

70. Takebayashi K., Matsumoto S., Aso Y., Inukai T. // J. Diabetes Complications. — 2006. — Vol. 20, N 2. — P. 98–104.
71. Tamaoki J., Kadoya J., Takizawa H. // Am. J. Med. — 2004. — Vol. 117. — Suppl. 9. — P. A5S–A11S.
72. Tashiro K., Koyanagi I., Saitoh A. et al. // J. Clin. Lab. Anal. — 2002. — Vol. 16, N 1. — P. 1–4.
73. Tone A., Shikata K., Sasaki M. et al. // Diabetologia. — 2005. — Vol. 48, N 11. — P. 2402–2411.
74. Usui H., Shikata K., Matsuda M. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2003. — Vol. 18. — P. 265–272.
75. Uimura R., Fujihara C. K., Mattar A. L. et al. // Kidney Int. — 2003. — Vol. 63, N 1. — P. 209–216.
76. Viedt C., Dechend R., Fei J. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2002. — Vol. 13, N 6. — P. 1534–1547.
77. Wada T., Furuichi K., Sakai N. et al. // Kidney Int. — 2000. — Vol. 58, N 4. — P. 1492–1499.
78. Wang S. N., LaPage J., Hirschberg R. // Kidney Int. — 2000. — Vol. 57, N 3. — P. 1002–1014.
79. Weissgarten J., Berman S., Efrati S. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2006. Vol. 21, N 5. — P. 1198–1204.
80. Wu J. T., Kral J. G. // J. Surg. Res. — 2005. — Vol. 123, N 1. — P. 158–169.
81. Yamashita T., Shikata K., Matsuda M. et al. // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2002. — Vol. 57, N 3. — P. 149–161.
82. Young B. A., Johnson R. J., Alpers C. E. et al. // Kidney Int. — 1995. — Vol. 47, N 3. — P. 935–944.

Поступила 04.07.06

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 615.357:577.175.3221.03:616-056.232-053.21.036.8

И. И. Дедов, Т. Ю. Ширяева, О. В. Фофанова, О. Б. Безлепкина, Е. В. Нагаева,
А. В. Мишарин, В. А. Петеркова

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА РАСТАН® У ДЕТЕЙ С ДЕФИЦИТОМ ГОРМОНА РОСТА И СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСКОГО—ТЕРНЕРА

Институт детской эндокринологии ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Оценивались эффективность и безопасность применения нового отечественного препарата Растан® (рекомбинантный гормон роста человека) у детей с дефицитом гормона роста (ДГР) и синдромом Шерешевского—Тернера (СШТ). Проведено открытое клиническое исследование, в котором приняли участие 35 детей с ДГР и СШТ. Основными критериями эффективности являлись динамика роста и расчетная годовая скорость роста; также оценивались динамика SDS роста и уровни ИРФ-1 и ИРФСБ-3. Растан® вводили в течение 6 мес ежедневно подкожно, доза препарата составила 0,033 мг на 1 кг массы тела в день у детей с ДГР и 0,05 мг на 1 кг у детей с СШТ.

Все пациенты завершили исследование. Рост пациентов достоверно увеличился в ходе исследования, как среди всех пациентов ($p < 0,0001$), так и в группах пациентов с ДГР ($p < 0,0001$) и СШТ ($p < 0,0001$). SDS роста статистически достоверно увеличился в ходе исследования, как среди всех пациентов ($p < 0,0001$), так и в группах пациентов с ДГР ($p < 0,0001$) и СШТ ($p < 0,0001$). Средняя расчетная скорость роста за 6 мес лечения составила $12,4 \pm 3,76$ см в год. На фоне проводимой терапии отмечено 2–3-кратное повышение исходно низких уровней ИРФ-1 и ИРФСБ-3.

Отмеченные нежелательные явления были незначительно выражены и не требовали отмены препарата.

Препарат Растан® продемонстрировал хорошую эффективность и безопасность при его применении у детей с ДГР и СШТ.

Ключевые слова: гормон роста, Растан®, дефицит гормона роста, синдром Шерешевского—Тернера.

