сроков начала терапии и мониторинга лечения, высокой стоимостью препарата и недооценкой проблемы низкорослости и ассоциированных с ней вопросов у детей с хронической почечной недостаточностью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. 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>
2. Andre J.L., Bourquard R., Guillemin F. Final height in children who have not received growth hormone. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 685—691.
3. Schaefer F., Wingen A.M., Hennis 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.
4. 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.
5. Furth S.L., Hwang W., Yang C. Growth failure, risk of hospitalization and death for children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 450—455.
6. Furth S.L., Stablein D., Fine R.N. Adverse clinical outcomes associated with short stature at dialysis initiation: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatrics* 2002; 109: 909—913.
7. Mehls O. Treatment with growth hormone of growth impairment in renal disorders. In: M.B. Ranke, R. Gunnarsson (ed): *Progress in growth hormone therapy—5 years of KIGS*. J&J Verlag, Mannheim 1994; 267—277.
8. Sedman A., Friedman A., Boineau F. Nutritional management of the child with mild to moderate chronic renal failure. *J Pediatr* 1996; 129: S13—S18.
9. Wingen A.M., Mehls O. Nutrition in children with pre-terminal chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 111—120.
10. Kaskel F. Chronic renal disease: A growing problem. *Kidney Int* 2003; 64: 1141—1151.
11. Дедов И.И., Тюльбаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. М: Изд-во «ИндексПринт» 1998; 25—28.
12. Laron Z. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1): a growth hormone. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 2001; 54: 311—316.
13. Schaefer F., Mehls O. Endocrine and growth disturbances. *Pediatric Nephrology* (ed 4). Lippincott Williams and Wilkins 1999; 1197—1230.
14. Van Dyck M., Bilem N., Proesmans W. Conservative treatment for chronic renal failure from birth: A 3-year follow-up study. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 865—869.
15. Schaefer F., Seidel C., Binding A. Pubertal growth in chronic renal failure. *Pediatr Res* 1990; 28: 5—10.
16. Mehls O., Ritz E., Hunziker E.B. Role of growth hormone in growth failure of uraemia—perspectives for application

- of recombinant growth hormone. *Acta Paediat Scand* 1988; 343: 118—126.
17. *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.
  18. *Govoni K.E., Baylink D.J., Mohan S.* The multi-functional role of insulin-like growth factor binding proteins in bone. *Pediat Nephrol* 2004; 20: 261—268.
  19. *Tönshoff B., Kiepe D., Ciarmatori S.* Growth hormone/insulin-like growth factor system in children with chronic renal failure. *Pediat Nephrol* 2005; 20: 279—289.
  20. *Powell D.R., Durham S.K., Liu F.* The insulin-like growth factor axis and growth in children with chronic renal failure: A report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1654—1661.
  21. *Feld S., Hirschberg R.* Growth hormone, the insulin-like growth factor system, and the kidney. *Endocr Rev* 1996; 17: 423—480.
  22. *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. *Pediat Nephrol* 2000; 14: 579—583.
  23. *Schaefer F., Chen Y., Tsao T.* Impaired JAK-STAT signal transduction contributes to growth hormone resistance in chronic uremia. *J Clin Invest* 2001; 108: 467—475.
  24. *Yakar S., Liu J.L., Le Roith D.* The growth hormone/insulin-like growth factor-I system: implications for organ growth and development. *Pediat Nephrol* 2000; 14: 544—549.
  25. *Green J., Maor G.* Effect of metabolic acidosis on the growth hormone/IGF-I endocrine axis in skeletal growth centers. *Kidney Int* 2000; 57: 2258—2267.
  26. *Mehls O., Ritz E.* Skeletal growth in experimental uremia. *Kidney Int* 1983; 15: S53—S62.
  27. *Nakano M., Kainer G., Foreman J.W.* The effects of exogenous rat growth hormone therapy on growth of uremic rats fed an 8% protein diet. *Pediat Res* 1989; 26: 204—207.
  28. *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.
