

Эффективность и безопасность применения растворимой формы препарата Растан у детей с дефицитом гормона роста

Акад. И.И. ДЕДОВ¹, проф. В.А. ПЕТЕРКОВА¹, к.м.н. Т.Ю. ШИРЯЕВА^{1*}, к.м.н. Е.В. НАГАЕВА¹, д.м.н. Н.Н. ВОЛЕВОДЗ¹, проф. О.А. МАЛИЕВСКИЙ², д.м.н. М.Ю. СВИНАРЕВ³

The efficacy and safety of the application of the soluble form of Rastan in the children suffering from growth hormone deficiency

I.I. DEDOV, V.A. PETERKOVA, T.Yu. SHIRYAEVA, E.V. NAGAEVA, N.N. VOLEVODZ, O.A. MALIEVSKY, M.YU. SVINAREV

¹ ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития РФ, Москва; ² ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Росздрава, Уфа; ³ ГОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития РФ, Саратов

Оценка эффективности и безопасности применения новой лекарственной формы препарата Растан раствор для подкожного введения 15 МЕ/мл в сравнении с препаратом Растан лиофилизат 4 МЕ для приготовления раствора для подкожного введения в терапии детей с дефицитом гормона роста. В исследование были включены 42 пациента в возрасте от 4 до 12 лет с идиопатическим дефицитом гормона роста, которые были рандомизированы в две группы: исследуемую группу и группу сравнения. В течение 3 мес пациенты обеих групп получали разные лекарственные формы рекомбинантного гормона роста (рГР): 1-я группа получала исследуемый препарат (ИП) (Растан, раствор для подкожного введения), 2-я группа получала препарат сравнения (ПС) (Растан, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения) в равной дозе 0,033 мг/кг/сут. В ходе 3 мес терапии в обеих группах отмечалось достоверное увеличение показателей линейного роста. Отсутствие статистически значимых различий исследуемых параметров между группами свидетельствует об идентичном ростовом эффекте ИП и ПС. В ходе 9 мес терапии, в течение которых все пациенты получали ИП, отмечено дальнейшее увеличение показателей абсолютного роста, SDS роста и уровня инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИРФ-1), что указывает на стабильный ростовой эффект препарата Растан в лекарственной форме раствор для подкожного введения. За 12 мес терапии клинически значимых изменений показателей общего и биохимического анализов крови, так же как и уровней Т4св, кортизола и пролактина, не выявлено. В ходе исследования не зарегистрированы нежелательные явления, имеющие обоснованную причинно-следственную связь с проводимой терапией.

Ключевые слова: гормон роста, терапия, дефицит гормона роста, Растан раствор для подкожного введения, Растан лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

The objective of the present study was to evaluate the efficacy and safety of the application of the new soluble pharmaceutical form of Rastan for subcutaneous injections at a dose of 15 IU/ml and compare its action with that of Rastan lyophilisate, 4 IU, designed to prepare solutions for subcutaneous administration. The two dosage forms are used to treat children suffering from growth hormone deficiency. The study included patients at the age from 4 to 12 years presenting with idiopathic growth hormone deficiency; they were randomized into two groups. During the first three months, the patients of both groups were treated with different pharmaceutical forms of recombinant growth hormone (rGH). The children in group 1 were given Rastan for subcutaneous injections and those in group 2 received Rastan lyophilisate for the preparation of solutions for the subcutaneous administration. Either form of GH was used at an equal daily dose of 0.033 mg/kg b.w. The patients of both groups showed marked improvement of the parameters of linear growth within the first three months. The difference in the growth rates was not significantly different between the two groups which suggests the identical effect of the two forms of rGH. During the next 9 months when the patients of both groups were treated only with the rGH for subcutaneous injections, the absolute growth response, height SDS, and the level of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) continued to increase. It points out to the stable growth-promoting effect of Rastan for subcutaneous injections. No clinically significant abnormal changes in the results of complete blood cell count and biochemical analysis of blood were apparent during 12 months of therapy with this form of rGH. The same was true of the levels of free T4, cortisol, and prolactin in the blood. No adverse effects attributable to the therapy with rGH were documented.

Key words: growth hormone, growth hormone deficiency, Rastan solution for subcutaneous injections, Rastan lyophilisate for the preparation of solutions for subcutaneous administration.

