

## Лекция

В.А. Петеркова, Е.В. Нагаева

Эндокринологический научный центр, Москва

## Опыт применения гормона роста при различных вариантах низкорослости у детей

**Контактная информация:**

Петеркова Валентина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ детской эндокринологии ЭНЦ

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова д. 11, тел.: (499) 124-02-66

Статья поступила: 11.02.2009 г., принята к печати: 01.04.2009 г.

Практически неограниченные возможности получения генно-инженерных препаратов соматотропного гормона выводят на новый, современный уровень лечение и мониторинг пациентов с различными вариантами низкорослости, что обеспечивает достижение нормального роста и полноценного качества жизни этих людей. Помимо увеличения линейного роста, в процессе терапии гормоном роста у пациентов с дефицитом соматотропного гормона отмечаются определенные изменения в гормональном, метаболическом, психическом статусе. Метаболические эффекты проявляются увеличением мышечной силы, улучшением почечного кровотока, повышением сердечного выброса, увеличением всасываемости кальция в кишечнике и минерализации костей. В крови снижаются уровни холестерина,  $\beta$ -липопротеинов, увеличиваются в пределах нормы уровни щелочной фосфатазы, фосфора, мочевины, свободных жирных кислот. Повышается жизненный тонус, значительно улучшается качество жизни больных. Помимо соматотропной недостаточности, гормон роста все шире применяется в качестве ростостимулирующей терапии при различных вариантах низкорослости у детей: низкорослости, обусловленной внутриутробной задержкой роста; генетических синдромах Сильвера–Рассела, Шерешевского–Тернера, Нунана, Прадера–Вилли, низкорослости при хронической почечной недостаточности.

**Ключевые слова:** дети, низкорослость, соматотропный гормон, лечение.

Распознавание причин низкорослости — непростая задача, поскольку только врожденных генетических синдромов, сопровождающихся низкорослостью, известно более двух тысяч. В ряде случаев, например, как при синдроме Дауна, у врача даже не возникает сомнений относительно причин низкорослости, настолько очевид-

на ее природа. В большинстве же случаев требуется дополнительное обследование и знание проявлений этих синдромов.

С 1985 г. в клинической практике используются рекомбинантные препараты гормона роста (рГР) человека. Согласно материалам международного научного обще-

V.A. Peterkova, Ye.V. Nagaeva

Scientific Center of Endocrinology, Moscow

## Experience of administration of growth hormone in treatment of different types of microsomia in children

The opportunities of receiving of genetically engineered medications, e.g. somatotrophic hormone (STG) are almost unrestricted, and treatment and monitoring of patients with different types of microsomia can be held on modern, new level with the help of it. STG provides normal stature and valuable quality of life in these patients. Treatment with growth hormone influences on hormonal, metabolic and psychical status of patient. Metabolic effects are: increasing of muscle strength, improving of renal blood flow, increasing of cardiac output, absorbability of calcium in intestines and mineralization of bones. The level of blood cholesterol,  $\beta$ -lipoproteins is descended; blood alkaline phosphatase, phosphorus, urine and fatty acid are increased. Patients' vitality and quality of life are normalized. Besides somatotrophic insufficiency, growth hormone is widely used in growth-stimulating treatment of different types of dwarism in children: microsomia due to pre-natal growth delay, genetic syndromes: Silwer–Russell, Shereshevsky–Turner, Nunan, Prader–Willi, and microsomia in patients with chronic renal disease.

**Key words:** children, microsomia, somatotrophic hormone, treatment.

ства по изучению гормона роста (2001 г.) около 100 тыс. детей во всем мире лечатся рГР человека. До этого, начиная с 1958 г., во всех странах использовались исключительно препараты соматотропного гормона (СТГ), полученные экстрактым путем из гипофизов трупов человека. Понятно, что иметь в наличии достаточное количество такого препарата не представлялось возможным. Кроме того, было показано, что подобное лечение сопряжено с риском развития смертельно опасного недуга, поражающего центральную нервную систему — летальной формы подострого губчатого энцефалита, болезни Крейтцфельда–Якоба. С 1985 г. использование экстрактивных препаратов гормона роста было официально запрещено.

Практически неограниченные возможности получения генно-инженерных препаратов СТГ выводят на новый современный уровень лечение и мониторинг пациентов с различными вариантами низкорослости, что обеспечивает достижение нормального роста и полноценного качества жизни этих людей, полностью исключая развитие болезни Крейтцфельда–Якоба.

**Гипофизарная карликовость** — заболевание, обусловленное врожденной или приобретенной недостаточностью секреции гормона роста [1]. Другое название этого состояния — **соматотропная недостаточность**. Достижения современной медицины позволяют полностью купировать карликовость путем заместительной терапии при том, что соматотропная недостаточность сохраняется. В условиях адекватной заместительной терапии (когда карликовость купируется) более правильным будет постановка диагноза «соматотропная недостаточность».

В последние годы на фоне развития фундаментальных наук (молекулярная генетика, геновая инженерия, иммунология и др.) достигнуты значительные успехи в понимании этиологии и патогенеза врожденной соматотропной недостаточности.