  29. *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.
  30. *Berard E., Crosnier H., Six-Beneton A.* French Society of Pediatric Nephrology. Recombinant human growth hormone treatment of children on hemodialysis. *Pediat Nephrol* 1998; 12: 304—310.
  31. *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. *Pediat Nephrol* 1996; 10: 294—298.
  32. *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 Pediat* 1994; 124: 374—382.
  33. *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.
  34. *Kari J.A., Rees L.* Growth hormone for children with chronic renal failure and on dialysis. *Pediat Nephrol* 2005; 20: 618—621.
  35. *Wuhl E., Haffner D., Tonshoff B.* German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. Predictors of growth response to rhGH in short children before and after renal transplantation. *Kidney Int* 1993; 43: S76—S82.
  36. *Broyer M., Pharmacia & Upjohn Study Group.* Results and side-effects of treating children with growth hormone after kidney transplantation—a preliminary report. *Acta Paediatr* 1996; 417: 76—79.
  37. *Maxwell H., Rees L.* British Association for Pediatric Nephrology. Randomised controlled trial of recombinant human growth hormone in prepubertal and pubertal renal transplant recipients. *Arch Dis Child* 1998; 79: 481—487.
  38. *Guest G., Berard E., Crosnier H.* French Society of Pediatric Nephrology. Effects of growth hormone in short children after renal transplantation. *Pediat Nephrol* 1998; 12: 437—446.
  39. *Fine R.N., Stablein D., Cohen A.H. et al.* Recombinant human growth hormone post-renal transplantation in children: a randomised controlled study of the NAPRTCS. *Kidney Int* 2002; 62: 688—696.
  40. *Fine R.N., Stablein D.* Long-term use of recombinant human growth hormone in pediatric allograft recipients: a report of the NAPRTCS Transplant Registry. *Pediat Nephrol* 2005; 20: 404—408.
  41. *Seikaly M.G., Salhab N., Warady B.A., Stablein D.* Use of rhGH in children with chronic kidney disease: lessons from NAPRTCS. *Pediat Nephrol* 2007; 22: 1195—1204.
  42. *Hokken-Koelega A.C., Stijnen T., de Muinck Keizer-Schrama S.M.* Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure. *Lancet* 1991; 338: 585—590.
  43. *Boechat M.I., Winters W.D., Hogg R.J.* Avascular necrosis of the femoral head in children with chronic renal disease. *Radiology* 2001; 218: 411—413.
  44. *Fine R.N., Ho M., Tejani A.* Adverse events with rhGH treatment of patients with chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. *J Pediat* 2003; 142: 539—545.
  45. *Van Dyck M., Gyssels A., Proesmans W.* Growth hormone treatment enhances bone mineralisation in children with chronic renal failure. *Eur J Pediat* 2001; 160: 359—363.
  46. *Van der Sluis I.M., Boot A.M., Nauta J.* Bone density and body composition in chronic renal failure: Effects of growth hormone treatment. *Pediat Nephrol* 2000; 15: 221—228.
  47. *Haffner D., Nissel R., Wuhl E.* Metabolic effects of long-term growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure and after kidney transplantation. *Pediat Res* 1998; 43: 209—215.
  48. *Ho M., Stablein D.M.* North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) Annual Report. Rockville, Maryland 2003; 28.
  49. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: S1—S140.
  50. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children With Chronic Kidney Disease 2005. [http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines\\_pedbone/index.htm](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_pedbone/index.htm)
  51. *Fine R.N., Kohaut E., Brown D.* Long-term treatment of growth retarded children with chronic renal insufficiency, with recombinant human growth hormone. *Kidney Int* 1996; 49: 781—785.
  52. *Park P., Cohen P.* The role of insulin-like growth factor I monitoring in growth hormone treated children. *Horm Res* 2004; 62: 59—65.
  53. *Mahan J.D., Warady B.A.* Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease: a consensus statement. *Pediat Nephrol* 2006; 21: 917—930.

Поступила 11.12.07