Отставание в росте и физическом развитии, связанное с абсолютным или относительным дефицитом гормона роста (соматотропная недостаточность), встречается с частотой 1:15 000 новорожденных [1, 2].

Начиная с 1958 г. для лечения пациентов с соматотропной недостаточностью использовались

препараты гормона роста (ГР), полученные экстрактным путем из гипофизов трупов человека. Однако такая технология производства не позволяла обеспечить всех пациентов достаточным количеством препарата и была сопряжена с риском развития смертельного заболевания, поражающего ЦНС, болезни Крейтцфельда—Якоба [3]. В связи с дан-

ным серьезным побочным эффектом использование экстрактивных препаратов ГР было официально запрещено после 1985 г. Синтез ГР методом генной инженерии в 80-х годах предопределил неограниченные возможности применения этого препарата и открыл новую эру в лечении синдрома низкорослости.

В настоящее время около 100 000 детей во всем мире получают лечение препаратами рГР. Накопленные клинические данные свидетельствуют об эффективности и безопасности применения препаратов рГР. При условии своевременной диагностики и раннего начала адекватной заместительной гормональной терапии применение препаратов рГР у детей с дефицитом ГР позволяет значительно улучшить ростовой прогноз и в высоком проценте случаев достичь нормальных показателей роста [5, 6]. Данные, собранные международным научным сообществом по изучению гормона роста (The Growth Hormone Research Society, 2001), свидетельствуют о высоком уровне безопасности рГР [7].

В настоящее время представляется актуальной разработка новых отечественных форм препарата рГР и устройств для его введения и дозирования. Специалистами Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова под руководством академика РАМН А.И. Мирошникова были разработаны штамм и технология получения первого отечественного препарата гормона роста — Растан.

Растан представляет собой рГР человека (одноцепочечный полипептид, состоящий из 191 аминокислотного остатка), продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21 (DE3)/pES1-6.

С 2006 г. Растан (соматропин) в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения в промышленных масштабах производится ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА». Проведены все необходимые доклинические (2003) и клинические исследования (2005—2006), в ходе которых получены данные, свидетельствующие о высокой эффективности и безопасности данной лекарственной формы препарата [8]. Препарат Растан (соматропин) в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения зарегистрирован (РУ №ЛС-001603) и разрешен для медицинского применения в РФ. В настоящее время препарат также зарегистрирован и разрешен для медицинского применения в Республике Беларусь, Туркменистане и в Украине. В 2009 г. разработана новая лекарственная форма препарата Растан — раствор для подкожного введения 5 мг/мл (15 МЕ/мл). В ходе доклинического исследования, проведенного в полном объеме, данных, препятствующих проведению клинического исследования препарата Растан (раствор для подкожного введе-

ния) 5 мг/мл (15 МЕ/мл) у детей в фармакологически эффективной дозе, получено не было.

Клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Растан в лекарственной форме раствор для подкожного введения по протоколу «Многоцентровое открытое рандомизированное в параллельных группах клиническое исследование III фазы по сравнительному изучению эффективности и безопасности применения растворимой формы препарата Растан у детей с дефицитом гормона роста» (РАДУГА) проведено в период с 2010 по 2011 г. Разрешение на проведение исследования было выдано регуляторными органами РФ в соответствии с действующими национальными нормативно-правовыми документами.

Цель исследования — сравнительная оценка эффективности и безопасности применения препаратов Растан в лекарственной форме раствор для подкожного введения (ИП) и Растан в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения (ПС) и оценка ростостимулирующей эффективности и безопасности ИП в ходе непрерывного 12-месячного применения в терапии детей с дефицитом гормона роста.

Материал и методы

Клиническое исследование РАДУГА было проведено в 3 российских клинических центрах: ФГУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ и ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Росздрава; ГОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава РФ.

Дизайн многоцентрового открытого рандомизированного в параллельных группах клинического исследования предусматривал два последовательных этапа: первый 3-месячный, сравнительный этап терапии ИП и ПС, и второй 9-месячный этап, в ходе которого пациенты 1-й и 2-й группы получали препарат Растан в лекарственной форме раствор для подкожного введения в дозе 0,033 мг/кг/сут.

