

Опыт использования отечественного препарата Растан при лечении детей с синдромом Шерешевского—Тернера

И.И. ДЕДОВ¹, Н.Н. ВОЛЕВОДЗ¹, О.А. МАЛИЕВСКИЙ², В.А. ПЕТЕРКОВА¹

Experience with the use of domestic somatotropin Rastan for the treatment of children with Turner syndrome

I.I. DEDOV, N.N. VOLEVODZ, O.A. MALIEVSKY, V.A. PETERKOVA

¹Эндокринологический научный центр, Москва, ²Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности лечения девочек с синдромом Шерешевского—Тернера препаратом рекомбинантного гормона роста (р-ГР) Растан (ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»). Под наблюдением находились 29 девочек с данным диагнозом (хронологический возраст детей при постановке диагноза $7,9 \pm 1,2$ года, на начало терапии $9,8 \pm 1,6$ года, костный возраст $7,5 \pm 1,1$ года, длительность лечения 24 мес). Использовался препарат р-ГР в виде лиофилизата 1,33 мг для приготовления раствора для подкожного введения в дозе 0,05 мг/кг массы тела ежедневно подкожно в вечернее время. До начала лечения р-ГР скорость роста девочек с синдромом Шерешевского—Тернера составила в среднем $4,2 \pm 0,6$ см/год, в первый год лечения — $8,7 \pm 0,6$ см/год, на втором году лечения — $6,2 \pm 1,2$ см/год. Всего за 2 года рост девочек в среднем увеличился на 0,84 SD. Не зарегистрировано каких-либо нежелательных явлений. Авторы делают заключение об эффективности и безопасности применения препарата Растан при проведении стимулирующей рост терапии у девочек с синдромом Шерешевского—Тернера.

Ключевые слова: синдром Шерешевского—Тернера, соматотропин, рекомбинантный гормон роста, дети.

The objective of the present study was to evaluate the efficiency and safety of the treatment of girls presenting with Turner syndrome by recombinant growth hormone Rastan (Farmstandart-UfaVITA). A total 29 girls in this condition were available for observation. Their chronological age at the time of diagnosis averaged 7.9 ± 1.2 years at the time of diagnosis and 9.8 ± 1.6 at the onset of therapy; the bone age was 7.5 ± 1.1 years. Duration of the treatment was 24 months. Recombinant somatotropin was used in the form of lyophilisate (1.33 mg) to prepare a solution for subcutaneous injections at a dose of 0.05 mg/kg of body weight. The solution was administered daily at evening hours. The mean growth rate of the patients with Turner syndrome was estimated at 4.2 ± 0.6 cm/year prior to Rastan therapy, 8.7 ± 0.6 cm/year during the first 12 months of the treatment, and 6.1 ± 1.2 cm/yr in the second year. Overall, the height of the girls increased by 0.84 SD within the two years. No adverse effects of therapy were documented. It is concluded that the use of recombinant somatotropin Rastan is an efficacious and safe therapeutic modality for the acceleration of growth in girls with Turner syndrome.

Key words: Turner syndrome, recombinant somatotropin, growth hormone, children.

Синдром Шерешевского—Тернера (СШТ) — хромосомная болезнь, в основе которой лежит полная либо частичная X-моносомия, представленная во всех клетках или в мозаичном варианте. К основным клиническим признакам СШТ относятся аномалии физического развития, низкорослость и половой инфантилизм [1—3].

Нарушение роста наблюдается в 95% случаев СШТ и проявляется сниженными массо-ростовыми показателями при рождении, низкими темпами роста и отсутствием ростового скачка в подростковом возрасте [4—6]. Средний конечный рост при СШТ варьирует в различных популяциях от 140 до 147 см [5, 7].

Низкий рост становится зачастую серьезной психологической проблемой и причиной социальной дезадаптации [8]. Разработка генно-инженерного метода получения рекомбинантного гормона роста (р-ГР) произвела настоящую революцию в лечении

детей с различными вариантами низкорослости. Появилась возможность, в частности, увеличить скорость роста у детей с СШТ и тем самым значительно улучшить ростовой прогноз.

Оценить эффективность и безопасность двухлетнего лечения девочек с СШТ отечественным генно-инженерным препаратом гормона роста (соматотропина) Растан явилось целью данной работы.

Материал и методы

Под наблюдением находились 29 девочек с подтвержденным путем кариотипирования диагнозом СШТ.