С внедрением новых технологий синтеза рГР человека коренным образом изменилась судьба людей, страдающих гипофизарной карликовостью: современная диагностика и лечение позволяют им достичь нормального роста. В институте детской эндокринологии ЭНЦ накоплен двадцатилетний опыт диагностики и лечения более трех тысяч пациентов с соматотропной недостаточностью. Различают следующие варианты дефицита СТГ:

◆ *врожденный:*

- СТГ-дефицит, обусловленный генетическими причинами;
- органический дефицит СТГ как результат патологии развития центральной нервной системы;
- идиопатический СТГ-дефицит при отсутствии какой-либо специфической органической патологии гипоталамо-гипофизарной области;

◆ *приобретенный*

Врожденный дефицит гормона роста развивается вследствие первичного нарушения секреции СТГ на уровне гипофиза или гипоталамуса, не способного адекватно стимулировать соматотрофы аденогипофиза. Приобретенная соматотропная недостаточность является чаще всего последствием операций в гипоталамо-гипофизарной области, реже — воспалительных заболеваний этой области.

Нанизм (низкорослость) классифицируют также и на основании уровня нарушений регуляции секреции и действия СТГ:

- гипофизарный (первичная патология гипофиза);
- гипоталамический (дефицит биосинтеза и секреции СТГ-рилизинг фактора);
- тканевой, обусловленный повышением резистентности тканей к действию СТГ (патология рецепторов к СТГ на уровне тканей-мишеней).

Соматотропная недостаточность может быть изолированной (25%) и множественной (75%) с выпадением функции и других гормонов гипофиза. В случае множественного дефицита гормонов гипофиза наиболее часто встречается сочетание соматотропной недостаточности с вторичными гипотиреозом и гипогонадизмом; реже — СТГ-дефицита с вторичным гипотиреозом и с недостаточной секрецией пролактина, что обусловлено врожденной патологией, вызванной аномалией генов PIT-1 или PROP-1. Реже (10%) снижается или отсутствует секреция аденокортикотропного гормона (АКТГ). Пангипопитуитаризм — «выпадение» функции всех гормонов гипофиза — доля таких больных не превышает 10% от всех случаев соматотропной недостаточности.

Частота нанизма в популяции, обусловленного дефицитом СТГ гипофиза, составляет 1:15 000. Наиболее распространенная форма — идиопатическая (65–75%). Вместе с тем, по мере совершенствования диагностических методов и использования их в клинической практике (генетические исследования, компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга) доля детей с идиопатическим дефицитом СТГ уменьшается, в то время, как частота этой патологии, вызванной органическими изменениями в гипоталамо-гипофизарной области и абсолютным дефицитом СТГ возрастает.

Секреция СТГ гипофизом имеет пульсирующий характер с выраженным суточным ритмом. Основное количество гормона секретируется в ночное время в начале глубокого сна, что особенно выражено в детстве. Регуляция секреции СТГ осуществляется посредством СТГ-рилизинг фактора (соматолиберин) и СТГ-ингибирующего фактора (соматостатин). Их эффекты опосредуются гипоталамическими нейротрансммиттерами, которые оказывают либо стимулирующее ( $\alpha$ -адренергические, серотонинергические, дофаминергические рецепторные системы), либо ингибирующее ( $\alpha$ -адренергические и серотонинергические антагонисты,  $\beta$ -адренергические агонисты) влияние на секрецию СТГ [1].

Стимулирующие секрецию СТГ эффекты не оказывают тиреоидные и половые гормоны, вазопрессин, АКТГ, меланоцитостимулирующий гормон. Глюкокортикостероиды оказывают как стимулирующее (при острой нагрузке высокими дозами), так и тормозящее (при длительном хроническом избытке гормона) влияние на секрецию СТГ.

СТГ является основным гормоном, стимулирующим линейный рост тела. Он способствует удлинению костей, росту и дифференцировке внутренних органов, развитию мышечной ткани. Основные эффекты СТГ на уровне костной ткани состоят в стимуляции роста хряща и синтеза белка, индуцировании митоза клеток. Ростостимулирующие воздействия СТГ опосредуются через инсулиноподобные факторы роста (ИФР 1, ИФР 2), которые синтезируются под влиянием СТГ, главным образом, в печени. Влияние СТГ на углеводный и жировой обмен может осуществляться в виде «острого» и «запаздывающего» эффектов. «Острые» эффекты состоят в инсулиноподобном действии — стимуляции гликогенеза в печени, синтезе белка в печени и мышцах, утилизации глюкозы в жировой и мышечной ткани. «Запаздывающие» эффекты

проявляются противоположным действием — стимуляцией гликогенолиза, липолиза и торможением утилизации глюкозы тканями.

Дети с соматотропной недостаточностью отличаются существенным отставанием в росте, задержкой скорости роста и костного созревания при сохранении нормальных пропорций тела. Вследствие недоразвития костей лицевого отдела черепа, черты лица мелкие, переносица западает. Характерно «кукольное» лицо, тонкие волосы, высокий голос. Часто встречается избыток веса, однако для детей с ранним проявлением дефицита роста (до 1 года жизни) ожирение не характерно. У мальчиков, как правило, отмечается микропенис [1]. Половое развитие задержано и наступает в пубертатный период.