В исследование были включены 42 ребенка в возрасте от 4 до 12 лет. Критериями включения являлись: верифицированный диагноз дефицита гормона роста, установленный на основании характерной клинической картины (отставание в росте более чем на 2 SD (стандартных отклонения) и доказанный дефицит ГР (выброс менее 10 нг/мл) по результатам двух классических стимуляционных проб); наличие открытых зон роста: костный возраст <10 лет для мальчиков и <9 лет для девочек; указание в анамнезе на терапию препаратами рГР в течение 2,5 лет и непрерывный прием препаратов соматропина, как минимум в течение последнего месяца до включения в исследование.

Рандомизация пациентов в лечебные группы во всех клинических центрах была проведена централизованно, при помощи автоматизированной системы на основе датчика случайных чисел.

В исследование не были включены пациенты с низкоростостью, обусловленной синдромальной или костной патологией; с некомпенсированной недостаточностью других тропных гормонов гипофиза (ТТГ, АКТГ, антидиуретического гормона).

Оценку физического развития проводили на основании антропометрических показателей — рост и масса тела. Рост пациентов измерялся с использованием механического ростомера Харпендера (Harpender stadiometer, Holstan Ltd, Crumych, Dyfed, UK) с точностью 0,1 см. Для оценки степени отклонения роста пациента от среднего роста в популяции рассчитывали коэффициент стандартного отклонения SDS по формуле:

$SDS = (X - X') / SD$, где X — рост пациента, X' — средний рост для данного пола и хронологического возраста, SD — стандартное отклонение роста для данного пола и хронологического возраста. Масса тела пациентов измерялась в кг.

Все обследованные пациенты получали соматотропин ежедневно, подкожно, вечером в дозе 0,033 мг/кг/сут. Введение ИП осуществлялось при помощи мультидозной шприц-ручки Биоматик-Пен, ПС — при помощи одноразовых инсулиновых шприцев. До начала лечения все пациенты и родители были обучены правилам введения ИП или ПС.

Обследование пациентов (визиты) в соответствии с протоколом исследования проводилось на момент скрининга, через 3, 6 и 12 мес терапии. На визитах выполнялось физикальное обследование, осуществлялась оценка динамики антропометрических показателей, лабораторное обследование (клинический, биохимический анализы крови, анализ крови на гормоны: св. Т4, ТТГ, кортизол, ИРФ-1) в соответствии с процедурами протокола исследования. В период скрининга с целью определения костного возраста проводилась рентгенография кистей рук, пациенты были проконсультированы окулистом на момент скрининга, через 6 и 12 мес терапии.

Эффективность терапии оценивалась по абсолютной прибавке роста (см), положительной динамике SDS роста, уровню ИРФ-1. Безопасность терапии оценивалась по стабильности основных витальных показателей — частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД), данных лабораторного мониторинга и отсутствию/наличию нежелательных явлений.

Полностью исследование завершили 33 пациента, 2 пациента были исключены в связи с развившимися серьезными нежелательными явлениями (СНЯ). 7 пациентов были исключены из исследования по причинам, не связанным с медицинской составляющей.

Для описания популяции использовались методы описательной статистики. Рассчитывались: среднее значение, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значение. Для внутри- и межгрупповых сравнений использовался t -критерий Стьюдента. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica for Windows, версия 6.0. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все пациенты к моменту включения в исследование имели задержку роста, SDS роста составлял в среднем — $2,20 \pm 1,28$, костный возраст отставал от хронологического на $3,1 \pm 1,9$ года. У 21 (64%) больного дефицит ГР был изолированным, у 12 (36%) отмечалась множественная недостаточность гормонов аденогипофиза.

До включения в исследование все пациенты получали лечение препаратами рГР различных производителей: 16 из них лечились рГР Растан, 13 детей получали Нордитропин-Нордилет, 6 — Генотропин, 4 — Сайзен, 2 детей — Хуматроп и 1 ребенок находился на лечении Нутропином.

Клинико-антропометрическая характеристика пациентов с дефицитом гормона роста после разделения на группы при помощи автоматизированной системы на основе датчика случайных чисел представлена в табл. 1. На момент начала исследования по показателям хронологического возраста, продолжительности заболевания, антропометрическим данным, уровню ИРФ-1 и основным лабораторным показателям (клинический и биохимический анализ крови, табл. 2 и 3) сравниваемые группы статистически значимо не различались. Помимо лечения рГР 12 пациентов с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза получали заместительную терапию L-тироксина, глюкокортикоидами и были компенсированы.

