

# Ростостимулирующая терапия препаратом гормона роста при различных вариантах низкорослости у детей

## Лекция

И.И.Дедов, В.А.Петеркова  
ФГУ ЭНЦ, Москва

С 1985 г. в клинической практике используются рекомбинантные препараты гормона роста (ГР) человека. Согласно материалам международного научного общества по изучению ГР (2001 г.) около 100 000 детей во всем мире получают лечение рекомбинантным ГР человека. Накоплен огромный Международный и отечественный опыт по лечению ГР врожденной гипопитуарной карликовости, свидетельствующий о высокой эффективности и безопасности терапии. За последние годы также расширены потенциальные показания к его применению как у детей, так и у взрослых, не ограничиваясь рамками только классического гипопитуарного нанизма.

В настоящее время в России прошли клиническую апробацию и разрешены к использованию следующие рекомбинантные препараты ГР человека: Нордитропин® НордиЛет® (Ново Нордиск, Дания); Хуматроп («Эли Лилли», США); Генотропин («Пфайзер Хелс АБ», США); Сайзен («Мерк Сероно», Швейцария); Растан («Фармстандарт», Россия).

### Применение ГР при синдромальной низкорослости

**Синдром Шерешевского–Тернера (СШТ)** является генетически детерминированным заболеванием и встречается с частотой 1 случай на 2000–2500 новорожденных девочек. Хромосомные аномалии при данном синдроме проявляются в виде отсутствия одной из двух Х-хромосом, делеции части одной Х-хромосомы или транслокации в пределах одной Х-хромосомы, также возможны различные мозаичные варианты, когда хромосомный набор частично сохранен. При этом СШТ является наиболее распространенной хромосомной аномалией, приводящей к низкорослости у девочек. К основным клиническим характеристикам СШТ относятся низкие темпы роста и низкий конечный рост (средний конечный рост 142–147 см, что ниже 5-й перцентили нормативов роста в популяции), дисгенезия гонад, а также целый ряд врожденных пороков органов и систем органов.

Диагноз СШТ устанавливается только на основании кариотипа. Все девочки, обладающие фенотипическими признаками, характерными для СШТ, и ростом ниже 5-й перцентили для здоровых девочек данной популяции, должны подвергаться кариотипированию. При отсутствии выраженных стигм дисэмбриогенеза, но наличии выраженного отставания в росте кариотипирование также является необходимым этапом диагностики.

У новорожденных показаниями к кариотипированию является совокупность стигм дисэмбриогенеза (лимфатический отек кистей и стоп, складки на шее, низкий рост волос, микрогнатия, аномальное строение ушных раковин), а также врожденные пороки развития (коарктация аорты, пороки левых отделов сердца, почек и др.). В детстве показаниями к кариотипированию являются: низкий рост и темпы роста ниже 5-й перцентили для данного возраста, с сочетанием или без стигм дисэмбриогенеза. В подростковом возрасте такими показателями являются низкий рост, отсутствие вторичных поло-

вых признаков, отсутствие яичников, подтвержденное ультразвуковым исследованием (УЗИ), недоразвитие матки, первичная или вторичная аменорея на фоне резко повышенного уровня фолликулостимулирующего гормона – ФСГ.

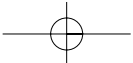
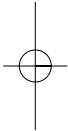
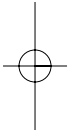
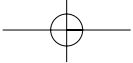
Целями ростостимулирующей терапии являются: нормализация роста в возможно наиболее ранние сроки, своевременная индукция пубертата и достижение нормального конечного роста в результате. Ключевую роль в ростостимулирующей терапии играет ГР, который увеличивает скорость роста и конечный рост. СШТ является одним из наиболее частых показаний к терапии ГР (по данным международного исследования KIGS в 1996 г., около 15% пациентов, нуждающихся в терапии ГР, составляли девочки с СШТ).