Если имеет место пангипопитуитаризм, то к клинической симптоматике, представленной выше, присоединяются симптомы выпадения эффектов других гормонов гипофиза (тиреотропного гормона, АКТГ, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, вазопрессина). Симптомы снижения функции щитовидной железы при вторичном гипотиреозе выражены, как правило, в меньшей степени, чем при первичном. В ряде случаев диагноз может быть поставлен только после получения данных об уровне гормонов (свободного  $T_4$ , тиреотропного гормона).

Значительная доля детей с СТГ-дефицитом имеет сопутствующий дефицит гонадотропинов. Клиническая симптоматика подтверждается данными пробы с люлиберином и сниженными уровнями половых гормонов в крови.

Сопутствующий дефицит АКТГ встречается довольно редко и в основном диагностируется лабораторно — по снижению уровню базального кортизола и АКТГ и значительному выбросу кортизола на фоне пробы с синактеном.

Наличие, помимо дефицита роста, таких жалоб, как головные боли, нарушение зрения, рвота, позволяет заподозрить внутрочерепную патологию (краниофарингиома).

Однократное определение СТГ в крови для диагностики соматотропной недостаточности не имеет существенного диагностического значения вследствие эпизодического характера его секреции и из-за возможности получения крайне низких (нулевых) базальных значений уровня гормона даже у здоровых детей.

В связи с этим используется определение пика выброса СТГ на фоне стимуляции, исследование ИФР и их связывающих белков в крови. Провокационные тесты основаны на способности различных фармакологических препаратов стимулировать секрецию и выброс СТГ соматотрофами.

В клинической практике наиболее широко используются пробы с инсулином, клонидином, СТГ-рилизинг фактором, аргинином, леводопой, пиридостигмином. Любой из перечисленных выше стимуляторов способствует значительному выбросу (свыше 10 нг/мл) гормона роста у 75–90% здоровых детей. Тотальная соматотропная недостаточность диагностируется в случае если пик выброса СТГ на фоне стимуляции составляет менее 7 нг/мл, частичный дефицит — при пике выброса гормона от 7 до 10 нг/мл [2, 3, 6].

Диагностически наиболее значимым показателем в выявлении дефицита СТГ у детей является уровень ИФР 1 (соматомедина С), снижение уровня которого в плазме крови прямо указывает на наличие СТГ-дефицита.

При лечении гипофизарного нанизма у детей имеется четкий дозозависимый эффект, особенно выраженный в

первый год лечения. Рекомендуемая стандартная доза СТГ при терапии классического дефицита СТГ — 0,033 мг/кг массы тела на инъекцию, ежедневно, подкожно, в вечернее время (20.00–22.00) [4].

Критерием эффективности терапии является увеличение скорости роста от исходного уровня в несколько раз. Она достигает в первый год лечения, по данным разных авторов, от 8 до 13 см в год. Максимальная скорость роста отмечается в первый год лечения, особенно в первые 3–6 мес, затем имеет место замедление скорости роста от первого ко второму году лечения (при сохранении скорости роста более 5–6 см в год) [5].

Опыт НИИ детской эндокринологии ЭНЦ по лечению детей с гипофизарным нанизмом различными генно-инженерными препаратами гормона роста и зарубежный опыт различных эндокринологических клиник свидетельствует о высокой эффективности заместительной терапии препаратами рГР человека. При рано начатом и регулярном лечении возможно достижение нормальных, генетически запрограммированных величин роста.

Помимо увеличения линейного роста, в процессе терапии СТГ отмечаются определенные изменения в гормональном, метаболическом, психическом статусе пациентов. Метаболические эффекты проявляются увеличением мышечной силы, улучшением почечного кровотока, повышением сердечного выброса, увеличением всасываемости кальция в кишечнике и минерализации костей. В крови снижаются уровни  $\beta$ -липопротеинов, увеличиваются в пределах нормы уровни щелочной фосфатазы, фосфора, мочевины, свободных жирных кислот. Повышается жизненный тонус пациентов, значительно улучшается качество жизни.

Лечение рГР не вызывает быстрого прогрессирования костного созревания. Терапию рГР проводят до момента закрытия зон роста или достижения его социально-приемлемой величины. Клиническим ориентиром служит скорость роста не менее 2 см в год [6].

В соответствии с распоряжением правительства РФ от 02.10.2007 г. № 1328-р, дети с доказанным гипофизарным нанизмом подлежат бесплатному обеспечению рГР, входящим в перечень централизованнокупаемых за счет средств федерального бюджета лекарственных средств.

Гормон роста синтезируется в течение всей жизни. Для взрослого человека он необходим как анаболический гормон, препятствующий процессам старения, улучшающий сократительную функцию сердца, функцию печени, почек, повышающий минеральную плотность костной ткани и мышечный тонус. Поэтому в настоящее время заместительная терапия гормоном роста при доказанной соматотропной недостаточности показана на протяжении всей жизни. После закрытия зон роста гормон роста применяется в метаболической дозе, которая в 7–10 раз меньше ростостимулирующей и составляет 0,0033 мг/кг массы тела в сут [5].

