

Л.М. СУЛТАНОВА¹, к.м.н., О.Г. ПЕЧЕРИЦА², Н.В. КРИНИЦКАЯ²¹ Казанская государственная медицинская академия Минздрава России, Казань² Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ, Казань

РЕЗУЛЬТАТЫ 20-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДЕТЬМИ С СОМАТОТРОПНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

Одним из важнейших показателей, характеризующих здоровье ребенка, является рост. Задержка роста приводит к развитию комплекса неполноценности у пациента и нередко ведет к нарушению самореализации в обществе. На протяжении двух последних десятилетий на территории Республики Татарстан проводится активное выявление и лечение пациентов с СТГ-дефицитом среди детей с низкорослостью. При наличии изолированного СТГ-дефицита осуществляется монотерапия рекомбинантным гормоном роста. Своевременное лечение детей с СТГ-дефицитом привело к улучшению антропометрических показателей и, как следствие, психологической и социальной адаптации в обществе этой группы пациентов.

Ключевые слова: соматотропная недостаточность, дети, фармакотерапия, рекомбинантный гормон роста.

L.M. SULTANOVA¹, PhD in Medicine, O.G. PECHERITSA², N.V. KRINITSKAYA²¹ Kazan State Medical Academy, Russia's Ministry of Health, Kazan² Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan

RESULTS OF A 20-YEAR FOLLOW-UP OF CHILDREN WITH GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN

One of the most important parameters of health in children is growth. Stunted growth leads to the development of inferiority complex in patients and often hampers social self-realization. Over the past two decades, the Republic of Tatarstan has been actively diagnosing and treating growth hormone deficiency in children with short stature. Children with isolated growth hormone deficiency receive monotherapy with recombinant growth hormone. Early treatment of children with growth hormone deficiency led to an improvement in anthropometric parameters and, consequently, psychological and social adaptation of this group of patients.

Keywords: growth hormone deficiency, children, pharmacological treatment, recombinant growth hormone.

Рост – сложный биологический процесс, происходит при взаимодействии различных органов и систем организма с гуморальными факторами (гормоны), зависит от наследственности и влияния факторов внешней среды.

Конечный рост ребенка определяется взаимодействием внешних и внутренних факторов. К эндогенным факторам можно отнести генетическую программу конечного роста (пол, раса, невысокий рост родителей), внутриутробные нарушения роста, возраст ребенка на момент вступления в пубертат и длительность периода полового созревания; функционирование эндокринной системы, особенности метаболизма конкретного детского организма, состояние здоровья и прочие факторы. На показатели конечного роста могут повлиять системные и хронические заболевания, постоянного или временного характера.

На возможности реализации генетически запрограммированного роста значимым образом сказываются экзогенные факторы: психологический климат в семье, особенности питания в семье, вредные привычки, образ жизни, продолжительность сна, стрессы, уровень физической активности, урбанизация и др.

Задержка роста приводит к развитию комплекса неполноценности у пациента и нередко ведет к наруше-

нию самореализации в обществе. Затруднения начинаются еще в детском возрасте: унижения со стороны не только сверстников, но и со стороны взрослых, в том числе педагогов (мы наблюдали пациента, которого не принимали в школу, мотивируя это тем, что ребенок не сможет носить тяжелый портфель). Сложности продолжаются и во взрослой жизни ввиду недоступности многих профессий из-за малого роста и малой массы тела (известен пример больного с соматотропной недостаточностью, не получавшего лечения гормоном роста, с конечным ростом 120 см, который, получив образование фельдшера, остался без работы, так как к нему на ФАП никто не обращался). Также серьезной проблемой является неустroенность личной жизни. Физической, а также в ряде случаев дополнительной психологической проблемой является ранняя инвалидизация пациентов с СТГ-дефицитом. Эта многогранная проблема была полностью решена с момента появления препаратов гормона роста.