Хронологический возраст при постановке диагноза составлял $7,9 \pm 1,2$ года ($0 \div 13,1$ года), на момент начала терапии — $9,8 \pm 1,6$ года ($5,0 \div 15,1$ года). Костный возраст соответствовал $7,5 \pm 1,1$ года ($4 \div 11$ лет).

Рост пациентов измеряли с использованием механического ростомера Харпендера (Harpender stadiometer, Holstan Ltd, Crymch, Dyfed, UK) с точностью до 0,1 см. Массу тела измеряли с помощью напольных электронных весов. Показатели роста оценивали в SDS.

SDS роста и скорости роста для детей с СШТ был рассчитан дважды: по перцентильным таблицам для здоровых детей [9] и для детей с СШТ [10]. Стадию полового развития определяли согласно классификации J. Tanner [11]. Степень дифференцирования костного скелета оценивали по нормам, разработанным W. Greulich, S. Pule [12].

Все обследованные пациентки в качестве стимулирующей рост терапии получали р-ГР Растан (ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА») в виде лиофилизата 1,33 мг для приготовления раствора для подкожного введения. Штамм и технология получения соматотропина разработаны в Институте биоорганической химии РАН под руководством академика РАН А.И. Мирошникова. р-ГР назначали в дозе 0,05 мг/кг массы тела ежедневно подкожно вечером (20.00—22.00 ч). Длительность лечения составила 24 мес.

В качестве критериев оценки эффективности препарата использовали динамику роста, SDS роста, годовой скорости роста и SDS скорости роста в период терапии.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием программ Statistica for Windows, версия 5.5 и Microsoft Excel (2002). Данные представлены в виде среднее ± стандартное отклонение (min÷max). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Нарушение роста и физического развития было выявлено у всех пациенток с СШТ. Средний SDS роста по сравнению со здоровой популяцией составлял $-3,0 \pm 1,1$, а средний SDS роста, рассчитанный для больных с СШТ, составлял $-0,99 \pm 0,8$. Характеристика пациенток с СШТ представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клинико-гормональная характеристика пациенток с синдромом Шерешевского—Тернера (СШТ) до начала лечения рекомбинантным гормоном роста

Показатель	Значение
Число пациенток	29
Хронологический возраст, годы	$9,8 \pm 1,6$ ($5,0 \div 15,1$)
Костный возраст, годы	$7,5 \pm 1,1$ ($4,0 \div 11,0$)
Рост, SDS	$-3,0 \pm 1,1$ ($-4,2 \div -2,5$)
Рост для девочек с СШТ, SDS [6]	$-0,99 \pm 0,8$
Средний рост родителей, SDS	$0,3 \pm 0,1$ ($-1,1 \div 0,9$)
Масса тела при рождении, SDS	$-1,2 \pm 0,6$ ($-2,1 \div 0,3$)
Рост при рождении, SDS	$-1,1 \pm 0,4$ ($-2,3 \div 0,8$)
Скорость роста, см/год	$4,2 \pm 0,6$ ($3,5 \div 5,2$)

Средняя величина SDS роста родителей составляла $0,3 \pm 0,1$ и не отличалась от таковой в здоровой популяции.

Среди сопутствующих заболеваний у 9 девочек был выявлен сколиоз, у 12 — патология сердечно-сосудистой системы, у 8 — патология почек. Однако степень тяжести указанных состояний вряд ли могла значимо влиять на рост.

Средний уровень глюкозы плазмы крови натощак составлял $4,5 \pm 0,6$ ммоль/л, средний уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c} — 5,4%, что не выходило за пределы нормы.

У 27 девочек зарегистрирована первая стадия пубертатного периода по Таннеру, у 2 больных — вторая. При оценке состояния и функции щитовидной железы у 2 девочек выявлен аутоиммунный тиреоидит со снижением тиреоидной функции, по поводу чего назначалась терапия левотироксином натрия, доза которого варьировала от 50 до 100 мкг и корректировалась в зависимости от концентрации ТТГ и свободного тироксина в сыворотке крови. До начала терапии р-ГР только одна девочка получала заместительную терапию микрофоллином (в дозе $1/8$ таблетки в сутки). У другой девочки выявлено спонтанное половое развитие (стадия развития молочных желез B2 по Таннеру), в возрасте 12 лет через 6 мес лечения р-ГР. Результаты лечения р-ГР больных с СШТ представлены в табл. 2.

До начала лечения р-ГР рост девочек с СШТ увеличивался в среднем на $4,2 \pm 0,6$ см/год. Средняя скорость роста в первый год лечения составила $8,7 \pm 0,6$ см/год, на втором году лечения — $6,2 \pm 1,2$ см/год. За 2 года терапии р-ГР девочки прибавили в росте в среднем 14,9 см.