За 3 мес лечения различными лекарственными формами препарата Растан наблюдалось значимое увеличение как абсолютных показателей роста, так и SDS роста в сравниваемых группах (табл. 4). Вместе с тем отсутствие статистически значимых различий в абсолютной прибавке роста ($p = 0,235$) и SDS роста ($p = 0,90$) за 3-месячный период терапии между исследуемыми группами свидетельствует о равнозначной эффективности рассматриваемых лекарственных форм препарата Растан за анализируемый промежуток времени.

Статистический анализ показал возрастание уровня ИРФ-1 по сравнению с исходными данными в 1-й и 2-й группе, при этом различий между группами по уровню ИРФ-1 как до начала исследования ($p = 0,72$), так и через 3 мес терапии отмечено не было ($p = 0,90$) (см. табл. 4).

Таблица 1. Клинико-гормональная характеристика пациентов с дефицитом ГР на момент включения в исследование

Показатель	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
Количество пациентов	17	16	
Хронологический возраст, годы	9,26±2,33 (5,07—12,84)	9,13±1,64 (7,09—12,27)	0,855
Костный возраст, годы	5,96±1,88 (2,00—8,25)	5,91±2,70 (2,00—10,00)	0,951
Соотношение мальчики/девочки, %	70,59/29,41	75,00/25,00	0,776
Возраст начала терапии рГР, годы	7,77±2,37 (4,57—12,19)	7,61±1,77 (4,91—11,30)	0,827
Рост, см	118,88±11,50 (101,80—140,50)	120,59±11,32 (102,60—138,50)	0,669
SDS роста	-2,17±1,45 (-5,27—0,24)	-2,24±1,07 (-3,96 — -0,28)	0,881
Масса тела, кг	23,36±5,09 (16,40—35,10)	23,39±6,35 (14,80—37,20)	0,986
ИРФ-1, нг/мл	107,02±72,33 (41,00—268,00)	115,82±67,85 (34,00—234,80)	0,734

Примечание. Здесь и далее 1-я строчка: $M \pm SD$, 2-я строчка — минимальные и максимальные значения показателей.

Таблица 2. Показатели клинического анализа крови пациентов с дефицитом ГР на момент включения в исследование

Показатель	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	4,36±0,44 (3,54—5,00)	4,55±0,47 (3,72—5,40)	0,248
Гемоглобин, г/л	122,12±9,02 (107,00—144,00)	123,63±11,58 (106,00—139,00)	0,678
Тромбоциты, $\cdot 10^9/л$	266,94±71,49 (181,00—387,00)	289,25±78,68 (149,00—431,00)	0,400
Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$	6,62±1,67 (3,80—9,80)	7,03±1,26 (3,80—9,30)	0,444
Нейтрофилы, $\cdot 10^9/л$	3,29±1,47 (1,10—6,40)	3,50±1,04 (1,40—5,10)	0,638
Моноциты, $\cdot 10^9/л$	0,34±0,25 (0,05—0,90)	0,52±0,35 (0,14—1,50)	0,113
Лимфоциты, $\cdot 10^9/л$	2,83±0,91 (1,52—5,18)	2,93±0,64 (1,82—4,20)	0,729
СОЭ, мм/ч	6,41±3,50 (2,00—14,00)	6,31±4,54 (2,00—20,00)	0,944

Таблица 3. Показатели биохимического анализа крови и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) у пациентов с дефицитом ГР на момент включения в исследование

Показатель	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
АЛТ, МЕ/л	19,52±8,27 (10,30—38,90)	18,22±6,53 (9,90—32,00)	0,622
АСТ, МЕ/л	41,76±17,64 (24,00—100,00)	34,19±10,10 (19,60—66,00)	0,144
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	470,61±163,57 (267,00—740,00)	441,33±193,40 (199,00—756,00)	0,662
Белок общий, г/л	77,28±4,48 (69,00—87,00)	75,26±4,82 (68,00—85,00)	0,221
Креатинин, мкмоль/л	51,12±12,65 (30,00—74,00)	50,44±13,63 (26,00—84,00)	0,883
Мочевина, ммоль/л	4,68±1,39 (2,80—7,80)	4,69±1,10 (2,00—6,10)	0,992
Билирубин общий, мкмоль/л	9,52±4,72 (5,30—23,00)	7,26±2,35 (4,30—12,80)	0,095
Холестерин общий, ммоль/л	4,87±0,92 (3,62—6,90)	4,52±0,66 (3,00—5,33)	0,228
Триглицериды, ммоль/л	0,94±0,51 (0,38—2,40)	0,92±0,44 (0,40—2,06)	0,877
Глюкоза, ммоль/л	4,98±0,78 (3,50—6,20)	4,76±0,86 (2,20—5,90)	0,446
HbA_{1c} , %	5,21±0,73 (3,80—6,20)	5,21±0,71 (3,40—6,30)	0,999