С появлением рекомбинантного ГР стала возможной длительная заместительная терапия, обеспечивающая не только ростовой эффект, но и нормализацию метаболических нарушений, приводящая к снижению инвалидизации и смертности, а также к улучшению социальной адаптации этой группы больных. Для оценки эффектив-

Таблица 1. Балльный алгоритм вероятности СТГ-дефицита

Признак	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов
Дефицит костного возраста	1 год	2 года	3 года	4 года	5 и более лет
Дефицит линейного роста	1 SD	2 SD	3 SD	4 SD	На 5 и более SD
Изменения турецкого седла на краниограмме	-	-	-	-	Есть
Отсутствие вторичных половых признаков в пубертатном возрасте (подозрение на гипогонадизм)	-	-	-	-	Есть
Вялость, сонливость, сухость кожи, брадикардия, запоры (клиника гипотиреоза)	-	-	-	-	Есть
Слабость, бледность кожи, гипотония (клиника гипокортицизма)	-	-	-	-	Есть
Слабость, полиурия, полидипсия, гиповолюстемия (клиника несахарного диабета)	-	-	-	-	Есть
Изменения гипофиза на МРТ головного мозга	-	-	-	-	Есть

ности и безопасности заместительной терапии пациентов с соматотропным (СТГ) дефицитом необходим контроль состояния белкового, жирового, углеводного обменов, костной ткани, сердечно-сосудистой системы.

На протяжении двух последних десятилетий на территории Республики Татарстан проводится активное выявление и лечение пациентов с СТГ-дефицитом среди детей с низкорослостью.

Выявить реальную распространенность позволили внедренные алгоритмы поэтапной дифференциальной диагностики (участковый врач → районный педиатр → поликлиника ДРКБ → эндокринологическое отделение ДРКБ) [3, 4].

Для предварительного отбора пациентов, подлежащих обследованию, применялся разработанный нами балльный алгоритм вероятности СТГ-дефицита [3, 4] на основе пятибалльной системы (максимальная оценка – 5 баллов) (табл. 1).

Интерпретация: от 4 до 10 баллов – СТГ-дефицит маловероятен.

От 11 до 20 – СТГ-дефицит сомнителен.

От 21 до 45 баллов – СТГ-дефицит вероятен.

Балльная оценка позволяла еще раз отсеять группу сомнительных пациентов и не делать без особых показаний достаточно тяжелых по клинической переносимости проб.

Задержка роста приводит к развитию комплекса неполноценности у пациента и нередко ведет к нарушению самореализации в обществе

В дальнейшем диагностика и терапия проведена согласно Национальному консенсусу «Диагностика и лечение соматотропной недостаточности у детей» (Москва, 2005 г.) на основании дефицита роста (SD роста меньше -2SD), скорости роста менее 4,0 см/год; соотношения костного и хронологического возраста менее 0,9; низкого уровня ИРФ-1, низкого выброса СТГ в стимуляционных пробах – менее 7 нг/мл (клонидин, инсулин) [1, 2]. Из 254 пациентов, выявленных за данный промежуток

времени, завершена терапия по критериям, изложенным в консенсусе, у 218 пациентов.

Всем пациентам проводилось МРТ-исследование головного мозга: органическая патология выявлена у 145 детей (57,09%).

Выявить реальную распространенность СТГ-дефицита среди детей с низкорослостью позволили внедренные алгоритмы поэтапной дифференциальной диагностики (участковый врач → районный педиатр → поликлиника ДРКБ → эндокринологическое отделение ДРКБ)

Согласно общепринятой методике, терапия препаратами гормона роста проводилась [1, 2, 5, 6] 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.

При наличии изолированного СТГ-дефицита проводилась монотерапия рекомбинантным гормоном роста. В случаях множественного дефицита тропных гормонов гипофиза, помимо препаратов соматотропного гормона, пациенты получали в зависимости от выявленного дефицита гормонов соответствующую заместительную терапию препаратами левотироксина, половыми стероидами, глюкокортикоидами, препаратами антидиуретического гормона.

Состояние здоровья пациентов мониторировалось 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.