Первый отечественный опыт использования заместительной терапии при закрытых зонах роста у взрослых с соматотропной недостаточностью, полученный в ЭНЦ, показал безопасность и высокую метаболическую эффективность такого лечения.

Термин «**идиопатическая низкорослость**» применим к детям, чей рост значительно отстает от возрастной нормы (ниже 2 стандартных отклонений, 2SD) по неизвестной или наследственной причине. Это гетерогенная группа детей, низкий рост которых не может быть объяс-

нен наличием какой-либо патологии, лежащей в его основе, и отвечает следующим минимальным критериям:

- нормальные для гестационного возраста размеры тела (рост, вес) при рождении;
- нормальные пропорции тела;
- отсутствие каких-либо нарушений со стороны эндокринной системы;
- отсутствие хронических органических, психических заболеваний или серьезных эмоциональных расстройств;
- полноценное питание;
- сниженная или нормальная скорость роста.

Идиопатическая низкорослость может быть подразделена на три категории:

- семейная (наличие низкорослых родителей);
- конституциональная (временное отставание роста и скелетного созревания при отсутствии явных физических аномалий, которые могли бы быть причиной такого отставания). Конституциональная низкорослость может быть результатом наследования определенной модели роста или встречаться спорадически;
- вызванная прочими причинами идиопатической низкорослости.

Конституциональная задержка роста и пубертата также, как семейная низкорослость, укладываются в понятие вариантов нормального роста. Дети от родителей с низким ростом, как правило, низкорослы в той же степени, что и родители, за счет генетически запрограммированных потенциалов роста. Ребенок от родителей, в анамнезе которых имеется задержка роста и пубертата, с большой степенью вероятности унаследуют этот характер развития.

Дети с конституциональной задержкой роста и пубертата имеют нормальный рост и вес при рождении, нормальные темпы роста до 1–2 лет. В старшем возрасте скорость роста снижается, кривая ее динамики находится ниже 3 перцентили или параллельна ей. Костный возраст, как правило, соответствует возрасту роста, скорость роста — не менее 5 см/год. Стимулированная секреция СТГ нормальная — более 10 нг/мл, интегрированная суточная секреция СТГ, как правило, снижена. Пубертат нормальный, но задержан во времени на сроки отставания костного возраста и наступает при достижении костного созревания у мальчиков 11,5–12 лет, у девочек — 10,5–11 лет. Сроки достижения конечного роста сдвинуты во времени, конечный рост обычно нормальный без гормональной терапии.

В настоящее время накапливается опыт использования рГР у детей с идиопатической низкорослостью. Применяемые дозы рГР обычно выше заместительных доз, используемых при соматотропной недостаточности, и в среднем составляют 0,045 мг/кг массы тела в сут. Результаты опубликованных исследований свидетельствуют, что терапия рГР у детей с идиопатической низкорослостью является эффективной в увеличении краткосрочных темпов роста: способна значительно увеличить SDS<sup>1</sup> роста и скорость роста. Достоверные различия в SDS роста и скорости роста отмечаются между детьми, получавшими лечение рГР в течение 1 года, по сравнению с нелеченой группой. Исследования длительного применения рГР при

идиопатической низкорослости показали, что показатели конечного роста у леченых рГР детей оказались на 2–7 см выше, чем в контроле (общая продолжительность лечения 7,5 лет, доза рГР 4,07–7,0 мг/м<sup>2</sup> стандартной поверхности тела в нед).

У детей с идиопатической низкорослостью на фоне терапии рГР не было выявлено каких-либо серьезных побочных эффектов (в ряде случаев развивается гиперинсулинемия, которая исчезает после прекращения лечения рГР).

### Низкорослость, обусловленная внутриутробной задержкой роста

Около 5% новорожденных рождаются с низким ростом и/или низкой массой тела (менее 2 SDS) относительно их гестационного роста. Они представляют особую группу новорожденных и могут быть как доношенными, так и недоношенными. Хотя фетальные, плацентарные, материнские и внешние факторы признаны влияющими на рост плода, часто этиология внутриутробной задержки роста остается неясной.

Фетальные факторы включают генетические нарушения и врожденные мальформации, метаболические нарушения, инфекции и многоплодную беременность. Хромосомные aberrации встречаются у 5–7% детей с внутриутробной задержкой роста, из них наиболее часто — трисомия 21, трисомия 18 и синдром Тернера. Недостаточность плаценты — одна из наиболее общих причин внутриутробной задержки роста. Артериальная гипертензия, сахарный диабет, системная красная волчанка, патология почек у матери также являются факторами риска для развития внутриутробной задержки роста. К факторам риска традиционно относят инфекции (вирусную, бактериальную, протозойную), курение и прием алкоголя во время беременности.

Большинство (85–90%) детей с задержкой внутриутробного развития в первые годы жизни имеют ускоренные темпы роста, за счет чего догоняют своих сверстников. Однако у 10–15% детей постнатальный скачок роста в первые 2 года жизни отсутствует. Такие дети остаются низкорослыми в детском и подростковом возрасте, достигают конечного роста < 2 SDS относительно популяционных норм. У большинства низкорослых детей, имевших задержку внутриутробного развития, наблюдаются серьезные проблемы с питанием, проявляющиеся плохим аппетитом. Вероятно, сниженный аппетит и связанное с этим недостаточное и неполноценное питание также способствуют тому, что ребенок отстает в росте.

