

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 615.357:577.175.322].03:616-053.6

В. А. Петеркова, О. В. Фофанова, Е. В. Нагаева

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РАСТВОРИМОЙ ФОРМЫ РЕКОМБИНАНТНОГО ГОРМОНА РОСТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ НИЗКОРОСЛОСТИ У ДЕТЕЙ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ<sup>1</sup>

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Целью работы явилось изучение эффективности и безопасности применения рекомбинантного гормона роста (рГР) "Нордитропин-Симплекс" ("Ново Нордиск", Дания) в течение 12 мес у детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) и выраженной низкорослостью в постнатальном периоде. Группа обследованных включала в себя 15 детей с ЗВУР препубертатного возраста с исключенным дефицитом гормона роста. Критериями оценки являлись показатели роста (абсолютного и SDS), скорости роста (абсолютной и SDS), динамика костного созревания, показатели гормонального и биохимического статусов. Лечение включало в себя подкожные ежедневные инъекции рГР "Нордитропин-Симплекс" ("Ново Нордиск", Дания) в дозе 0,067 мг/кг в вечернее время. Контрольные обследования проводили каждые 3 мес. В среднем по группе SDS длины тела при рождении составил  $3,61 \pm 1,15$ , SDS массы тела  $-3,65 \pm 0,71$ . На момент начала лечения средний хронологический возраст составлял  $5,46 \pm 1,65$  года, костный возраст отставал от хронологического в среднем на  $1,42 \pm 0,70$  года, SDS роста составлял  $3,24 \pm 0,81$ , SDS скорости роста  $-1,24 \pm 1,10$ . Через 12 мес лечения рГР SDS скорости роста увеличилась до  $4,98 \pm 2,65$  ( $p < 0,0005$ ),  $\Delta$  SDS роста для хронологического возраста составила в среднем  $1,02 \pm 0,39$  с динамикой от  $-3,24 \pm 0,81$  до  $-2,22 \pm 0,78$  ( $p < 0,0005$ ). Костный возраст за 12 мес лечения прогрессировал в среднем на  $0,91 \pm 0,42$  года. Терапию рГР в дозе, в 2 раза превышающей заместительную, больные переносили хорошо, серьезных побочных эффектов не выявлено. Терапия рГР "Нордитропин-Симплекс" у детей с ЗВУР с выраженной постнатальной задержкой роста в дозе 0,067 мг/кг/сут в течение 12 мес способна индуцировать ускорение темпов роста без выраженных побочных эффектов. Для анализа влияния терапии рГР на конечный рост, метаболические эффекты, а также оценки ее безопасности при многолетнем применении необходимо проведение длительных многоцентровых исследований.

**Ключевые слова:** гормон роста, низкорослость, задержка внутриутробного развития, гормонотерапия.

The study was undertaken to investigate the effectiveness and safety of 12-week use of the recombinant growth hormone (rGH) Norditropin-Simplex (NovoNordisk, Denmark) in children with retarded intrauterine development (RIUD) and significant postnatal shortness. A group of examinees comprised 15 prepubescent children with RIUD without hormone growth hormone deficiency. The evaluation criteria were growth (absolute and SDS), the rate of growth (absolute and SDS), and the time course of changes in bone maturation, hormonal and biochemical parameters. Treatment included subcutaneous daily injections of Norditropin-Simplex, 0.067 mg/kg, at night. Control examinations were made every 3 months. Intragroup birth height SDS averaged  $3.61 \pm 1.15$ ; body mass SDS was  $3.65 \pm 0.71$ . Before treatment, the mean chronological age was  $5.46 \pm 1.65$  years; the bone age averaged  $1.42 \pm 0.70$  years less than the chronological one; growth SDS was  $3.24 \pm 0.81$ ; and growth rate SDS was  $-1.24 \pm 1.10$ . After 12-month rGH treatment, growth rate SDS increased up to  $4.98 \pm 2.65$  ( $p < 0.0005$ ), growth  $\Delta$  SDS for chronological age averaged  $1.02 \pm 0.39$  with variations from  $-3.24 \pm 0.81$  to  $-2.22 \pm 0.78$  ( $p < 0.0005$ ). During 12-month therapy, bone age increase by, on the average,  $0.91 \pm 0.42$  years. Two-fold dose rGH therapy, as compared with replacement therapy, was well tolerated and produced no serious side effects. It is concluded that 12-month therapy with Norditropin-Simplex in a dose of 0.067 mg/kg/day in children with RIUD and significant postnatal growth retardation can induce acceleration of growth rates without causing a significant adverse reactions. Long-term multicenter centers are required to analyze the impact of rGH therapy on final growth, metabolic effects and to evaluate the safety of its long-term use.