Таблица 2. Гормональный статус пациентов с СТГ-дефицитом

Гормональный статус пациентов	Кол-во больных	%
Изолированный дефицит СТГ	84	33,07
Сочетанный дефицит двух гормонов (СТГ/ТТГ, СТГ/ЛГ/ФСГ, СТГ/АДГ)	125	49,21
• СТГ/ТТГ	111	43,7
• СТГ/ЛГ/ФСГ	9	3,54
• СТГ/АДГ	5	1,97
Сочетанный дефицит трех гормонов (СТГ/ТТГ/АКТГ; СТГ/ТТГ/АДГ)	28	11,02
• СТГ/ТТГ/ЛГ/ФСГ	20	7,87
• СТГ/ТТГ/АКТГ	3	1,18
• СТГ/ТТГ/АДГ	5	1,97
Множественный дефицит гормонов аденогипофиза	17	6,69
• СТГ/ТТГ/АКТГ/АДГ	5	1,97
• СТГ/ТТГ/ЛГ/ФСГ	6	2,36
• СТГ/ТТГ/ЛГ/ФСГ/АДГ	4	1,57
• СТГ/ТТГ/ЛГ/ФСГ/АДГ + гиперпролактинемия	1	0,39
• СТГ/ТТГ/ЛГ/ФСГ/АКТГ	1	0,39
Всего	254	100

За указанный период под нашим наблюдением находилось 254 ребенка с гипопитуитаризмом: 2/3 мальчиков (170 – 66,93%), 1/3 девочек (84 – 33,07%). 218 детей (85,82%) достигли социально-приемлемого роста.

По нашим наблюдениям, распространенность соматотропной недостаточности по Республике Татарстан составляет 7,2 на 10 000 детского населения, что соответствует средним показателям по России (7,5 на 10 000) [3, 4].

СТГ-дефицит у двоих детей в одной семье отмечался в 7 семьях – 2,76%.

Распределение пациентов по различным формам выпадения тропных гормонов гипофиза представлено в таблице 2, при этом следует отметить, что в гормональном статусе пациентов изолированный дефицит СТГ встречается лишь в 33,07% случаев, преобладают формы с дефицитом нескольких тропных гормонов – 66,93%.

Анализ результатов МРТ головного мозга выявил, что: ■ органическая патология головного мозга обнаружена у 57,87% – 147 детей (гипоплазия гипофиза у 68 детей – 46,26%; изменения структуры нейрогипофиза у 10 – 6,8%; гипертензионно-гидроцефальный синдром у 15 – 10,2%;

новообразования выявлены у 29 – 19,73%; кисты прозрачной перегородки, эпифиза у 8 – 5,44%; аномалии развития головного мозга у 14 – 9,52%; прочие изменения у 3 детей – 2,04%).

■ Изменений не было у 107 детей (идиопатический СТГ-дефицит) – 42,13%.

Пациенты получали терапию в течение различных промежутков времени. Длительность лечения препаратами гормона роста была от 1 мес. до 11 лет.

До 2009 г. в Республике Татарстан с целью замещения СТГ-дефицита пациенты получали различные препараты соматотропного гормона. Начиная с 2009 г. и по настоящее время все пациенты получают заместительную терапию препаратом Растан®, компании ПАО «Фармстандарт».

До 2009 г. в Республике Татарстан с целью замещения СТГ-дефицита пациенты получали различные препараты соматотропного гормона. Начиная с 2009 г. и по настоящее время все пациенты получают заместительную терапию препаратом Растан®, компании ПАО «Фармстандарт»

Препарат представляет собой либо лиофилизат для приготовления раствора, либо готовый раствор. В первом случае в одном флаконе препарата содержится 1,33 мг (4 МЕ) соматропина человеческого. Для введения данной формы препарата используются одноразовые шприцы. Срок хранения готового раствора не более двух недель при температурном режиме 2–8 °С. Во втором случае препарат представляет из себя готовый к употреблению бесцветный или слегка окрашенный раствор в картриджах по 3 мл, в которых содержится 15 мг (15МЕ/мл) соматропина. Готовый раствор вводится посредством шприц-ручки «Биоматик Пен».