The effectiveness and safety of the new Russian drug Rastan® (recombinant human growth hormone) were evaluated in children with growth hormone deficiency (GHD) and Turner's syndrome (TS).

An open-labeled clinical study of the drug was performed in 35 children with GHD or TS. The main efficacy criteria were growth changes and yearly calculated height velocity; the secondary criteria were changes in height SDS and IGF-1 and IGFBP-3 levels. Rastan® was subcutaneously injected daily for 6 months; the dose of the drug being 0.033 mg/kg in GHD and 0.05 mg/day in TS. All enrolled 35 patients completed the study. During the study, the patients' growth significantly increased in all the patients ($P < 0.0001$), in those with GHD ($P < 0.0001$) and TS ($P < 0.0001$). Height SDS statistically significantly increased in all the patients ($P < 0.0001$) and in the GHD ($P < 0.0001$) and TS ($P < 0.0001$) groups. Over 6 months of therapy, the average estimated height velocity was 12.4 ± 3.76 cm/year. There were 2–3-fold increases in lower baseline IGF-1 and IGFBP levels.

The adverse reactions were mild and required no drug discontinuation.

Rastan® was effective and well tolerated in patients with GHD or TS.

Key words: growth hormone, Rastan, growth hormone deficiency, Turner's syndrome.

Хорошо известно, что многие эндокринные, соматические, генетические и хромосомные заболевания сопровождаются задержкой роста [1]. При этом наиболее выраженные клинические проявления и тяжелый прогноз болезни имеют пациенты с дефицитом гормона роста (ДГР), составляющие не более 8–9% от общего количества низкорослых детей [3, 21]. Из хромосомных заболеваний, достаточно часто связанных с задержкой роста, распро-

страненность только синдрома Шерешевского—Тернера (СШТ), по данным разных авторов, составляет от 1:2000 до 1:5000 новорожденных девочек, что в 2–3 раза превышает распространенность ДГР. При классическом варианте СШТ (кариотип 45 X0) рост больных обычно не превышает 142–145 см, при мозаицизме (45 X0/46 XX) они могут быть несколько выше. Нередко именно низкий рост ставится причиной обращения к специалисту;

у 20—30% девочек, обратившихся за помощью по поводу задержки роста, диагностируется СШТ, чаще — мозаичный вариант [18].

Низкий рост у детей и взрослых является причиной серьезной социальной и трудовой дезадаптации пациентов. Долгое время такие больные были абсолютно бесперспективны в плане лечения [13]. В настоящее время дети с ДГР и СШТ на фоне гормональной терапии рекомбинантным соматотропином хорошо растут и при длительном лечении могут достичь вполне удовлетворительных параметров физического развития [4—6].

На сегодняшний день физиологические эффекты гормона роста (ГР) хорошо изучены. Основной терапевтический эффект при применении препаратов ГР проявляется в их способности увеличивать линейный рост (соматический и скелетный) и скорость роста. В то же время ГР — активный гормон, который прямо или опосредованно влияет практически на все виды обмена. Соматотропин оказывает мощный анаболический эффект, стимулирует синтез белка во всех клетках, увеличивает мышечную массу и физическую силу, что позволяет использовать его при тяжелых истощающих заболеваниях, прежде всего при СПИДе [9, 19, 22]. ГР также стимулирует липолиз, мобилизацию жирных кислот из жировой ткани, уменьшает ее объем и улучшает структуру тела. Влияние на углеводный обмен проявляется в виде подавления высвобождения инсулина и активной утилизации жиров для энергетических целей, что, однако, может приводить к гипергликемии. Немаловажным является его воздействие на минеральный обмен: ГР увеличивает абсорбцию кальция, что приводит к нормализации минерального состава и плотности костей. Задержка натрия при применении препаратов ГР может приводить к отекам и артериальной гипертензии. Помимо влияния на обмен веществ ГР также увеличивает число и размер мышечных клеток, гепатоцитов, клеток вилочковой, щитовидной желез, надпочечников и половых желез.