Взрослые пациенты с задержкой внутриутробного развития имеют более высокий риск развития артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инсульта, метаболического синдрома (сочетание инсулинорезистентности, сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии, гиперлипидемии), чем в общей популяции.

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе недостаточных темпов роста при данном виде низкорослости, исследованы недостаточно. В большинстве случаев низкорослые дети с задержкой внутриутробного развития имеют нормальную секрецию гормона роста. Предполагается, что низкорослость, связанная с задержкой

<sup>1</sup> SDS (standard deviation score) — коэффициент стандартного отклонения роста, показывает, сколько стандартных отклонений (SD) составляет разница между средним арифметическим (для данного пола и возраста) и измеренным значением роста. Низкорослость диагностируют при стойком снижении коэффициента < 2SD.



внутриутробного развития, является результатом сниженной чувствительности к СТГ. Однако у части детей с задержкой внутриутробного развития снижена суточная секреция СТГ и нарушен ее ритм, снижены уровни ИРФ 1 и ИРФ-связывающего белка 3.

Опыт НИИ детской эндокринологии ЭНЦ также, как и зарубежных эндокринологических клиник по лечению детей с гипопизарным нанизмом различными генно-инженерными препаратами гормона роста свидетельствует о высокой эффективности ростостимулирующей терапии рГР при низкорослости, обусловленной задержкой внутриутробного развития. Дозы рГР в этих случаях варьируют от 0,033 мг/кг в сут до 0,067 мг/кг массы тела в сут и корректируются в соответствии с ростовым ответом пациента и уровнями ИРФ 1. Ростовый ответ прямо пропорционален дозе рГР и обратно пропорционален возрасту ребенка. Отечественный опыт лечения 68 пациентов с задержкой внутриутробного развития свидетельствует, что абсолютная прибавка в росте за 4 года непрерывной терапии в группе детей, получавших рГР в дозе 0,067 мг/кг массы тела в сут составила  $28,5 \pm 8,3$  см. В группе детей, получавших рГР в дозе 0,033 мг/кг массы тела в сут, прибавка составила  $22,3 \pm 6,7$  см, что оказалось достоверно выше, чем в группе контроля —  $13,7 \pm 4,2$  см ( $p < 0,001$ ). Частота детей, нормализовавших свой рост, в указанных группах составила 78%, 56% и 0%, соответственно. При длительном лечении большинство детей достигают роста, который располагается в нормальных для здоровой популяции пределах или в границах целевого роста. Другим положительным результатом терапии рГР является улучшение аппетита, нормализация питания, увеличение индекса массы тела. На фоне ростостимулирующей терапии рГР побочных эффектов не наблюдается. Зафиксировано увеличение уровней инсулина на фоне нормальных значений глюкозы. Показатели инсулина после прекращения лечения рГР возвращаются к исходным значениям.

### **Синдром Сильвера–Рассела**

Для синдрома Сильвера–Рассела, впервые описанного Silver и соавт. (1953 г.) и Russell и соавт. (1954 г.), характерны внутриутробная задержка роста с последующим постнатальным дефицитом роста и ряд типичных дисморфичных черт. Заболевание является клинически и генетически гетерогенным. При синдроме Сильвера–Рассела описаны нарушения хромосом 7, 8, 15, 17 и 18, однако наиболее вероятными кандидатами являются хромосомы 7 и 17. Изменения включают сбалансированные транслокации с точками разрыва в 17q23.3–q25, гомозиготную делецию гена хорионического соматотропина на участке 17q24.1, материнскую юнипатентную дисомию для хромосомы 7 (mUPD7). Клиническая патология характеризуется низкой массой и длиной тела при рождении, постнатальным отставанием в росте. Треугольное лицо маленьких размеров, узкие губы с опущенными уголками («рыбий рот»), укорочение и искривление (клинодактилия) 5 пальца кистей и стоп, врожденная гемигипертрофия, ведущая к асимметрии туловища и конечностей и нарушению походки, преждевременный пубертат у ряда пациентов.

Принципы ростостимулирующей терапии при синдроме Сильвера–Рассела аналогичны таковым используемым при низкорослости, обусловленной внутриутробной задержкой роста.

### **Синдром Шерешевского–Тернера (дисгенезия гонад)**

Частота синдрома Шерешевского–Тернера составляет 1:2000–1:5000 новорожденных девочек. Низкорослость является наиболее типичным клиническим проявлением этого синдрома и встречается у 100% девочек с кариотипом 45XO. Низкорослость у пациентов с этим синдромом ассоциирована с SHOX геном. Учитывая наличие мозаичных форм СШТ (45XO/46XX, 45XO/46X,i(Xq), 46Xi(Xq), 45XO/46X, rX и др.) с минимальным набором типичных клинических симптомов или даже их отсутствием, всем девочкам с необъяснимой задержкой роста (SDS роста  $\leq -2,0$ ) обязательно исследование кариотипа на первом этапе диагностического поиска.