На фоне заместительной терапии скорость роста в первый год составляла в среднем 11,5 см (максимальная скорость 4 детей была 17–18 см за год), в последующие годы скорость роста приблизилась к возрастным нормам.

Также на фоне лечения нормализовалось SDS роста и отмечалась положительная динамика костного возраста (от выраженного его отставания исходно (более 4 лет) до значимого сокращения дефицита, а в ряде случаев и до

Таблица 3. Скорость роста на препаратах рГР в течение одного года терапии (Me ± m (25%; 75%))

	Скорость роста на препаратах ГР в течение 1 года терапии, см				
Препарат Пол	Растан® n	Нордитропин n	Генотропин n	Сайзен n	Хуматроп n
Муж.	n = 45 11,73 ± 3,4 (8,33; 15,13)	n = 30 11,28 ± 4,19 (7,09; 15,47)	n = 15 9,2 ± 3,58 (5,62; 12,78)	n = 14 10,66 ± 3,91 (6,75; 14,57)	n = 11 9,5 ± 3,33 (6,17; 12,83) p ₄
Жен.	n = 36 10,2 ± 3,05 (7,15; 13,25)	n = 15 9,95 ± 3,43 (6,52; 13,38)	n = 9 9,02 ± 4,07 (4,95; 13,09)	n = 7 10,8 ± 1,7 (9,1; 12,5)	n = 5 7,0 ± 2,54 (4,46; 9,54) p ₅
P	p ₁ > 0,05	p ₁ > 0,05	p ₂ > 0,05	p ₃ > 0,05	p ₄ > 0,05, p ₅ < 0,05

достижения возрастного соответствия).

На сегодняшний день 36 детей с доказанным диагнозом «гипопитуитаризм» (Е 23.0) получают терапию препаратом соматотропного гормона Растан®.

На фоне терапии при мониторинге выявлено улучшение настроения и успеваемости в школе, повышение физической активности, увеличение скорости роста: у вновь выявленных пациентов она составила $\approx 1,3$ см/мес $\pm 0,25$, годовая прибавка составила 12–14 см.

Данные скорости роста представлены в *таблице 3* и на *рисунке 1*.

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

По данным наших предшествующих наблюдений, ростовой эффект на фоне терапии отечественным препаратом Растан® не уступает западным аналогам (*рис. 1*).

Анализ результатов МРТ головного мозга выявил, что:

■ снизился средний возраст постановки диагноза с 13 лет (12 лет 1 месяц у мальчиков и 12 лет 10 месяцев у девочек) до 10 лет 1 месяц ± 5 месяцев (мальчики в 10 лет 6 месяцев,

девочки в 9 лет 1 месяц), что отражается на улучшении прогноза конечного роста ребенка;

■ на момент постановки диагноза дефицит роста составлял 3–4 SD;

■ рост мальчиков до лечения составлял $121,31 \pm 14,61$ см, прогнозируемый конечный рост по росту родителей $168,62 \pm 11,3$ см; рост девочек до лечения $119,6 \pm 13,32$ см, прогнозируемый конечный рост по росту родителей $145,81 \pm 7,93$ см;

■ у 1/3 пациентов отмечался изолированный дефицит соматотропного гормона (85 человек 33,46%), у 2/3 пангипопитуитаризм (169 человек – 66,54%); у 29 пациентов – 11,42% отмечался гипокортицизм;

■ на фоне терапии отмечалось снижение показателя SDS роста: девочки с $-3,87 \pm 1,51$ до $1,43 \pm 0,99$; мальчики с $-3,39 \pm 1,13$ до $-1,1 \pm 1,2$.