Увеличение SDS роста было достоверным через 12 мес ($p=0,002$) и 24 мес ($p=0,003$) лечения р-ГР. Всего за 2 года рост девочек в среднем увеличился на 0,84 SD.

Показатели SDS скорости роста также достоверно увеличивались через 12 мес ($p=0,001$) и 24 мес ($p=0,004$) лечения р-ГР.

За 2 года терапии показатели гликемии не выходили за границы нормы, средний уровень HbA_{1c} у пациенток с СШТ через 2 года лечения р-ГР составил 5,8%.

Обсуждение

Низкорослость является характерным признаком СШТ и формируется в результате сниженных темпов роста в детском и подростковом периоде [7]. Результаты многочисленных исследований [4, 6], проведенных во многих странах, свидетельствуют о том, что у девочек с СШТ, не получавших никакой стимулирующей рост терапии, конечный рост тела на 20 см ниже среднепопуляционного роста девочек.

Таблица 2. Эффективность лечения рекомбинантным гормоном роста (р-ГР) у детей с синдромом Шерешевского—Тернера (СШТ)

Показатель	До лечения	Через 12 мес	Через 24 мес
Доза р-ГР		0,05 мг/кг/сут	
Рост, SDS	-3,0±0,99 (-4,2 ÷ -2,52)	-2,5±1,03 (-3,75 ÷ -1,97)	-2,16±0,93 (-2,49 ÷ -1,52)
Рост для девочек с СШТ, SDS	-0,99±0,37	-0,02±0,4	0,43±0,7
Скорость роста, см/год	4,2±0,6	8,7±1,9	6,2±1,7
Δ SDS роста/год		0,5	0,34

В последние десятилетия доказано, что ведущую роль в патогенезе низкорослости при СШТ имеют непосредственные генетические нарушения, обусловленные делецией гена *SHOX*, находящегося на X-хромосоме [13], приводя к нарушению спонтанной секреции гормона роста (ГР), нечувствительности к ГР и нарушениям в системе ГР/инсулиноподобный фактор роста 1-го типа.

Отставание в росте обследуемых нами 29 девочек с СШТ было значительным. Однако при сравнении с популяцией девочек с СШТ оказалось, что отставание в росте у этих девочек немного больше, чем в среднем характерно для стандартов данного синдрома (SDS 0,99±0,37).

В настоящее время наиболее эффективным средством лечения низкорослости у больных с СШТ являются препараты р-ГР, назначаемые на длительный период. Во многих странах в рамках научных программ изучаются потенциальные возможности р-ГР (одного или в комбинации с половыми гормонами) для лечения больных с СШТ с целью ускорить рост в детстве и увеличить показатели конечного роста [14–16].

Терапия р-ГР в детском возрасте у девочек с СШТ не является заместительной, однако может оказывать положительное воздействие [17].

Общепринятым считается лечение пациенток с СШТ р-ГР в дозе 0,375 мг/кг/нед или 0,05 мг/кг/сут, что на 50% превышает стандартную дозу, используемую у детей с соматотропной недостаточностью.

Проведенное нами лечение девочек с СШТ р-ГР в дозе 0,05 мг/кг/сут, несомненно, дало положительные результаты. Если до лечения девочки вырастали в среднем около 4 см в год, то во время терапии за 1-й год пациентки прибавили в росте в среднем 8,7 см (+0,5 SD), за второй год 6,0 см (+0,34 SD).

В других исследованиях, в которых изучалась зависимость ростового эффекта от дозы р-ГР, была подтверждена большая эффективность высоких доз. Есть сообщения о значительной прибавке роста (10,6 см) у 12 девочек с СШТ, получавших лечение р-ГР по схеме со ступенчатым повышением дозы. Такая схема подразумевала применение р-ГР в начальной дозе 0,7 ед/кг/нед с повышением до 1,4 ед/кг/нед, а затем — до 2,1 ед/кг/нед каждые 6 мес, что позволяло постоянно поддерживать скорость роста, в 2 раза превышавшую таковую до начала терапии. В то же время прибавка роста у 17 девочек с СШТ, по-

лучавших фиксированную стандартную дозу 0,9 ед/кг/нед, составила только 5,2 см.

По результатам одного из долгосрочных исследований (Dutch study), в котором р-ГР в дозах от 0,045, 0,067 и 0,089 мг/кг/сут вводили ежедневно в течение 7 лет, показано, что самые высокие дозы и наиболее длительное лечение приводило к увеличению конечного роста от 159,1, 161,8 и 167,2 см соответственно, а максимальные дозы р-ГР обеспечивали и наиболее выраженную прибавку роста (16 см против 12,5 см) [18].