**Key words:** growth hormone, shortness, intrauterine development retardation, hormone therapy.

Около 5% новорожденных рождаются с низкой массой тела и/или длиной тела (менее 2 SDS) относительно своего гестационного возраста. Такое состояние принято обозначать термином "задержка внутриутробного развития (ЗВУР)". Дети, рожденные с ЗВУР, представляют собой особую группу новорожденных и могут быть как доношенными, так и недоношенными. Хотя фетальные, плацентарные, материнские факторы и факторы окружающей среды признаны основными детерминантами, влияющими на рост плода, часто этиология ЗВУР остается не вполне ясной. Показано, что при ЗВУР, ассоциированной с задержкой роста в постнатальном периоде, могут наблюдаться нарушения в системе гормон роста—инсулиноподобный фактор I (ГР—ИРФ-I): до 60% низкорослых детей с ЗВУР имеют патологическую секрецию ГР и/или

сниженные уровни инсулиноподобных ростовых факторов [1, 2, 18].

У большинства детей, родившихся с ЗВУР, в первые 6—24 мес жизни отмечается период бурного роста, быстрого увеличения ростовесовых показателей. В литературе данный феномен получил название "ранний скачок роста". Ростовой скачок позволяет детям вернуться на свою генетическую траекторию после периода внутриутробной задержки роста.

Тем не менее примерно 15—20% детей с ЗВУР сохраняют низкие темпы роста и в постнатальном периоде. В результате неадекватного ростового скачка (его выраженности и/или длительности) у таких детей уже к 2-летнему возрасту отмечаются низкие темпы роста [4, 14, 25] и как следствие отставание в росте [5, 8, 9, 19]. Данный дефицит роста наблюдается на протяжении всего детства и подросткового периода, что в конечном итоге приводит к низкорослости во взрослом состоянии [11, 15—17, 23].

Основной целью назначения препаратов ГР при низкорослости у детей является увеличение линейного роста. Появление рекомбинантных препара-

<sup>1</sup> Коллектив авторов благодарит фирму "Ново Нордиск" за предоставление рекомбинантного гормона роста "Нордитропин-Симплекс" для лечения низкорослых детей с задержкой внутриутробного развития.

тов ГР человека (рГР), промышленные объемы его производства, сделали ГР более доступным, а границы применения — более широкими. На сегодняшний день в мире накапливается опыт применения рГР у низкорослых детей с ЗВУР, изучаются вопросы эффективности и безопасности данной терапии.

В настоящей работе представлены результаты длительного (12 мес) лечения растворимой формой рГР "Нордитропин-Симплекс" ("Ново Нордиск", Дания) у детей с ЗВУР и выраженной постнатальной задержкой роста, показаны ее эффективность и безопасность.

## Материалы и методы

В исследование был включен 21 ребенок, из них 15 закончили 12-месячный курс лечения ГР, 5 продолжают лечение, у 1 ребенка терапия была прекращена в связи с присоединением острого гломерулонефрита, нефротической формы.

Данная статья представляет собой анализ лечения 15 детей (7 мальчиков и 8 девочек) с ЗВУР и выраженной постнатальной задержкой роста, получавших терапию рГР "Нордитропин-Симплекс" в течение 12 мес. Группу составляли 10 детей с синдромальным генезом ЗВУР (синдром Сильвера—Рассела) и 5 детей с ЗВУР, не обусловленной генетической патологией, из них 3 из многоплодной беременности.