Первые препараты ГР выделяли из гипофиза и начали применять с 1958 г. Несмотря на очевидные успехи в лечении ДГР, у этих лекарств отмечен ряд существенных недостатков, как в плане достаточно лимитированного производства, так и в отношении безопасности их применения [14]. Появление на фармацевтическом рынке в 1985 г. рекомбинантных препаратов ГР, безусловно, открыло новые возможности в лечении детей с низкорослостью различного генеза. В настоящее время они широко используются у детей с задержкой внутриутробного развития, не получавших лечения и имеющих отставание конечного роста [8]; при других вариантах синдромальной низкорослости, в том числе синдромах Прадера—Вилли [17] и Сильвера—Рассела; для улучшения ростового прогноза у детей с преждевременным половым созреванием [15]. Также эффективно использование ГР при задержке роста, обусловленной тяжелой соматической патологией, а именно хронической почечной недостаточностью [16], муковисцидозом, системными заболеваниями, требующими длительной терапии глюкокортикоидами. Перспективным считается использование препаратов ГР и в трансплантологии [10]. Рас-

ширяется спектр показаний к назначению препаратов ГР у взрослых, в первую очередь страдающих ДГР, которым требуется пожизненная заместительная терапия ГР в метаболической дозе [2, 7].

Рекомбинантные технологии заключаются в переносе единиц наследственности (генов) из одного организма в другой методами генной инженерии (технология рекомбинантных ДНК). Целью такого переноса является создание нового продукта или получение уже известного в промышленных масштабах. Безусловно, рекомбинантные технологии достаточно сложные и дорогие, и только немногие фармацевтические компании могут наладить производство рекомбинантных препаратов. До недавнего времени на российском фармацевтическом рынке были представлены только импортные лекарства.

В 2006 г. зарегистрирован отечественный рекомбинантный ГР — Растан®. Штамм и технология получения соматотропина разработаны специалистами Института биоорганической химии им. акад. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова под руководством акад. РАН А. И. Мирошникова. Растан® представляет собой рекомбинантный ГР человека (одноцепочечный полипептид, состоящий из 191 аминокислотного остатка), продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21 (DE3)/pES1-6. Его выпускает российская фармацевтическая компания "Фармстандарт" на заводе "Фармстандарт-УфаВИТА". Растан® прошел доклинические исследования по острой и субхронической токсичности и доклинической эффективности. В 2005—2006 гг. в Институте детской эндокринологии ЭНЦ РАМН было проведено исследование эффективности и безопасности этого препарата у детей с ДГР и СШТ.

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности применения препарата Растан® в лекарственной форме: лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения по 4 МЕ (1,33 мг) во флаконах в комплекте с растворителем (0,3% раствором метакрезола) у детей с ДГФ и СШТ.

Материалы и методы

Проведено открытое несравнительное исследование на одной группе пациентов, в котором приняли участие 35 больных с соматотропной недостаточностью и СШТ — 17 (48,57%) и 18 (51,43%) соответственно. Среди них 24 девочки (6 с ДГР, 18 с СШТ) и 11 мальчиков (с ДГР). С изолированной формой дефицита СТГ включено 12 человек, с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза (МДГА) — 5 детей (из них СТГ/ТТГ — у четверых; СТГ/ТТГ/АКТГ — у одного человека). Синдром де Морсье (септооптическая дисплазия, сочетанная с изолированным дефицитом СТГ) выявлен у одного пациента. Хронологический возраст (ХВ) составил $7,9 \pm 2,5$ (8) лет, костный возраст (КВ) — $5,4 \pm 2,3$ (5) лет.

Ранее 3 (8,57%) пациента с ДГР получали медикаментозную терапию основного заболевания, прекращенную в связи с отсутствием препарата.