Конечная прибавка роста, определяемая как разница между конечным ростом и прогнозируемым до начала терапии, после лечения дозами р-ГР (0,05 мг/кг/сут) варьировала у различных авторов от 3,1 до 21,4 см [15, 19–27]. При этом необходимо отметить, что важной характерной чертой всех указанных исследований стали значительные индивидуальные колебания достигнутого конечного роста. В нашем исследовании девочки в среднем прибавили в росте в среднем 14,7 см за 2 года терапии р-ГР, что соответствует 0,84 SD, однако конечного роста пока никто не достиг. В более ранних исследованиях, проведенных в ЭНЦ (Н.Н. Волеводз, 2005), конечный рост пациенток с СШТ, получавших лечение р-ГР, не достиг социально приемлемого уровня, а рост 3 пациенток, завершивших лечение, составил всего 139,1, 140,5 и 144,9 см [1]. Данное обстоятельство было связано с поздним назначением р-ГР (в среднем в 12 лет) и коротким периодом лечения (в среднем 12 мес), что не позволило им достичь социально приемлемого роста.

Аналогичные данные получены в Национальном кооперативном исследовании роста (NCGS). В нем указывается, что возрастной пик назначения р-ГР приходится на 10–12 лет. Таким образом, начатое с запозданием лечение не позволяет, к сожалению, в полной мере проявить р-ГР свое терапевтическое действие и помочь большинству этих детей достичь роста 150 см [17].

В настоящее время имеются результаты применения р-ГР у маленьких детей с СШТ. М. Davenport и соавт. [28] наблюдали 88 девочек с СШТ в возрасте от 9 мес до 4 лет, из которых 45 в течение 2 лет получали лечение р-ГР в дозе 0,05 мг/кг/сут, а 43 находились в группе контроля и терапии не получали. Рост детей к началу лечения составлял -1,4 и -1,8 SDS соответственно. К концу 2-го года наблюдения

показатели роста в группе лечения соответствовали $-0,3$ SDS ($+1,1$ SDS), а в группе контроля $-2,2$ SDS ($-0,5$ SDS). Следовательно, у девочек, не получавших лечение р-ГР, через 2 года ухудшились показатели роста, в то время как дефицит роста у девочек на фоне лечения уменьшился.

Таким образом, результаты многочисленных исследований [29, 30] и проведенного множественного регрессионного анализа показали, что важным прогностическим показателем эффективности лечения девочек с СШТ считается скорость роста в 1-й год терапии. Помимо этого, среди факторов, положительно влияющих на результаты терапии р-ГР, относят дозу и частоту инъекций, время индукции пубертатного периода и дозу используемых эстрогенов. Выявлена зависимость степени увеличения конечного роста от длительности лечения.

При оценке безопасности терапии р-ГР Растан нами не было отмечено ни одного случая серьезных нежелательных явлений, которые привели бы к прекращению применения препарата, а также неожиданных, не характерных для соматотропина. В настоящее время во многих публикациях высказываются опасения, что лечение р-ГР может увеличить риск развития ряда свойственных СШТ осложнений, таких как нарушение толерантности к углево-

дам, костно-суставные изменения, дислипидемия и сердечно-сосудистые заболевания. Данные исследования KIGS подтверждают, что при СШТ частота побочных эффектов выше, чем при идиопатическом дефиците ГР (148 на 1000 лет лечения по сравнению с 89/1000 лет лечения). При СШТ чаще выявляли сахарный диабет 1-го и 2-го типа, сколиоз и эпифизиолиз бедренной кости, а по частоте головных болей и внутричерепной гипертензии пациентки с СШТ уступали только больным с краниофарингиомой. Однако все эти осложнения сами по себе свойственны СШТ, и могут отчасти рассматриваться как сопутствующие заболевания.

Выводы

1. Лечение девочек с СШТ генно-инженерным препаратом соматотропина Растан позволяет добиться повышения темпов роста. За 1-й год лечения прибавка в росте составила 8,7 см, за 2-й год — 6,0 см (средняя прибавка за 2 года лечения 14,7 см).