Критерии включения в исследование были следующими: 1) рост при рождении < -2 SDS для гестационного возраста и пола при сроке гестации 37 нед; 2) рост при включении в исследование < -2 SDS для хронологического возраста и пола; 3) скорость роста (HV) до лечения (год, предшествующий исследованию) < +0,5 HV SDS для хронологического возраста и пола; 4) хронологический возраст на момент начала исследования 3—8 лет; 5) костный возраст на момент начала исследования < 7 лет; 6) I стадия пубертата по Таннеру; 7) пик ГР при стимуляции (клофелин) > 10,0 нг/мл; 8) информированное согласие, подписанное родителями. Пациентов не включали в исследование согласно следующим критериям: 1) эндокринные или сопутствующие тяжелые хронические заболевания; 2) скелетные аномалии; 3) хромосомная патология (кро-

ме синдрома Сильвера—Рассела); 4) выраженная задержка психомоторного развития; 5) лечение ГР и/или анаболическими стероидами в анамнезе; 6) химиотерапия и облучение в анамнезе.

Рост измеряли с помощью механического ростомера (Harpender stadiometer, Holtain Ltd, UK) с точностью до 0,1 см. Коэффициент стандартного отклонения SDS (Standard Deviation Score) рассчитывали по формуле

$$SDS = X - X'/SD,$$

где X — рост ребенка; X' — средний рост для данного хронологического возраста и пола; SD — стандартное отклонение для данного хронологического возраста и пола по стандартам J. Tanner и R. Whitehouse [23]. Оценку внутриутробного развития проводили согласно гестационному возрасту по стандартам A. Niklasson и соавт. [17]. Костный возраст оценивали по методу W. Greulich и S. Pyle [11]. Стадию пубертата определяли по методу W. Marshall и J. Tanner [15, 16].

Лечение включало в себя подкожные ежедневные инъекции растворимого рГР "Нордитропин-Симплекс" ("Ново Нордиск", Дания) в дозе 0,067 мг/кг (0,2 Ед/кг) в вечернее время. Препарат вводили шприц-ручкой "НордиПен5" в графической линии дизайна. Для подкожных инъекций использовали одноразовые иглы "НордиФайн" 30G. Контрольные обследования проводили каждые 3 мес. До начала исследования родителями каждого ребенка было подписано письменное информированное согласие.

Статистический анализ осуществляли с использованием пакета статистических программ "Statistica". Данные приведены в виде  $M \pm SD$ , где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение.

## Результаты

**Рост и костный возраст.** Все дети характеризовались выраженным дефицитом как длины тела ( $-3,61 \pm 1,15$ ), так и массы ( $-3,65 \pm 0,71$ ) при рождении при сроке гестации в среднем  $37,93 \pm 1,21$  нед, целевой рост составлял  $-0,23 \pm 0,68$  см. Основные антропометрические характеристики пациентов представлены в табл. 1. На момент начала ис-

Таблица 1

Ауксологические характеристики детей с ЗВУР до и на фоне лечения рГР "Нордитропин-Симплекс"

| Показатель             | До лечения       | Продолжительность лечения, мес |                    |                    |                    |
|------------------------|------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                        |                  | 3                              | 6                  | 9                  | 12                 |
| ХВ, годы               | $5,46 \pm 1,65$  | —                              | —                  | —                  | $6,46 \pm 1,92$    |
| КВ, годы               | $4,41 \pm 1,79$  | —                              | —                  | —                  | $5,39 \pm 2,22$    |
| КВ/ХВ                  | $0,74 \pm 0,13$  | —                              | —                  | —                  | $0,73 \pm 0,17$    |
| SDS роста              | $-3,24 \pm 0,81$ | $-2,94 \pm 0,81^*$             | $-2,71 \pm 0,78^*$ | $-2,42 \pm 0,74^*$ | $-2,22 \pm 0,78^*$ |
| <i>p</i>               |                  | < 0,0005                       | < 0,0005           | < 0,0005           | < 0,0005           |
| SDS скорости роста     | $-1,24 \pm 1,10$ | —                              | —                  | —                  | $4,98 \pm 2,65^*$  |
| <i>p</i>               |                  |                                |                    |                    | < 0,0005           |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | $12,66 \pm 0,95$ | $12,71 \pm 0,89$               | $12,79 \pm 1,12$   | $12,93 \pm 1,23$   | $12,97 \pm 1,22$   |