При включении в исследование через 3 мес терапии и по ее завершении через 6 мес все дети проходили комплексное медицинское обследование [3, 11, 20], которое состояло из физикального обследования, антропометрии, рентгенографии кисти с лучезапястным суставом, ЭКГ, консультаций окулиста. МРТ или КТ головного мозга осуществлялись только в начале исследования. Лабораторные исследования проводились перед началом терапии, через 3 и 6 мес терапии включали общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, гормональный профиль крови (ТТГ, свободный T_4 , кортизол), ИРФ-1. Для верификации диагноза на скрининговом визите также проводились СТГ-стимулирующие пробы: с клофелином, СТГ — 5 точек (0, 30, 60, 90, 120 мин) и с инсулином, СТГ — 7 точек (0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 мин). Кариотип определялся до или на визите скрининга только пациентам с СШТ.

Исследуемый препарат вводился в течение 6 мес ежедневно, подкожно с чередованием мест инъекций в вечернее время перед сном. Доза препарата составила 0,033 мг/кг массы тела в день у детей с ДГР и 0,05 мг/кг у детей с СШТ.

Первичными критериями эффективности терапии являлись:

- изменение роста пациента в период терапии (в см);
- годовая скорость роста в период терапии (в см в год).

Вторичными критериями эффективности терапии являлись:

- изменение SDS роста в период терапии;
- отношение костного возраста к хронологическому (КВ/ХВ);
- динамика ИРФ-1 и ИРФСБ-3.

В качестве критериев оценки безопасности терапии использовали следующие параметры:

- Доля пациентов, у которых отмечались серьезные нежелательные явления, возможно, связанные с приемом исследуемого препарата в ходе терапии;
- Доля пациентов, у которых отмечались нежелательные явления определенно и вероятно связанные с приемом исследуемого препарата в ходе терапии;
- Перечень серьезных нежелательных явлений, возможно связанных с приемом исследуемого препарата, которые отмечались у пациентов в ходе терапии;
- Перечень нежелательных явлений, определенно и вероятно связанных с приемом исследуемого препарата, которые отмечались у пациентов в ходе терапии.

Исследование было одобрено Комитетом по этике при Федеральном органе контроля качества лекарственных средств и локальным Комитетом по биомедицинской этике при ГУ Эндокринологическом научном центре РАМН.

Статистический анализ данных. Для описания популяции по всем регистрируемым параметрам использовали методы описательной статистики. В зависимости от характера данных статистический анализ включал в себя:

- для качественных параметров — абсолютную и относительную частоту встречаемости;

- для количественных параметров, распределенных по нормальному закону, — максимальное, минимальное и среднее значения, стандартное отклонение;

- для количественных показателей, распределенных непараметрически, — медиана, минимальное значение, максимальное значение, среднее значение, стандартное отклонение;

- при сравнении значений параметров до начала терапии и после ее окончания использовали критерий Вилкоксона;

- статистически значимыми считали изменения и различия, при которых $p < 0,05$;

- статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ SPSS 6.0.

Результаты и их обсуждение

Все пациенты с ДГР и СШТ исходно имели выраженный дефицит роста и скорости роста. При включении в исследование основные антропометрические показатели у детей были следующими: рост — от 84,1 до 148,6 см; средний рост — $109,3 \pm 13,2$ (107,4) см; SDS роста составил — $-3,04 \pm 0,81$ (-2,91); годовая скорость роста — $3,19 \pm 0,79$ (3,5) см/год; средняя масса тела — $20,2 \pm 8,0$ (18,7) кг. КВ/ХВ составило $0,631 \pm 0,177$ (0,673).

На протяжении всего периода исследования препарат Растан® продемонстрировал значительный ростостимулирующий эффект. Рост пациентов статистически достоверно увеличился в ходе исследования как среди всех больных ($p < 0,0001$), так и в отдельных группах детей с ДГР ($p < 0,0003$) и СШТ ($p < 0,0002$). После 3 мес терапии темпы роста несколько уменьшились по сравнению с началом терапии, как у всех пациентов, так и в каждой группе в отдельности (рис. 1). Отметим, что некоторое снижение скорости роста за 4–6-й месяц терапии, отмеченное как у всех больных, так и в груп-