Целью лечения ГР при СШТ является стимуляция роста сверх генетического потенциала. Чем продолжительнее ростостимулирующее лечение в препубертатный период, тем больше конечный рост. Необходимо отметить, что собственная секреция соматотропного гормона (СТГ) у девочек с СШТ не нарушена. Снижение секреции ГР у девочек с СШТ в возрасте должного, но не наступившего пубертата обусловлено гипоестрогенией и компенсируется на фоне заместительной терапии эстрогенами. Проведение провокационных тестов на секрецию ГР не требуется для обоснования терапии ГР.

Опыт применения ГР в международной практике за последние 15 лет позволяет считать этот вид терапии методом выбора для лечения низкорослости при СШТ. При своевременно начатом лечении в адекватном режиме дозирования и введения препаратов ГР, использовании оптимизированной эстрогенотерапии удается достоверно увеличить конечный рост до достижения 5-й перцентили популяции здоровых женщин.

Доза ГР для лечения СШТ составляет 0,05 мг/кг/сут, терапию продолжают до достижения костного возраста более 14 лет или снижения скорости роста менее 2 см/год.

Существует генетическое заболевание, сходное по симптоматике с СШТ, которое носит название **синдрома Нунан**, имеет фенотипические черты СШТ и нормальный набор половых хромосом. Дифференциальная диагностика с СШТ основана на определении кариотипа. Частота встречаемости синдрома достигает 1:8000 новорожденных детей, причем обоего пола. Частота встречаемости – 1:1000–2000. Встречаются спорадические и семейные варианты. Наследуется в основном аутосомно-доминантно. В настоящее время при синдроме Нунан обнаружены мутации нескольких генов – RPTN11 (в 50% случаев), CRAS, SOS1 и RAF1. Клинические проявления широко варьируют в зависимости от генетической природы, часто встречаются стертые формы. При большой схожести, синдром Нунан отличается от СШТ нормальным кариотипом, равная встречаемость у мальчиков и девочек, умственная отсталость (у 40% больных), пороки сердца (преимущественно правых отделов), нормальная длина тела при рождении и снижение роста в 50% случаев, тогда как при СШТ снижение роста наблюдается практически у 100% больных.



**Мониторинг эффективности и безопасности лечения гормона роста**

Параметр	Частота
Антропометрия (рост, масса тела)	1 раз в 3–6 мес
Определение костного возраста	1 раз в 12 мес
Контроль тощаковой глюкозы, HbA <sub>1c</sub>	1 раз в 3–6 мес
Контроль ИФР-1	1 раз в 6 мес
Биохимический анализ крови с исследованием креатинина крови, азота мочевины, глюкозы, липидного профиля, ферментов печени	1 раз в 6 мес
Контроль общего анализа крови, мочи	1 раз в 6 мес
Консультация окулиста	1 раз в 12 мес
Наблюдение врачей-специалистов	По показаниям

**Синдром Прадера–Вилли.** Дети с этим синдромом наряду с задержкой роста с рождения имеют выраженное ожирение, крипторхизм, микропенис, гипоспадию, нарушение толерантности к углеводам, задержку умственного развития.

**Синдром Лоуренса–Муна–Барде–Бидля.** Включает в себя низкий рост, ожирение, пигментную дегенерацию сетчатки, атрофию дисков зрительных нервов, гипогонадизм, задержку умственного развития. Часто встречаются неполные формы синдрома, с наличием лишь некоторых описанных признаков.

Терапия ГР в дозе 0,05 мг/кг/сут также увеличивает конечный рост у данных больных.

**Применение ГР при низкорослости, ассоциированной с задержкой внутриутробного развития**

Дети с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР, или SGA, small for gestation age, «малые для гестационного возраста») имеют длину и/или массу тела при рождении менее 2 SDS для срока гестации и пола. ЗВУР встречается у 2,5–10% новорожденных. У большинства из них наблюдается спонтанный постнатальный ростовой скачок (catch-up) с достижением нормальных ростовых показателей к 2–3 годам жизни. Однако около 10–15% остаются низкорослыми в течение всего детства и не достигают нормального конечного роста впоследствии. ЗВУР может наблюдаться при синдроме Сильвера–Рассела, синдроме Секкеля и некоторых других.