Примечание. ХВ — хронологический возраст; КВ — костный возраст. Здесь и в табл. 2: \* — достоверность различий с исходными значениями.



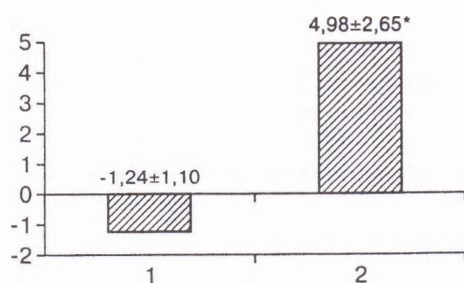


Рис. 1. Динамика SDS скорости роста у детей с ЗВУР на фоне терапии рГР "Нордитропин-Симплекс".

По оси ординат — SDS скорости роста; по оси абсцисс: 1 — до лечения; 2 — через 12 мес лечения рГР.

следования дети имели выраженную задержку роста (SDS роста в среднем  $-3,24 \pm 0,81$ ) и низкую скорость роста (SDS скорости роста в среднем  $-1,24 \pm 1,10$ ).

В течение 12 мес терапии рГР "Нордитропин-Симплекс" было отмечено значительное достоверное увеличение скорости роста (SDS скорости роста  $4,98 \pm 2,65$ ) по сравнению с ее исходным уровнем (рис. 1). Максимальное ускорение темпов роста наблюдалось в первые 3 мес терапии рГР (в среднем  $3,0 \pm 0,79$  см; рис. 2). В дальнейшем отмечалось некоторое снижение показателей абсолютной прибавки роста, которое, однако, не было статистически значимым ( $p > 0,05$ ). Увеличение скорости роста способствовало увеличению абсолютных показателей роста и соответственно уменьшению отрицательных значений SDS роста в среднем на  $1,02 \pm 0,39$  ( $\Delta$ SDS) с динамикой от  $-3,24 \pm 0,81$  исходно до  $-2,22 \pm 0,78$  через 12 мес терапии ( $p < 0,0005$ ) (рис. 3). К концу наблюдаемого периода 30% детей изучаемой когорты достигли нормальных показателей роста согласно хронологическому возрасту и полу.

На момент начала терапии рГР костный возраст отставал от хронологического в среднем на  $1,42 \pm 0,70$  года и составлял  $5,46 \pm 1,65$  года, коэффициент костный возраст/хронологический возраст составлял  $0,74 \pm 0,13$  (см. табл. 1). Через 12 мес терапии рГР костный возраст увеличился в среднем на 0,98 года, а коэффициент костный возраст/хронологический возраст составил  $0,73 \pm 0,17$ .

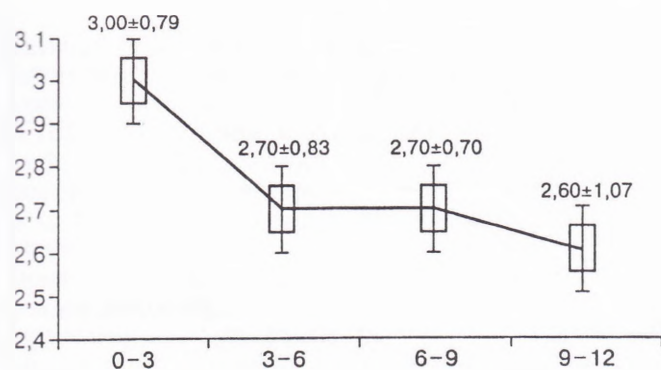


Рис. 2. Динамика абсолютной прибавки роста по триместрам лечения рГР "Нордитропин-Симплекс" у детей с ЗВУР.