Таблица 4. Антропометрические показатели и уровень ИРФ-1 на фоне терапии ГР

Показатель	Группа	До начала терапии	3 мес	12 мес	<i>p</i> (1—3 мес)	<i>p</i> (3—12 мес)
Рост, см	1-я	118,88±11,50	121,42±10,93	127,65±10,31	0,000001	0,0000000077
		(101,80—140,50)	(106,20—142,10)	(111,90—146,00)		
	2-я	120,59±11,32	122,44±11,07	128,48±11,21	0,000002	0,0000000026
		(102,60—138,50)	(106,00—139,40)	(115,20—148,50)		
SDS роста	1-я	-2,17±1,45	-1,90±1,35	-1,55±1,41	0,004	0,002
		(-5,27—0,24)	(-4,83 — -0,01)	(-4,09—0,71)		
	2-я	-2,24±1,07	-1,88±1,15	-1,40±1,18	0,013	0,00079
		(-3,96 — -0,28)	(-3,58 — -0,12)	(-2,87—0,76)		
Δ SDS роста	1-я	—	0,27±0,33	0,36±0,39	—	—
			(-0,25—0,90)	(-0,17—1,39)		
	2-я	—	0,13±0,16	0,34±0,31	—	—
			(-0,19—0,38)	(-0,13—1,02)		
Δ роста, см	1-я	—	2,54±1,41	6,23±2,00	—	—
			(0,30—5,30)	(3,90—11,60)		
	2-я	—	1,85±0,98	6,04±1,94	—	—
			(0,20—3,50)	(3,40—9,70)		
ИРФ-1, нг/мл	1-я	107,02±72,33	135,56±98,67	236,48±122,1	0,111	0,004
		(41,00—268,00)	(73,00—334,00)	(188,00—563,00)		
	2-я	115,82±67,85	140,11±63,05	208,61±61,47	0,519	0,015
		(34,00—234,80)	(60,00—242,20)	(112,00—338,10)		

Таблица 5. Антропометрические показатели и уровень ИРФ-1 на фоне 12 мес терапии ИП в 1-й группе

Показатель	До начала терапии	Через 12 мес терапии	p
Рост, см	118,88±11,50 (101,80—140,50)	127,65±10,31 (111,90—146,00)	0,000000004
SDS роста	-2,17±1,45 (-5,27—0,24)	-1,55±1,41 (-4,09—0,71)	0,001
Δ роста, см	—	8,77±3,17 (4,70—16,90)	—
ИРФ-1, нг/мл	107,02±72,33 (41,00—268,00)	236,48±122,1 (188,00—563,00)	0,001

В ходе последующих 9 мес терапии ИП в исследуемых группах отмечалось дальнейшее статистически значимое увеличение абсолютных показателей роста и SDS роста (см. табл. 4). Так, абсолютная прибавка роста за 9 мес в 1-й группе составила 6,2±2,0 см, во 2-й группе — 6,0±1,9 см, достоверных различий по исследуемому показателю между группами не выявлено (p=0,78). Динамика показателей SDS роста на фоне лечения рГР Растан у детей с дефицитом ГР представлена на рис. 1, различия между группами были недостоверны на протяжении всего периода лечения (p>0,05). Отмечен достоверный рост уровня ИРФ-1 в исследуемых группах, достоверных различий между группами не выявлено (p=0,571).

Таким образом, статистически значимых различий для рассматриваемых показателей по результатам 9 мес в терапии ИП между исследуемыми группами выявлено не было, что свидетельствует об одинаковой клинической эффективности при переходе с одной лекарственной формы препарата Растан (лиофилизат для приготовления раствора) для подкожного введения на лекарственную форму препарата Растан (раствор для подкожного введения).