Рост у девочек с синдромом Шерешевского–Тернера характеризуется умеренной задержкой внутриутробного развития (средняя длина и масса тела новорожденной примерно на 1 SD ниже нормальных показателей и составляет в среднем 48,3 см и 2800 г, соответственно), относительно нормальной скоростью роста с момента рождения до 3 лет жизни, прогрессирующим снижением скорости роста с 3 до 14 лет и далее — низкой скоростью роста в течение нескольких лет, с отсроченным закрытием зон роста. Конечный рост при синдроме Шерешевского–Тернера составляет в среднем 142,0–146,8 см.

Помимо задержки роста, клиническая симптоматика включает в себя лимфатический отек кистей и стоп в периоде новорожденности, короткую шею с крыловидными складками различной выраженности, низкий рост волос на шее сзади, птоз век (чаще двусторонний), микрогнатию, эпикант, готическое небо, деформацию ушных раковин, бочкообразную грудную клетку с широко расставленными сосками, сколиоз, вальгусную девиацию локтевых суставов, деформацию Маделунга, укорочение и утолщение пальцев, типичную дерматоглифику, дисплазию ногтей, множественные пигментные невусы.

Стимуляция продукции СТГ проводится только у пациенток, чья ростовая кривая отклоняется от кривой для данного синдрома. Большинство пациенток в детстве имеют нормальный ответ СТГ на стимуляцию. Сниженные уровни СТГ в период пубертата связаны, вероятно, с низким уровнем половых стероидов.

Из сопутствующей патологии при синдроме Шерешевского–Тернера часто встречаются врожденные пороки левых отделов сердца (аорты и аортальных клапанов), врожденные пороки почек и мочевыводящей системы, нарушение толерантности к углеводам, аутоиммунный тиреоидит, средний отит. Описаны случаи развития артериальной гипертензии, алопеции, витилиго, патологии желудочно-кишечного тракта (кровотечения вследствие сосудистых мальформаций — телеангиоэктазий, гемангиом, флебэктазий; болезнь Крона).

Половой инфантилизм является одной из наиболее общих черт у девочек с синдромом Шерешевского–Тернера. Свыше 90% пациенток имеют дисгенезию гонад, проявляющуюся клинической симптоматикой первичного гипогонадизма и бесплодием. Гормональный профиль характеризуется выраженным повышением уровней гонадотропинов в сыворотке крови, особенно фолликулостимулирующего гормона. У 10–20% пациенток степень секреции эстрогенов достаточна для индукции спонтанного пубертата, у 2–5% — для спонтанного менархе и беременности без медицинского вмешательства. Это главным образом касается девочек с мозаичным вариантом кариотипа (45XO/46XX) или структурными нарушениями хромосом, с отсутствием крыловидных складок на шее.

Вопрос о терапии рГР при синдроме Шерешевского–Тернера поднимается при появлении у ребенка задержки роста (уменьшение роста на перцентильной кривой для здоровых детей). Целями ростостимулирующего лечения рГР детей с синдромом Шерешевского–Тернера являются: нормализация роста в возможно наиболее ранние сроки, индукция пубертата и, наконец, достижение нормального конечного роста. Установлено, что терапия рГР является эффективной в отношении увеличения конечного роста. Однако сведения о получаемой прибавке варьируют в зависимости от особенностей схемы лечения. Факторами, прогнозирующими более высокий конечный рост, являются: относительно высокий рост на момент старта терапии, высокие родители, раннее начало лечения, большая его длительность и высокая доза рГР. В настоящее время эффективной дозой рГР при лечении детей с синдромом Шерешевского–Тернера считается 0,050 мг/кг массы тела в сут. Доза может быть скорректирована в соответствии с ростовым ответом пациентки и уровнями ИРФ 1.

Оптимальный возраст для начала терапии рГР при синдроме Шерешевского–Тернера не определен. Современные данные свидетельствуют, что применение рГР эффективно уже с 9 мес жизни. При этом параметры безопасности сходны с теми, которые наблюдаются у детей старшего возраста. У девочек в возрасте младше 9 лет лечение, как правило, начинают одним рГР. В более старшем возрасте или у тех пациенток, которые имеют очень низкий рост, возможно использование более высоких доз рГР, либо его применение вместе с неароматизированными анаболическими стероидами, такими, как оксандролон, который назначают в дозе 0,05 мг/кг в сут или меньше под контролем трансаминаз печени. Более высокие дозы вызывают вирилизацию (увеличение клитора, появление акне, низкий голос) и ускоряют созревание скелета. Терапия может быть продолжена до достижения удовлетворительного роста или до достижения малого ростового потенциала (костный возраст  $\geq 14$  лет, скорость роста  $< 2$  см/год).