2. За исследуемый период времени использования препарата р-ГР Растан не зарегистрировано каких-либо нежелательных явлений, что свидетельствует о его безопасности в детском возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Волеводз Н.Н.* Системные и метаболические эффекты гормона роста у детей с различными вариантами низкорослости: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2005;283.
2. *Дедов И.И., Волеводз Н.Н., Петеркова В.А.* Синдром Шерешевского—Тернера. М 2009;56.
3. *Дедов И.И., Петеркова В.А.* Руководство по детской эндокринологии. М: Универсум Паблишинг 2006.
4. *Lyon A.J., Preece M.A., Grant D.B.* Growth curve for girls with Turner syndrome. Arch Dis Child 1985;60:10:932—935.
5. *Park E., Bailey J.D., Cowell C.A.* Growth and maturation of patients with Turner's syndrome. Pediat Res 1983;17:1:1—7.
6. *Ranke M.B., Stubbe P., Majewski F.* Spontaneous growth in Turner syndrome. Acta Paediat Scand 1988;343:Suppl:22—30.
7. *Ranke M.B., Pfluger H., Rosendahl W. et al.* Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. Eur J Pediat 1983;141:2:81—88.
8. *Chen H., Faigenbaum B.* Psychosocial aspects of patients with the Ullrich—Turner syndrome. Am J Med Genet 1981;8:2:191—203.
9. *Tanner J.M., Whitehouse R.H.* Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, and the stages of puberty. Arch Dis Child 1976;51:170—179.
10. *Ranke M.B.* An introduction to Turners syndrome. Oxford Clinical Communications 1990.
11. *Tanner J.M.* Growth at Adolescence. 2nd ed. Oxford: Blackwell 1962.
12. *Greulich W.W., Pule S.I.* Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. Stanford: University Press 1959.
13. *Rao E., Weiss B., Fukami M., Rump A.* Pseudoautosomal deletion encompassing a novel homeobox gene: cause of growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. Nat Genet 1997;16:54—63.
14. *Guyda H.J.* Four Decades of Growth Hormone Therapy for Short Children: What Have We Achieved? J Clin Endocrinol Metab 1999;84:12:4307—4316.
15. *Haeusler G., Schmitt K., Blumel P. et al.* Growth hormone in combination with anabolic steroids in patients with Turner syndrome: effect on bone maturation and final height. Acta Paediat 1996;85:1408—1414.
16. *Rosenfeld R.G., Attie K.M., Frane J. et al.* Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effect on adult height. J Pediat 1998;132:2:319—324.
17. *Rosenfeld R.G.* Growth hormone therapy in Turner's syndrome: an update on final height. Genentech National Cooperative Study Group. Acta Paediat 1992;Suppl:383:3—6.
18. *Sas T.C., de Muinck Keizer-Schrama S.M., Stijnen T. et al.* Normalization of height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment: results of a randomized dose-response trial. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:12:4607—4612.
19. *Baxter L., Bryant J., Cave C.B., Milne R.* Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2007;24:1.
20. *Chu C.E., Paterson W.F., Kelnar C.J. et al.* Variable effect of growth hormone on growth and final adult height in Scottish patients with Turner's syndrome. Acta Paediat 1997;86:2:160—164.
21. *Hsu P.Y., Tung Y.C., Tsai W.Y. et al.* Effect of growth hormone therapy on adult height of children with Turner syndrome. J Formos Med Ass 2008;107:9:704—709.
22. *Khadilkar V.V., Khadilkar A.V., Nandy M., Maskati G.B.* Growth hormone in turner syndrome. Indian Pediat 2006;43:3:236—240.

23. *Morin A., Guimarey L.M., Apezteguia M., Santucci Z.C.* Adult height in Turner Syndrome girls after long-term growth hormone treatment. *Medicina (B Aires)* 2009;69:4:431–436.
24. *Pasquino A.M., Pucarelli I., Segni M. et al.* Adult height in sixty girls with Turner syndrome treated with growth hormone matched with an untreated group. *J Endocrinol Inv* 2005;28:4:350–356.
25. *Soriano-Guillen L., Coste J., Ecosse E. et al.* Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:9:5197–5204.
26. *Stephure D.K.* Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6:3360–3366.
27. *Van den Broeck J., Massa G.G., Attanasio A. et al.* Final height after long-term growth hormone treatment in Turner syndrome. *J Pediat* 1995;127:729–735.
28. *Davenport M.L., Crowe B.J., Travers S.H. et al.* Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:9:3406–3416.
29. *Ranke M.B., Wilton P.* Growth hormone therapy in KIGS: 10 years' experience. Leipzig: Barth 1999.
30. *Ranke M.B., Lindberg A., Ferrández Longás A. et al.* KIGS International Board. Major determinants of height development in Turner syndrome (TS) patients treated with GH: analysis of 987 patients from KIGS. *Pediat Res* 2007;61:1:105–110.