По окончании второго этапа исследования был проведен анализ данных пациентов 1-й группы, которые непрерывно на протяжении 12 мес получали лечение ИП (табл. 5). Было установлено, что за данный период пациенты 1-й группы выросли на 8,77±3,17 см. Положительная абсолютная прибавка в росте сопровождалась достоверным увеличением

SDS роста с -2,17±1,45 до -1,55±1,41 (p=0,001). На протяжении всего периода лечения наблюдалось достоверное повышение уровней ИРФ-1 в крови, что отражает биологические эффекты экзогенно вводимого рГР на уровне органов-мишеней.

Показатели общего анализа крови оставались стабильными в течение всего периода наблюдения и достоверно не отличались от исходных значений. При исследовании динамики биохимических показателей крови было выявлено достоверное изменение значений общего белка, креатинина и гликированного гемоглобина, однако показатели не выходили за пределы референсного интервала. Характер этих изменений был синхронным во всей когорте и отражал интенсификацию процессов роста под влиянием рГР (табл. 6).

Показатели АД и ЧСС в группах наблюдения на протяжении всего исследования оставались стабильными и не претерпели достоверных изменений по сравнению с исходными.

Таким образом, по окончании исследования было установлено, что увеличение роста, изменения гормональных и биохимических показателей в обеих группах носили положительный синхронный характер и достоверно не различались между группами. Отсутствие статистически значимых различий между группами, несмотря на смену препарата во 2-й группе с ПС на ИП после первого этапа исследования, свидетельствует о равнозначной терапевтической эффективности исследуемых лекарственных форм препарата Растан.

Нежелательные явления

Безопасности применения новой лекарственной формы препарата Растан в рамках проводимого исследования уделялось самое пристальное внимание.

В ходе исследования было зарегистрировано два СНЯ в первые 3 мес лечения во 2-й группе.

Микробная экзема. Появление зудящей кожной сыпи. Сыпь мелкоочечная, розового цвета, с преимущественной локализацией на коже ладоней и стоп. Пациентка была госпитализирована в клинику кожных болезней, где терапия рГР была отменена и назначена антибактериальная терапия. Через 20 дней пациентка выписана с улучшением. Из-за перерыва в лечении, суммарно составившем более 1 мес, пациентка была выведена из числа участни-

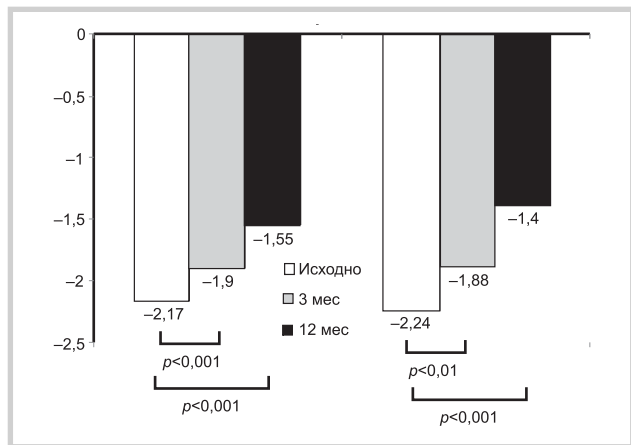


Рис. 1. SDS роста.

Таблица 6. Показатели биохимического анализа крови и гликированного гемоглобина на фоне терапии ГР