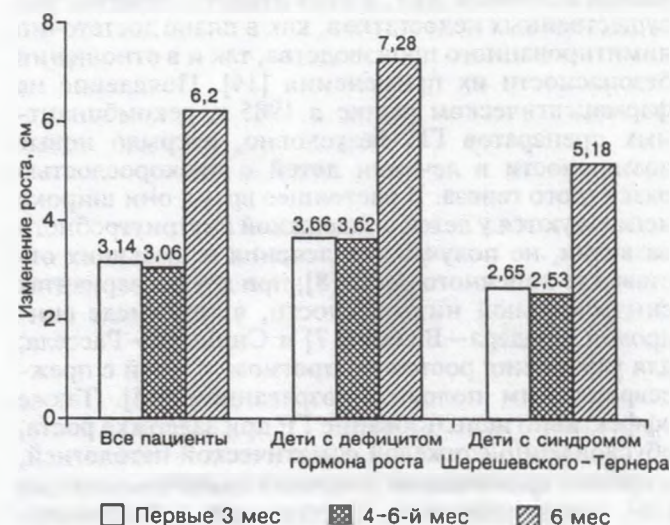


Рис. 1. Увеличение абсолютного роста пациентов на фоне терапии препаратом Растан®.

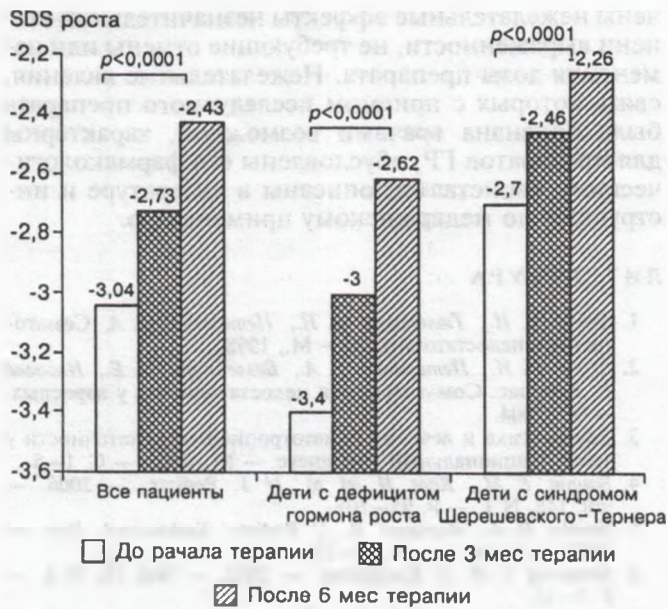


Рис. 2. Влияние терапии препаратом Растан® на SDS роста пациентов.

пах пациентов с ДГР, не являлось статистически значимым ($p > 0,05$).

Показатели SDS роста статистически значимо увеличивались в ходе исследования как среди всех больных ($p < 0,0001$), так и в отдельных группах пациентов с ДГР ($p < 0,0001$) и СШТ ($p < 0,001$) (рис. 2).

В ходе работы выявлено достоверное влияние терапии препаратом Растан® на расчетную годовую скорость роста детей. Годовая скорость роста всех пациентов за 6 мес лечения составила $12,4 \pm 3,76$ см (рис. 3).

Статистически значимых изменений отношения КВ/ХВ за 6 мес лечения для группы пациентов с СШТ не обнаружено. В группе пациентов с ДГР коэффициент КВ достоверно увеличился с $0,543 \pm 0,191$ до $0,627 \pm 0,175$ ($p < 0,013$).

В динамике проведено исследование ИРФ-1 и ИРФСБ-3. На фоне проводимой терапии зарегистрировано статистически значимое повышение уровня ИРФ-1 и ИРФСБ-3 в 2–3 раза, что свидетельствует о высокой эффективности препарата.