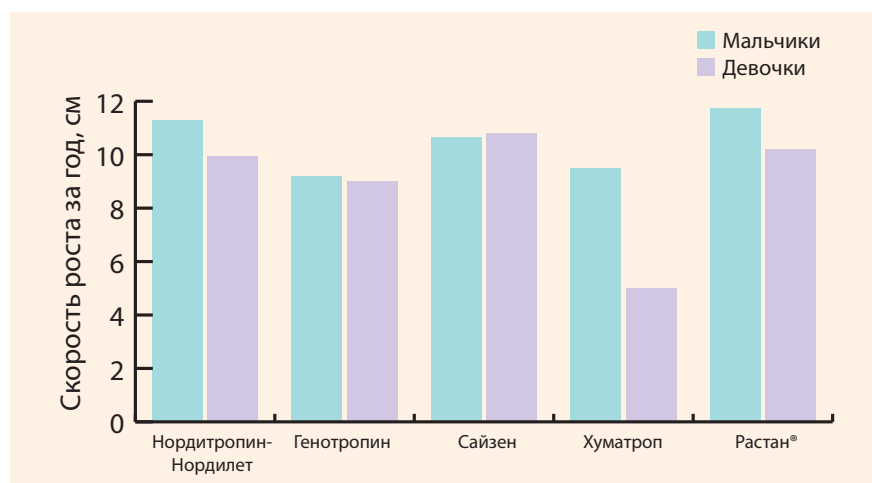
■ Увеличение скорости роста – SDS скорости роста у девочек с $-2,44 \pm 3,09$ до $+2,5 \pm 1,74$; у мальчиков с $-3,72 \pm 2,47$ до $+3,652,5 \pm 1,1$.

■ Костный возраст у большинства детей стал соответствовать паспортному: возраст у девочек – динамика с $8,87 \pm 3,23$ до $+13,79 \pm 2,9$ года; у мальчиков с $-7,85 \pm 3,46$ до $+13,4 \pm 3,36$;

■ соотношение КИ/ХВ до лечения у девочек $0,76 \pm 0,18$; к концу терапии $0,85 \pm 0,15$; у мальчиков $0,63 \pm 0,16$.

На сегодняшний день терапию завершили 218 пациентов (переведены во взрослую сеть): 150 мальчи-

Рисунок 1. Скорость роста в первый год терапии разными препаратами ГР



phs Фармстандарт

•РОССИЙСКАЯ НАУКА•

•ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ•

•МЕЖДУНАРОДНЫЙ СТАНДАРТ КАЧЕСТВА•

соматотропин

Растан®

**ПЕРВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ
ПРЕПАРАТ ГОРМОНА РОСТА**

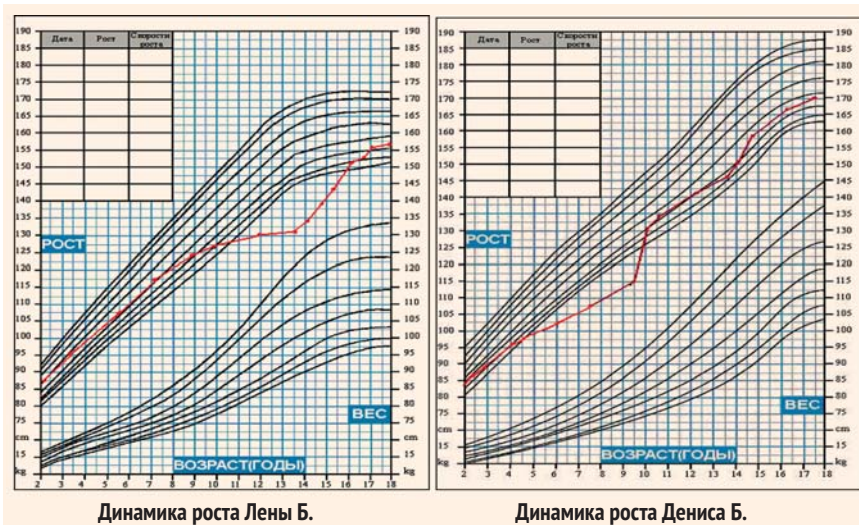


ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ЗАДЕРЖКА РОСТА У ДЕТЕЙ:
 - Дефицит гормона роста (25–35 мкг/кг/сут)
 - Синдром Шерешевского-Тернера (50 мкг/кг/сут)
- ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (50 мкг/кг/сут)
- ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ДЕФИЦИТА ГОРМОНА РОСТА У ВЗРОСЛЫХ

ПАО «Фармстандарт»
 т/ф.: (495) 970 00 30/32
www.pharmstd.ru
 РУ ЛС-001603 от 26.05.2006