**Синдром Сильвера–Рассела** характеризуется внутриутробной задержкой роста, треугольным лицом, узким ртом с опущенными углами («рыбий рот»), укорочением и искривлением (клинодактилией) мизинца, асимметрией туловища и лица, задержкой умственного развития. У части пациентов наблюдается преждевременный пубертат.

**Синдром Секкеля** («птицеголовые карлики») характеризуется внутриутробной задержкой роста, микроцефалией, гипоплазией лицевого отдела черепа с крупным клювовидным носом, низким расположением ушей, клинодактилией мизинца, задержкой умственного развития.

Применение ГР в дозе 0,067 мг/кг у детей с ЗВУР и выраженной низкорослостью в постнатальном периоде способно индуцировать ускорение темпов роста без выраженных побочных эффектов.

**Применение ГР при краниофарингиоме**

Краниофарингиома (КФ) – это врожденная опухоль, развивающаяся из остатков кармана Ратке. Опухоль локализуется в селлярной области. КФ может быть эндоселлярной, супраселлярной, стебельной и внутрижелудочковой. Хотя КФ является доброкачественной опухолью, после ее оперативного лечения нередко наблюдаются рецидивы. В 80% случаев, по данным наших исследований, одним из первых симптомов является задерж-

ка роста. Учитывая локализацию опухоли, выпадение функции тропных гормонов (СТГ, лютеинизирующий гормон – ЛГ, ФСГ, тиреотропный гормон – ТТГ, аденокортикотропный гормон – АКТГ) наблюдается очень часто, а после оперативного лечения выпадение тропных гормонов наблюдается в 100%, поэтому этим больным необходимо реабилитационное пожизненное лечение у эндокринолога.

В детском возрасте необходимо применение заместительной терапии ГР, L-тироксина и Кортрефом. По достижении костного возраста 13–14 лет подключается заместительная терапия половыми стероидами. Во всем мире накоплен огромный опыт лечения ГР детей после удаления КФ. ФГУ ЭНЦ также имеет 18-летний опыт лечения ГР детей с КФ. Показана высокая его эффективность, такая же, как и при врожденной гипопизарной карликовости. Лечение это безопасно, рецидивы КФ не выше у леченных и нелеченных больных.

Лечение ГР проводят в дозе 0,033 мг/кг/сут ежедневно, до закрытия зон роста. После закрытия зон роста необходима пожизненная терапия в дозе 0,0033 мг/сут. Показанием для назначения ГР после удаления КФ являются: скорость роста менее 3,5 см/год, низкий уровень инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1).

**Применение ГР при злокачественных новообразованиях**

Благодаря достижениям химиотерапии, разработке специальных программ лечения и пересадке костного мозга выживаемость детей с злокачественными заболеваниями (гемобласты, лимфогранулематозы, другие опухоли) значительно увеличилась. Вместе с увеличением продолжительности жизни констатируются эндокринно-метаболические осложнения как следствие мощной химио- и лучевой терапии. Облучение головного и спинного мозга может в последующем привести к выпадению гипопизарных функций и задержке роста. Лечение гормоном роста позволяет у этих детей увеличить конечный рост без риска развития рецидива заболевания (H.Gueson, K.Darzy, S.Shalet).

**Применение ГР при хронической почечной недостаточности**

Отставание в росте является частым осложнением хронической почечной недостаточности (ХПН) у детей. Ранний возраст развития ХПН ассоциирован с более выраженным дефицитом конечного роста. Нередко малые размеры ребенка могут служить препятствием при трансплантации почки. Развитие ХПН в детском возрасте, оказывая негативное влияние на линейный рост костей, приводит к выраженной задержке конечного роста у большинства больных. Плохой рост у детей с ХПН связан с увеличением заболеваемости и смертности.