По оси ординат — абсолютная прибавка роста (в см); по осям абсцисс здесь и на рис. 3 — месяцы лечения.

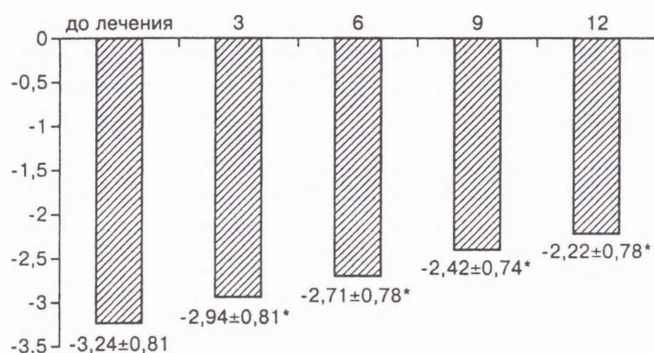


Рис. 3. Динамика SDS роста у детей с ЗВУР на фоне терапии "Нордитропин-Симплекс".

По оси ординат — SDS роста, звездочка —  $p < 0,0005$ .

**Пубертат.** К концу 1-го года лечения рГР все дети оставались в допубертатном периоде (I стадия пубертата по Таннеру).

**Индекс массы тела (ИМТ)**

Статистически значимых изменений ИМТ на протяжении 12 мес лечения рГР не отмечено (см. табл. 1).

**Лабораторные показатели.** На фоне терапии рГР не выявлено значимых изменений гематологических показателей, липидного профиля, а также тиреоидного статуса. У 1 ребенка после 6 мес лечения развился субклинический гипотиреоз (ТТГ 10,1 мЕд/л, свТ<sub>4</sub> 15,7 пмоль/л) аутоиммунного генеза, однако повышенный уровень аутоантител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе, а также характерные изменения ультразвуковой картины щитовидной железы наблюдались еще до начала терапии рГР.

Через 6 и 9 мес терапии рГР было отмечено статистически значимое увеличение среднего показателя Hb A<sub>1c</sub> ( $p = 0,03$ ) в пределах нормальных значений (табл. 2). Изменений показателей гликемии натощак и уровней инсулина в сыворотке крови не выявлено.

**Побочные эффекты.** Побочные эффекты тщательно отслеживали при проведении регулярных обследований во время каждого визита.

Серьезных побочных эффектов в процессе 12-месячного лечения рГР "Нордитропин-Симплекс" не отмечено.

У 1 ребенка через 6 мес терапии был зафиксирован повышенный уровень Hb A<sub>1c</sub> (6,9%; норма  $< 6,4\%$ ). При этом значения гликемии натощак, а также результаты проведенного стандартного орального глюкозотолерантного теста были в пределах нормы. К следующему визиту (через 3 мес) уровень Hb A<sub>1c</sub> нормализовался (6,1%).

У 1 ребенка на фоне проводимой терапии развился субклинический гипотиреоз аутоиммунного характера, хотя явления хронического аутоиммунного тиреоидита (стадия эутиреоза) были выявлены на стадии обследования до начала терапии рГР.

Терапия ГР у детей с ЗВУР была расценена как хорошо переносимая. Ни у одного ребенка лечение рГР не было прекращено досрочно по каким-либо медицинским показаниям либо по желанию родителей.