Показатель	1-я группа				2-я группа					
	до начала терапии	3 мес	12 мес	p (1-3 мес)	до начала терапии	3 мес	12 мес	p (1-3 мес)	p (3-12 мес)	
АЛТ, МЕ/л	19,52±8,27 (10,30-38,90)	17,77±4,93 (9,70-31,00)	14,48±3,79 (7,00-20,80)	0,325	18,22±6,53 (9,90-32,00)	15,69±3,79 (11,00-21,00)	15,19±6,08 (9,00-32,00)	0,004	0,061	0,763
АСТ, МЕ/л	41,76±17,64 (24,00-100,00)	27,79±11,18 (6,00-43,20)	30,32±6,29 (21,00-41,00)	0,004	34,19±10,10 (19,60-66,00)	25,88±8,49 (11,00-41,00)	27,34±6,01 (11,80-35,00)	0,356	0,012	0,491
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	470,61±163,57 (267,00-740,00)	473,29±151,01 (222,00-699,00)	430,85±126,18 (223,00-649,00)	0,164	441,33±193,40 (199,00-756,00)	462,48±220,87 (172,00-710,80)	456,35±259,37 (119,00-865,00)	0,020	0,118	0,288
Общий белок, г/л	77,28±4,48 (69,00-87,00)	76,41±3,59 (70,20-84,00)	71,81±3,96 (64,20-78,00)	0,512	75,26±4,82 (68,00-85,00)	75,00±6,25 (61,00-90,00)	70,26±3,41 (65,00-78,00)	0,001	0,892	0,003
Креатинин, мкмоль/л	51,12±12,65 (30,00-74,00)	56,76±13,59 (27,00-74,00)	51,12±10,98 (25,00-69,00)	0,022	50,44±13,63 (26,00-84,00)	53,38±15,89 (25,00-77,00)	47,44±11,88 (28,00-67,00)	0,009	0,406	0,009
Мочевина, ммоль/л	4,68±1,39 (2,80-7,80)	3,97±1,01 (2,60-5,80)	4,41±1,19 (2,00-6,20)	0,028	4,69±1,10 (2,00-6,10)	3,77±0,79 (2,50-5,20)	4,53±1,25 (2,30-6,70)	0,066	0,036	0,034
Общий билирубин, мкмоль/л	9,52±4,72 (5,30-23,00)	7,94±1,81 (5,00-11,40)	7,48±2,69 (3,30-14,30)	0,283	7,26±2,35 (4,30-12,80)	9,75±2,20 (6,90-15,60)	7,66±2,71 (5,00-13,10)	0,655	0,003	0,005
Общий холестерин, ммоль/л	4,87±0,92 (3,62-6,90)	4,75±0,79 (3,09-5,83)	4,51±0,90 (3,07-6,52)	0,493	4,52±0,66 (3,00-5,33)	4,24±0,88 (2,80-5,46)	4,28±0,76 (2,60-5,50)	0,223	0,106	0,835
Триглицериды, ммоль/л	0,94±0,51 (0,38-2,40)	0,94±0,45 (0,57-2,30)	1,00±0,49 (0,40-1,97)	0,961	0,92±0,44 (0,40-2,06)	1,09±0,74 (0,50-2,91)	0,84±0,49 (0,37-2,22)	0,630	0,202	0,197
Глюкоза, ммоль/л	4,98±0,78 (3,50-6,20)	5,27±0,45 (4,40-6,20)	5,08±0,55 (3,90-5,80)	0,080	4,76±0,86 (2,20-5,90)	5,34±0,53 (4,50-6,30)	5,04±0,71 (2,90-6,30)	0,128	0,065	0,234
Гликированный гемоглобин, %	5,21±0,73 (3,80-6,20)	5,91±0,57 (5,30-7,70)	5,49±0,34 (4,80-6,00)	0,0009	5,21±0,71 (3,40-6,30)	5,90±0,50 (5,10-7,00)	5,51±0,53 (4,60-6,30)	0,010	0,003	0,013

ков исследования. В дальнейшем терапия рГР была продолжена, но уже в рамках рутинной практики.

В литературе отсутствуют сведения о таком побочном эффекте препаратов рГР, как развитие экземы. Лишь в некоторых публикациях приводятся данные о незначительном повышении уровня ГР в плазме у больных псориазом и атопическим дерматитом. В литературе описан также рецидив псориаза у пациентки с недостаточностью ГР, леченной рГР [9, 10]. Исследователи оценили связь данного СНЯ с приемом ПС как сомнительную.

Болезнь Пертеса III степени (слева). Через 3 мес терапии мама пациента обратила внимание врача на то, что ребенок при ходьбе слегка прихрамывает на левую ногу. Легкое, периодически возникающее нарушение походки имело место уже около 1 года, однако родители не придавали этому значения. На рентгенограмме тазобедренных суставов эпифиз головки бедренной кости слева уплощен, фрагментирован; костно-трабекулярная структура его неравномерная — с чередованием участков уплотнения и разрежения костной ткани. Шейка бедренной кости слева укорочена, расширена. Суставная щель левого тазобедренного сустава шире правой, крыша вертлужной впадины несколько сглажена. Справа тазобедренный сустав без особенностей. Установлен диагноз: болезнь Пертеса III степени слева. Проведена плановая госпитализация в ортопедическое отделение, где по данным МРТ данный диагноз был подтвержден. Данных, подтверждающих эпифизеолиз, выявлено не было. Лечение рГР было отменено, назначена корригирующая терапия. Пациент исключен из исследования.