### Синдром Нунан

Клиническая симптоматика при синдроме Нунан сходна с таковой при синдроме Шерешевского–Тернера, однако, это две разные нозологии. При синдроме Нунан не описана патология половых хромосом и очевидный путь наследования — аутосомно-доминантный. Приблизительно у 50% пациентов с синдромом Нунан выявляются гетерозиготные миссенс-мутации гена PTPN11 (protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor-type 11), картированного на хромосоме 12q24 (Tartaglia M. и соавт., 2001 г.). Поражаются дети обоего пола, что говорит о неправомерности названия синдрома Нунан как «мужской Тернер». Как и при синдроме Шерешевского–Тернера, дети имеют крыловидные складки на шее, низкий уровень роста волос на шее сзади, птоз, кубитус вальгус, аномалию ушей. Врожденная сердечная патология включает преимущественно вовлечение правых отделов сердца (клапаны легочного ствола), а не левых отделов сердца, как при синдроме Шерешевского–Тернера. Характерны микропенис и крипторхизм, пубертат часто задержан или неполный. Торможение умственного развития наблюдается в 25–50% случаев. При синдроме Нунан возможна ростостимулирующая терапия рГР в дозе 0,050 мг/кг массы телав сут.

**Синдром Прадера–Вилли** — генетически обусловленное заболевание, которое встречается с частотой 1 на 15 000–25 000 живорожденных детей. Синдром Прадера–Вилли представляет собой наиболее частую причину выраженного ожирения у детей. Молекулярной основой синдрома Прадера–Вилли является потеря генов короткого плеча отцовской хромосомы 15 и, как следствие: 1) делеции генов; 2) материнская юнипатентная дисомия; 3) ошибки импринтинга. В периоде новорожденности и раннего детства имеется мышечная гипотония, расстройства питания, низкий вес, у мальчиков — микропенис и крипторхизм. В возрасте 2–4 лет развивается ожирение вследствие повышенного аппетита и неконтролируемого приема пищи. Характерны задержка роста, маленькие размеры стоп и кистей, отставание в психомоторном развитии. Умеренная внутриутробная и постнатальная задержка роста сопровождается отсутствием пубертатного скачка роста и низкорослостью во взрослом состоянии: рост мужчин составляет 152–162 см, рост женщин 145–150 см. Характерны миндалевидные глаза, косоглазие, треугольный рот. Психиатрические и поведенческие изменения включают навязчивые страхи, депрессию, психозы. У взрослых пациентов с синдромом Прадера–Вилли отмечается повышенная частота дыхательных расстройств во время сна. Во избежание фатальных случаев рекомендуется тщательно контролировать функцию дыхательной системы у всех новорожденных с этим синдромом и исключить его наличие у всех новорожденных с мышечной гипотонией.

Дети с синдромом Прадера–Вилли имеют композиционный состав тела, схожий с составом тела детей с дефицитом СТГ: у них отмечается снижение «тощей» массы тела и увеличение жировой. Это может свидетельствовать о том, что синдром Прадера–Вилли включает в себя дефицит СТГ. Основным доказанным нарушением на уровне гипоталамуса является гонадотропная недостаточность. Кроме того, все больше данных указывает на то, что при синдроме Прадера–Вилли имеется дефицит гормона роста вследствие гипоталамической дисрегуляции, приводящий не только к нарушению роста, но и к ожирению, а также к дефициту «тощей» массы тела. Вместе с тем, поскольку секреция СТГ нередко подавлена у лиц с ожирением без дефицита гормона роста, сложно сказать определенно, имеется ли при синдроме Прадера–Вилли истинная соматотропная недостаточность.

Терапия рГР детей с синдромом Прадера–Вилли назначается с целью увеличения конечного роста, а также нормализации композиционного состава тела. Дозы, применяемые при этом, составляют 0,028–0,050 мг/кг в сут. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что на первом году лечения происходит возрастание скорости роста, приводящее к увеличению роста примерно на 1 SD. Данные о конечном росте немногочисленны. В литературе имеются сведения о лечении детей с синдромом Прадера–Вилли в течение 4–10 лет дозами 0,028–0,35 мг/кг массы тела в сут. При этом конечный рост мальчиков составил  $170 \pm 10$  см, девочек —  $159 \pm 4$  см.

Краткосрочные исследования (1 год терапии) свидетельствуют об улучшении композиционного состава детей с синдромом Прадера–Вилли. К концу первого года терапии леченые дети имели меньшую жировую массу (на 7–8%) и большую «тощую» массу (в среднем на 7,4%)

по сравнению с нелечеными пациентами. На фоне применения рГР отмечаются следующие побочные эффекты: головные боли в первые три недели лечения, исчезающие при временном прекращении терапии; гиперинсулинемия; крайне редко — снижение уровня тироксина, требующее назначения L-тироксина. Имеются сведения о повышении уровня гликированного гемоглобина и глюкозы на фоне терапии рГР, наблюдаемое при быстрой прибавке веса вследствие несоблюдения диеты. Анализ побочных эффектов, возникающих при применении рГР у детей с синдромом Прадера–Вилли, показывает, что они, возможно, связаны с ожирением.

### Хроническая почечная недостаточность

Терминальная стадия почечной недостаточности определяется необходимостью диализа или трансплантации почки. Существует большое количество этиологических факторов, способных приводить к хронической почечной недостаточности (ХПН), включая врожденные, гломерулярные и инфекционные заболевания.