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. Основной причиной задержки роста при ХПН считается нарушение системы ГР – ИФР-1. Соматотропный эффект ГР частично реализуется путем стимуляции синтеза ИФР-1 во многих тканях, особенно в печени. Несмотря на нормальные концентрации в плазме крови, при уремии отмечается снижение биологической активности ИФР-1. Уровень ГР в сыворотке у детей и взрослых с ХПН нормальный или повышенный в зависимости от степени почечной недостаточности. При этом у больных нарушена регуляция секреции соматотропина гипоталамо-гипопизарной осью. При ХПН имеет место резистентность к ГР, а не его дефицит. Один из молекулярных механизмов такой резистентности при уремии – снижение плотности рецепторов ГР в органах-мишенях. Нес-

мотря на часто повышенное содержание ГР в крови больных при уремии, концентрация ИФР-1 в сыворотке не повышается из-за снижения его синтеза в печени. Задержка роста у детей с ХПН частично является результатом ингибирования биологической активности ИФР-1 из-за избытка связывающих его высокоаффинных ингибиторных белков.

Лечение низкорослых детей с уремией препаратами рекомбинантного человеческого ГР в дозах, превышающих физиологическую секрецию гормона, увеличивает биоактивность сывороточного ИФР-1. По данным большинства исследований, лечение препаратами ГР оказывает положительное действие на стимуляцию увеличения длины тела на консервативной стадии ХПН у детей препубертатного возраста. Лечение низкорослых детей с ХПН препаратами рекомбинантного человеческого ГР в дозе 0,05 мг/кг в сутки вызывает стойкое улучшение показателей роста без выраженных побочных эффектов. Ростостимулирующий эффект лучше у детей препубертатного возраста, находящихся на стадии консервативной терапии ХПН. Вопрос о необходимости лечения ГР следует поднимать как можно в более раннем возрасте и на ранних стадиях развития ХПН, тем самым увеличивая возможность максимального использования ростового потенциала. Увеличение роста у этой категории больных позволяет осуществить пересадку почки от взрослого донора.

#### Применение ГР при муковисцидозе

Муковисцидоз (МВ) является аутосомно-рецессивным наследственным заболеванием с универсальным для всех эпителиальных клеток организма дефектом секреции, характеризующимся ранней манифестацией, тяжелым течением и высокой летальностью. Определяющими для жизни больного являются характер и степень поражения легких, а также желудочно-кишечного тракта, прежде всего поджелудочной железы и печени. Рост детей, больных МВ, зависит от своевременности диагностики заболевания. Достоверно более высокий рост отмечается у тех больных МВ, диагноз которым был поставлен раньше. Уже у грудных детей с выявленным при неонатальном скрининге МВ по сравнению со здоровыми имеется достоверный дефицит антропометрических показателей (массы тела и роста), связанный с панкреатической недостаточностью. Во 2-ю декаду жизни отставание роста нередко связано с задержкой пубертата. Более ранние исследования показали, что степень задержки роста и полового развития коррелирует с нарушением кишечного всасывания и тяжестью легочного процесса. Эти нарушения развития сопровождаются значимым снижением пубертатного уровня ИРФ-1, ЛГ, ФСГ и половых стероидов.

У больных МВ, масса которых по отношению к росту соответствует норме, показатели легочных функций значительно лучше по сравнению с таковыми у больных с гипотрофией. Динамика спирометрических показателей зависит от роста и нутритивного статуса, что подтверждает возможность предупреждения снижения легочной функции у детей с МВ активными диетическими мероприятиями.