Таблица 2

## Показатели углеводного обмена и тиреоидного статуса у детей с ЗВУР

| Показатель                 | До лечения   | Продолжительность лечения, мес |              |              |              |
|----------------------------|--------------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|
|                            |              | 3                              | 6            | 9            | 12           |
| Гликемия натощак, ммоль/л  | 4,28 ± 0,91  | 4,61 ± 0,56                    | 4,44 ± 0,57  | 4,67 ± 0,60  | 4,30 ± 0,64  |
| Hb A <sub>1c</sub> , %     | 5,54 ± 1,40  | 5,77 ± 0,370                   | 5,83 ± 0,78* | 5,85 ± 0,40* | 5,73 ± 0,36  |
| p                          |              |                                | 0,03         | 0,03         |              |
| Инсулин, мкЕд/мл           | 5,47 ± 5,37  | 7,33 ± 7,98                    | 9,28 ± 7,07  | 8,25 ± 6,17  | 5,75 ± 2,68  |
| ТТГ, мЕд/л                 | 2,75 ± 1,04  | —                              | 3,03 ± 2,27  | —            | 2,98 ± 0,67  |
| СвТ <sub>4</sub> , пмоль/л | 15,05 ± 2,86 | —                              | 15,07 ± 2,65 | —            | 14,23 ± 2,14 |

## Обсуждение

В настоящее время основными показаниями к терапии ГР в России являются соматотропная недостаточность и низкорослость при синдроме Шерешевского—Тернера. Помимо этих нозологий, за рубежом одобренными Комиссией по пищевым продуктам и лекарственным препаратам США (FDA) показаниями к лечению ГР у детей являются также низкорослость при хронической почечной недостаточности до трансплантации почки, ЗВУР, синдром Прадера—Вилли. Ретроспективный анализ свидетельствует о том, что среди низкорослых взрослых 20—25% имели ЗВУР [10, 13]. Таким образом, низкорослые дети вследствие ЗВУР представляют большую потенциальную когорту для изучения влияния препаратов ГР на скорость роста и показатели конечного роста.

При наличии ЗВУР спонтанный ростовой скачок развивается, как правило, в первые 2 года жизни ребенка, тогда как после 2-летнего возраста это происходит крайне редко [4]. В связи с этим начинать терапию рГР у детей младше 2 лет считается преждевременным. С целью исключения вероятности развития раннего спонтанного ускорения роста в данном исследовании приняли участие дети, хронологический возраст которых на момент начала терапии превышал 3 года. Прибавка в росте, наблюдаемая у обследованных нами детей с ЗВУР на фоне терапии рГР, была аналогична темпам роста, отмеченным на фоне терапии рГР у детей с низкорослостью вследствие неадекватной секреции ГР [5].

Скорость роста через 12 мес терапии рГР "Нордитропин-Симплекс" в дозе 0,067 мг/кг/сут у детей с ЗВУР увеличилась в среднем в 5 раз, при этом прибавка SDS роста ( $\Delta$ SDS) составила  $1,02 \pm 0,39$ .

Ростстимулирующий эффект рГР у обследованных детей с ЗВУР, полученный нами, был аналогичен показателям других исследований, в которых применяли подобные дозы рГР [3, 12, 20, 27]. В настоящем исследовании исходно дети имели небольшой хронологический возраст (в среднем 5,5 лет), выраженное отставание роста (SDS -3,24) и низкую скорость роста (SDS -1,24). Вероятно, клинический статус пациентов на момент включения в исследование в сочетании с достаточно высокой дозой рГР (0,067 мг/кг/сут) могут объяснить высокий ростстимулирующий эффект рГР "Нордитропин-Симплекс", полученный в данном исследовании.

В течение изучаемого периода лечения рГР нами не было отмечено значительного прогрессиро-

вания костного возраста. Степень отставания костного возраста от хронологического через 12 мес терапии рГР оставалась прежней. Тем не менее в некоторых работах при более длительном применении ГР (3—4 года) было отмечено ускорение костного созревания. Так, J. Job и соавт. показали увеличение костного возраста на 3,8 года за 3 года лечения ГР [12], но даже несмотря на это, в работе был достигнут прогнозируемый конечный рост, а у некоторых детей он был даже улучшен. С другой стороны, в ряде исследований данной категории детей было показано спонтанное ускорение костного созревания в периоде позднего детства, даже без проведения терапии ГР [7, 22]. Тот факт, что мы не получили ускорения костного созревания, по-видимому, может быть объяснен двумя причинами: относительно непродолжительным периодом терапии, а также малым хронологическим возрастом детей, принявших участие в исследовании.