Темпы роста и конечный рост при ХПН, как правило, снижены, хотя могут варьировать в широких пределах [7]. Некоторые дети имеют нормальные показатели развития до развития ХПН и успевают достичь нормального или почти нормального роста, тогда как у других отмечается отставание развития с раннего детства. Замедление роста наблюдается обычно при снижении клубочковой фильтрации более чем на 50% от нормы и наблюдается всегда, когда последняя составляет менее 25% от нормы. Примерно у 60% детей ХПН обусловлена врожденными заболеваниями, а отставание в росте представляет значительную проблему. При рождении эти дети, как правило, имеют нормальный рост, а его отставание может наблюдаться уже на первом году жизни. Нередко малые размеры ребенка могут являться препятствием при трансплантации почки. Рост детей с ХПН в возрасте младше 10 лет в среднем составляет  $-2,37 \pm 1,60$  SD. Конечный рост ниже 3 перцентиля регистрируется у каждого третьего пациента, достигшего терминальной стадии ХПН в детстве.

Патогенез нарушений роста при ХПН сложен. Выраженность низкорослости зависит от характера первичного поражения почек, длительности и выраженности ХПН, степени дефицита белка и калорий, наличия ацидоза, почечной остеодистрофии, анемии, гормональных нарушений, наличия эпизодов лечения глюкокортикоидами. В разные возрастные периоды у детей с ХПН в патофизиологию роста вовлечены различные гормоны: парат-

гормон и кальцитриол, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, половые гормоны, СТГ и ИРФ 1. Основной причиной задержки роста при ХПН считаются нарушения в системе гормон роста — ИФР 1: снижение уровня ИРФ 1 и повышение — ИРФ-связывающего белка 3, наблюдаемые на фоне ацидоза. рГР при ХПН применяется у низкорослых детей с целью увеличения темпов и конечного роста. Лечение низкорослых детей с уремией препаратами рГР в дозах, превышающих физиологическую секрецию гормона роста, повышает биоактивность сывороточного ИФР 1. По-видимому, одним из механизмов лечебного действия рГР в супрафизиологических дозах является стимулирование продукции достаточного количества ИФР 1 для преодоления ингибиторных эффектов избытка связывающих белков.

Применение рГР возможно у пациентов, получающих как консервативную, так и диализную терапию (гемо- или перитонеальный диализ). После трансплантации почки, применяемая стероидная терапия оказывает негативное влияние на рост и развитие, в связи с чем лечение рГР в этот период мало эффективно [8]. Обычная доза рГР при ХПН составляет 0,04–0,05 мг/кг массы тела в сут.

По данным большинства исследований лечение препаратами рГР оказывает хороший эффект в отношении стимуляции роста на этапе консервативного лечения ХПН у детей препубертатного возраста [9]. У пациентов препубертатного и раннего пубертатного возраста, находящихся на диализной терапии, также отмечается положительный эффект лечения гормоном, хотя показатели роста у них ниже. При анализе динамики роста детей пубертатного возраста при длительном гемодиализе, положительного эффекта от лечения гормоном роста не выявлено.

Таким образом, низкорослость у детей является актуальной проблемой педиатрии и эндокринологии. Достижения современной эндокринологии в области понимания патогенетических механизмов различных форм низкорослости в детском возрасте позволили применять рГР по широким показаниям, спектр которых со временем неуклонно растет. Терапия гормоном роста способствует решению вопроса маленького роста, коррекции метаболических нарушений, а также нивелированию психосоциальных проблем, связанных с низкорослостью. В этом отношении велика роль педиатров, которые, первыми из специалистов сталкиваясь с проблемами роста и физического развития пациента, во многом определяют своевременность диагностики, а, следовательно, адекватность лечения и ее успешность.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. — М., 1998. — 302 с.
2. Фофанова О.В., Волеводз Н.Н., Безлепкина О.Б. Проект национального консенсуса по диагностике и лечению соматотропной недостаточности у детей. Материалы конференции по детской эндокринологии. — М., 2003.
3. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — V. 85, № 11. — P. 3990–3993.
4. Fidotti E. A history of growth hormone injections devices // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2001. — № 14. — P. 497–501.
5. AACE Medical Guidelines for clinical practice: for growth hormone use in adults and children — 2003 Update // *Endocr. Pract.* — 2003. — № 9. — P. 65–76.
6. Saggese G., Ranke M.B., Saenger P. et al. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: towards a consensus. Ten years after the availability of recombinant human growth hormone. Workshop held in Pisa, Italy, 27–28 March 1998 // *Horm. Res.* — 1998. — № 50. — P. 320–340.
7. Gorman G., Frankenfield D., Fivush B., Neu A. Linear growth in pediatric hemodialysis patients // *Pediatr. Nephrol.* — 2007. — № 22. — P. 420–429.
8. Kari J.A., Rees L. Growth hormone for children with chronic renal failure and on dialysis // *Pediatr. Nephrol.* — 2005. — № 20. — P. 618–621.
9. Fine R.N., Kohaut E.C., Brown D. Growth after recombinant human growth hormone treatment in children with chronic renal failure: report of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled study // *J. Pediatr.* — 1994. — № 124. — P. 374–382.