ГР хорошо известен как препарат с выраженным анаболическим эффектом на белковый обмен и клеточный рост. Использование супрафизиологических доз ГР, составляющих 0,04–0,05 мг/кг/сут, у детей с МВ может повысить синтез белка и общее содержание азота в организме и привести к их полноценной пищевой реабилитации и коррекции низкорослости (D.Hardin, 2002). К настоящему времени в зарубежной литературе имеется множество сведений об увеличении весовых показателей больных МВ на фоне лечения ГР. Установлено, что низкорослость у детей с МВ не связана с дефицитом ГР, в то время как уровни ростовых факторов (ИРФ-1 и ИРФСБ-3) снижены или находятся на нижней границе нормы. Лече-

ние ГР больных МВ приводит к повышению уровней ростовых факторов и повышает чувствительность тканей к инсулину.

Скорость роста особенно сильно нарушена в пубертатный период, вне зависимости от клинического состояния и уровня половых стероидов пациентов. Многочисленные исследования показали, что лечение ГР приводит к достоверному увеличению как скорости роста, так и массы тела детей с МВ, а также улучшению их клинического статуса. Ростовый ответ у пациентов с МВ обычно несколько ниже, чем у детей, получающих ГР по поводу идиопатического дефицита ГР. Тем не менее оно приводит к достоверному увеличению роста по всем показателям. Помимо того, происходит увеличение мышечной массы. Следствием этого является уменьшение частоты госпитализаций, курсов антибиотикотерапии и улучшение легочной функции.

Использование ГР в лечении больных МВ повышает их функциональные возможности, сниженные вследствие нарушенного питания и усиленного катаболизма, а также увеличивает переносимость физических нагрузок, выживаемость и улучшает качество жизни. Лечение ГР детей допубертатного возраста может оказывать благоприятное влияние как на рост, так и на толерантность к физическим нагрузкам без серьезных осложнений. Наблюдаемые при этом изменения в мышечной, сердечно-сосудистой и дыхательной системах способствуют увеличению переносимости аэробной физической нагрузки и силы дыхательной и периферической мышечной мускулатуры. Более того, применение ГР даже у взрослых больных, не оказывая значимого влияния на легочную функцию, приводит к увеличению переносимости физических нагрузок.

#### Применение ГР при ревматоидном полиартрите

Снижение темпов роста и низкорослость наблюдаются часто при ревматоидном артрите (РА), развившемся в дошкольном и младшем школьном возрасте. Наиболее сильно на снижение темпов роста влияют воспаление, реализующееся через цитокины, и лечение глюкокортикоидами. В ретроспективных исследованиях показано, что более чем у 80% пациентов, имевших системный РА в детском возрасте, конечный рост во взрослом состоянии ниже генетически детерминированного роста и в 40% ниже -2SD для популяции.

В большинстве исследований, проведенных во Франции, показана эффективность применения ГР у детей с РА. В наших исследованиях (А.А.Шарова, 2002) также показана эффективность и безопасность применения ГР у детей с РА в супрафизиологической дозе 0,05 мг/кг/сут. Но эффективно это лечение только в том случае, если удастся снизить поддерживающую терапию глюкокортикоидами менее 10 мг в сутки. При более высоких дозах терапия ГР неэффективна.

#### Мониторинг детей, получающих лечение ГР

Терапия ГР проводится непрерывно в виде ежедневных подкожных инъекций, которые делают родители или сам ребенок. Контроль эффективности и безопасности проводимого лечения осуществляет врач с интервалом в 3–6 мес. Основные показатели, исследуемые при мониторинге, суммированы в таблице. Лечение продолжают либо до закрытия зон роста, либо до достижения социально приемлемого роста.

ГР обладает мощным анаболическим действием: увеличивается мышечная сила и масса, увеличивается плотность костной ткани, снижается содержание и синтез жира, улучшается сердечная деятельность. В последние годы появилось много работ по эффективному использованию ГР при старческой дряхлости, несрастающихся переломах, остеопорозе, сердечной недостаточности. Это медицинское направление активно развивается и имеет хорошие перспективы.