Поскольку дети, не имеющие дефицита ГР, получали достаточно высокие дозы ГР (в 2 раза превышающие физиологические), существовал потенциальный риск развития резистентности к инсулину и гипергликемии на фоне терапии. Тем не менее в течение всего периода лечения эти эффекты обнаружены не были. Единичный эпизод повышения уровня Hb A<sub>1c</sub> был непостоянным, и его уровень нормализовался самостоятельно через 3 мес. Наши данные согласуются с результатами предыдущих исследований, в которых сообщалось либо о нормальной толерантности к глюкозе, либо о повышении средних уровней инсулина, глюкозы и Hb A<sub>1c</sub> на фоне проводимой терапии рГР, однако после ее прекращения данные показатели возвращались к норме [21—27].

Целью данной статьи не является представление расширенного анализа метаболических эффектов терапии рГР при ЗВУР. Согласно данным литературы, ИМТ, как маркер ожирения у детей с ЗВУР изначально значительно ниже, чем у детей с дефицитом соматотропного гормона [5]. Увеличение массы тела у детей как с дефицитом ГР, так и с ЗВУР на фоне терапии ГР преимущественно происходит за счет увеличения костной и мышечной масс и в меньшей степени за счет жировой ткани. В нашей работе тем не менее не было получено значимого увеличения ИМТ, хотя тенденция к таковой была отмечена.

Результаты нашей работы показывают, что у детей с ЗВУР и значительным отставанием роста в постнатальном периоде терапия рГР "Нордитро-



"Нордитропин-Симплекс" в дозе 0,067 мг/кг/сут в течение 12 мес является эффективной и безопасной. Тем не менее, для анализа влияния терапии рГР на конечный рост, метаболические эффекты, а также оценки ее безопасности при многолетнем применении необходимо проведение длительных многоцентровых исследований.

## Выводы

Терапия растворимым препаратом рГР человека "Нордитропин-Симплекс" в дозе 0,067 мг/кг/сут в течение 12 мес дает выраженный ростстимулирующий эффект у детей с ЗВУР и выраженной задержкой постнатального роста.

2. Лечение низкорослости, обусловленной ЗВУР, рГР "Нордитропин-Симплекс" в дозе 0,067 мг/кг/сут характеризуется хорошей переносимостью даже у детей младшего возраста и отсутствием серьезных побочных эффектов.

3. Применение рГР в течение 12 мес в дозе 0,067 мг/кг/сут у детей с ЗВУР не вызывает значительного ускорения костного созревания.

4. Применение рГР у детей с отставанием роста вследствие ЗВУР безопасно при условии тщательного регулярного наблюдения педиатром-эндокринологом.

## ЛИТЕРАТУРА

- Демин В. Ф., Винницкий Л. И., Ширяева Т. Ю. и др. // Педиатрия. — 1993. — № 3. — С. 19–20.
- Логачев М. Ф., Ширяева Т. Ю. // Пробл. эндокринологии. — 1992. — № 4. — С. 10–11.
- Albanese A., Stanhope R. // Horm. Res. — 1993. — Vol. 39. — P. 8–12.
- Albertson-Wikland K., Wennergren G., Wennergren M. et al. // Acta Paediatr. Scand. — 1993. — Vol. 82. — P. 438–443.
- Blethen S. L., Compton P., Lippe B. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 76. — P. 574–579.