Болезнь Пертеса (синонимы: болезнь Легга—Кальве—Пертеса, остеохондропатия головки бедренной кости, асептический некроз ядра окостенения головки бедренной кости, субхондральный некроз ядра окостенения головки бедренной кости, остеохондропатия тазобедренного сустава) характеризуется дистрофией и некрозом губчатого вещества (частично и хряща) бедренной кости. Заболевание возникает преимущественно в возрасте 4—12 лет (чаще у мальчиков). Частота составляет около 17% от всех остеохондропатий различной локализации. Этиология точно не установлена. Наиболее распространены травматическая и сосудистая

теории возникновения заболевания. В первом случае причиной признают однократную значительную травму или микротравму, чаще хроническую. При этом первично наступает перелом костных балок, а вторично развивается асептический некроз. Согласно сосудистой теории, наоборот, асептический некроз является результатом расстройства местного кровообращения с двумя вариантами исхода: нарушением проходимости артериальных стволов или нарушением венозного оттока. Независимо от этиологии большинство специалистов считают наиболее вероятным пусковым механизмом травму растущих эпифизов тазобедренного сустава (например, ушиб, перегрузка). Достоверных сведений об увеличении частоты болезни Пертеса на фоне терапии рГР нет. Связь данного СНЯ с приемом ПС оценивается как условная.

Выводы

В ходе сравнительного этапа исследования в обеих группах (пациенты, получавшие исследуемый препарат Растан (раствор для подкожного введения) и препарат сравнения Растан (лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения) отмечалось статистически значимое увеличение показателей абсолютного роста и SDS роста. Статистически значимых различий между группами не выявлено, что указывает на равнозначность терапевтического эффекта ИП и ПС за исследуемый период времени.

В ходе последующего периода терапии препаратом Растан в виде лекарственной формы раствор для подкожного введения в 1-й и 2-й группах отмечено дальнейшее увеличение показателей абсолютного роста и SDS роста, возрастание уровня ИРФ-1, что свидетельствует о положительном терапевтическом эффекте исследуемого препарата.

Результаты проведенного исследования подтвердили, что терапия препаратом Растан (раствор для подкожного введения) характеризуется благоприятным профилем безопасности. Серьезных нежелательных явлений, имеющих обоснованную причинно-следственную связь с проводимой терапией, не выявлено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Тюльпачов А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. М: ИндексПринт 1998.
2. Vance M.L., Mauras N.M. Growth hormone therapy in adults and children. N Engl J Med 1999; 341: 16: 1206—1216.
3. Macario M.E., Vaisman M., Buescu A. et al. Pituitary growth hormone and Creutzfeldt-Jakob disease. BMJ 1991; 302: 1149.
4. Lindholm J. Growth hormone: historical notes. Pituitary 2006; 9: 1: 5—10.
5. Bowlby D.A., Rapaport R. Safety and efficacy of growth hormone therapy in childhood. Pediatr Endocrinol Rev 2004; 2: Suppl 1: 68—77.
6. Петеркова В.А., Нагаева Е.В. Опыт применения гормона роста при различных вариантах низкорослости у детей. Вopr соврем педиатр 2009; 8: 2: 86—93.

7. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5:1868—1870.
8. Дедов И.И., Ширяева Т.Ю., Фофанова О.В. и др. Изучение эффективности и безопасности применения препарата растан у детей с дефицитом гормона роста и синдромом Шерешевского—Тернера. *Пробл эндокринологии* 2007; 53: 2: 40—44.
9. Wolthers O.D., Heuck C., Ternowitz T. et al. Insulin-like growth factor axis, bone and collagen turnover in children with atopic dermatitis treated with topical glucocorticosteroids. *Dermatology* 1996; 192:337—342.
10. Priestley G.C., Gawkrödger D.J., Seth J. et al. Growth hormone levels in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1984; 276: 3: 147—150.