Рисунок 2. Результат терапии пациентов с СТГ-дефицитом



За время наблюдения на фоне терапии отечественным препаратом гормона роста серьезных побочных действий не отмечалось. Два пациента отмечали головные боли вследствие гипертензионного синдрома. После снижения дозировки негативные проявления исчезли. В начале терапии, проводимой одноразовыми шприцами, несколько пациентов (22 ребенка) отмечали болезненность в момент инъекций и отмечали неудобство введения гормона роста (вызывали пожелания выпуска специальной ручки). С началом применения шприц-ручки «Биоматик-Пен» жалоб на болезненность введения препарата нет. Оценка переносимости препарата Растан® была квалифицирована нами как удовлетворительная.

ков – 68,8%, 68 девочек – 31,19%. Конечный рост в среднем составил $169,4 \pm 4,3$ см у мальчиков, $160,3 \pm 3,1$ см у девочек. 36 пациентов (25 мальчиков – 69,44% и 11 девочек – 30,55%) продолжают терапию.

Пример результата терапии пациентов с СТГ-дефицитом. Два ребенка в одной семье. Лена Б., диагноз «Состояние после удаления аденомы гипофиза. Пангипопитуитаризм (Соматотропная недостаточность. Вторичный гипотиреоз. Вторичный гипогонадизм. Вторичный гипокортицизм)». В возрасте 13,5 года рост 134 см, вес 32 кг; костный возраст 7 лет 6 месяцев, конечный рост в 18 лет 158 см, вес 47 кг.

Ее брат Денис Б., диагноз «Соматотропная недостаточность. Вторичный гипотиреоз». В возрасте 9,5 года рост 115 см, вес 20,5 кг; костный возраст 4 года. Рост в 18 лет 5 месяцев 170 см, вес 55 кг. В дальнейшем во взрослой сети продолжал лечение, конечный рост в 23 года составил 186 см (рис. 2).

С началом применения шприц-ручки «Биоматик-Пен» жалоб на болезненность введения препарата нет. Оценка переносимости препарата Растан® была квалифицирована нами как удовлетворительная

По литературным данным по заместительной терапии препаратами соматотропного гормона сообщают о возможном проявлении следующих негативных явлений:

- повышении внутричерепного давления, сопровождаемом тошнотой, рвотой, нарушением зрения;
- снижении функции щитовидной железы;
- лейкомоидных реакций;
- развитии периферических отеков;
- эпифизеолизе головки бедренной кости.

Перечисленные побочные явления, как правило, исчезают после уменьшения дозировки препарата.

На фоне терапии при мониторинге выявлено улучшение настроения и успеваемости в школе, повышение физической активности, увеличение скорости роста: у вновь выявленных пациентов она составила $\approx 1,3$ см/мес $\pm 0,25$, годовая прибавка составила 12–14 см

ВЫВОДЫ

Своевременное лечение детей с СТГ-дефицитом привело к улучшению антропометрических показателей и, как следствие, психологической и социальной адаптации в обществе этой группы пациентов. Рекombинантный гормон роста человека дает хороший ростостимулирующий эффект у детей и подростков с соматотропной недостаточностью.



ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Петеркова В.А. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. М.: Практика, 2014, 442 с.
2. Петеркова В.А., Фофанова О.В., Тюльпаков А.Н. и др. Национальный Консенсус «Диагностика и лечение соматотропной недостаточности у детей». М., 2005.
3. 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.
4. Печерица О.Г. Алгоритм выявления детей с соматотропной недостаточностью (статья). Казанский медицинский журнал, 2009, XC(5): 638–641.
5. Susan R Rose. Optimal Therapy of Growth Hormone Deficiency in the Child and Adolescen. *European Endocrinology*, 2011, 7(1): 40–6. DOI: <http://doi.org/10.17925/EE.2011.07.01.40>.
6. Ranke MB, Price DA, Reiter EO. Growth Hormone Therapy in Pediatrics. 20 Years of KIGS. Karger, 2007. 519 p.