- Boguszewski M., Jansson C., Rosberg S., Albertsson-Wikland K. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 3902–3908.
- Davies P. S. W., Valley R., Preece M. A. // Arch. Dis. Childh. — 1988. — Vol. 63. — P. 130–135.
- Fancourt R., Campbell S., Harvey D., Normal A. P. // Br. Med. J. — 1976. — Vol. 1. — P. 1435–1437.
- Firzhardinge P. M., Inwood S. // Acta Paediatr. Scand. — 1989. — Suppl. 349. — P. 27–33.
- Fjellestad-Paulsen A., Czernichow P., Brauner R. et al. // Acta Paediatr. Scand. — 1998. — Vol. 87. — P. 511–517.
- Greulich W. W., Pyle S. I. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. — 2-nd Ed. — Stanford, 1959.
- Job J. C., Chaussain J. L., Job B. et al. // Pediatr. Res. — 1996. — Vol. 39. — P. 354–359.
- Karlberg J., Albertsson-Wikland K. // Pediatr. Res. — 1995. — Vol. 38. — P. 733–739.
- Leger J., Limoni C., Czernichow P. // Early Hum. Dev. — 1997. — Vol. 48. — P. 211–223.
- Marshall W. A., Tanner J. M. // Arch. Dis. Childh. — 1969. — Vol. 44. — P. 291–303.
- Marshall W. A., Tanner J. M. // Arch. Dis. Childh. — 1970. — Vol. 45. — P. 13–23.
- Niklasson A., Ericson A., Fryer G. et al. // Acta Paediatr. Scand. — 1991. — Vol. 80. — P. 756–762.
- Omar A., Pinchas C. // Horm. Res. — 2003. — Vol. 60. — Suppl. 3. — P. 115–123.
- Ounsted M., Moar V., Scott A. // Early Hum. Dev. — 1982. — Vol. 7. — P. 29–39.
- Rosilio M., Carel J. C., Blazy D., Chaussain J. L. // Horm. Res. — 1997. — Vol. 48. — Suppl. — P. 23–28.
- Sas T., Mulder P., Aanstoot H. J. // Clin. Endocrinol. — 2001. — Vol. 54. — P. 243–251.
- Tanner J. M., Lejarriaga H., Cameron N. // Pediatr. Res. — 1975. — Vol. 9. — P. 611–623.
- Tanner J. M., Whitehouse R. // Arch. Dis. Childh. — 1976. — Vol. 51. — P. 170–179.
- Tenovuo A., Kero P., Piekkala P. et al. // Acta Paediatr. Scand. — 1987. — Vol. 76. — P. 636–646.
- Thizon de Gaulle I., Leger J., Czernichow P. // Journees Parisiennes de Pediatrie. — Paris, 1992. — P. 63–70.
- Van Pareren Y., Sas T., Hokken-Koelega A. // Pediatr. Res. — 2001. — Vol. 49. — Suppl. 6. — P. 74A.
- De Zegher F., Albertsson-Wikland K., Wilton P. et al. // Acta Paediatr. Scand. — 1996. — Suppl. 417. — P. 27–31.

Поступила 17.01.05

## ♦ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© М. И. БАЛАБОЛКИН, 2005

УДК 616.441-003.822-008.921-008.64

М. И. Балаболкин

## РЕШЕННЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭНДЕМИЧЕСКОГО ЗОБА И ЙОДДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ (ЛЕКЦИЯ)

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН И. И. Дедов) РАМН, Москва

В 2003 г. отечественная эндокринология отметила 100-летие со дня рождения О. В. Николаева — одного из основоположников научно обоснованной системы организационных мероприятий по борьбе с эндемическим зобом в нашей стране. Борьба с эндемическим зобом в СССР благодаря активной позиции проф. О. В. Николаева была поставлена на уровень задач государственного значения.

В 1961 г. в монографии, посвященной заболеваниям щитовидной железы, О. В. Николаев отме-

чал, что "эндемическим зобом называется заболевание организма, сопровождающееся увеличением щитовидной железы и встречающееся только в определенных географических границах или так называемых биогеохимических провинциях, характеризующихся йодной недостаточностью в природе. Это заболевание поражает более или менее значительные массы населения и имеет свои особые закономерности развития, отличающие его от других сопровождающихся увеличением щитовидной же-