Также отмечено, что лечение препаратом Растан® оказывает существенное статистически значимое влияние на массу тела пациента. Средние значения массы для всех пациентов возросли с

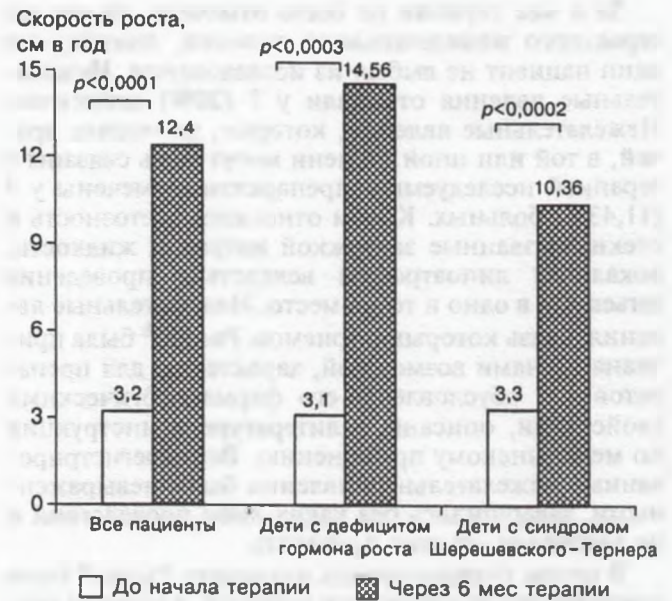


Рис. 3. Влияние терапии препаратом Растан® на расчетную годовую скорость роста пациентов.

$20,2 \pm 8,0$ до $22,4 \pm 8,1$ кг ($p < 0,0001$). Увеличение массы тела является естественным следствием интенсивного роста пациентов.

На фоне проводимой терапии нами также выявлены значимые изменения со стороны некоторых биохимических и гормональных показателей (см. таблицу). Отмечалось статистически значимое ($p < 0,0001$) повышение активности щелочной фосфатазы, что указывает на активацию процессов костного метаболизма. Кроме того, зафиксировано небольшое повышение уровня глюкозы, не превышающее нормы, что является характерным эффектом соматотропина, требующим внимания врача при лечении всеми препаратами ГР. Понижение уровня креатинина (в рамках нормальных значений) указывает на активацию анаболических процессов. В процессе лечения также отмечено некоторое снижение уровней кортизола и свободного T_4 , свидетельствующее о высокой метаболической активности препарата Растан®.

Терапия препаратом Растан® не оказывала никакого значимого влияния на большинство параметров крови, мочи, температуру тела пациента, на частоту сердечных сокращений и артериальное давление.

Динамика основных биохимических и гормональных показателей на фоне терапии препаратом Растан®

Показатель	До начала терапии	Через 3 мес терапии	Через 6 мес терапии	p
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	362 ± 94	743 ± 231	733 ± 196	< 0,0001*
Глюкоза, ммоль/л	4,61 ± 0,41	4,70 ± 0,69	4,73 ± 0,66	0,044*
Креатинин, мкмоль/л	39,6 ± 7,9	35,3 ± 6,8	36,5 ± 12,5	0,003*
Натрий, ммоль/л	137,9 ± 3,3	139,4 ± 1,6	139,4 ± 1,7	0,098
Триглицериды, ммоль/л	0,83 ± 0,37	0,91 ± 0,42	0,95 ± 58	0,54
Мочевина, ммоль/л	4,4 ± 0,88	4,2 ± 1,10	4,3 ± 1,22	0,39
Свободный T_4 , пмоль/л	15,2 ± 3,4	13,8 ± 2,6	14,9 ± 2,9	0,020*
Кортизол, нмоль/л	335 ± 174	350 ± 167	241 ± 112	0,0025*

Примечание. * — различия между значениями параметра до начала терапии и через 6 мес терапии являются статистически значимыми.

За 6 мес терапии не было отмечено ни одного серьезного нежелательного явления, поэтому ни один пациент не выбыл из исследования. Нежелательные явления отмечали у 7 (20%) пациентов. Нежелательные явления, которые, по оценке врачей, в той или иной степени могут быть связаны с терапией исследуемым препаратом, отмечены у 4 (11,43%) больных. К ним относятся пастозность и отеки, вызванные задержкой натрия и жидкости, локальная липоатрофия вследствие проведения инъекций в одно и то же место. Нежелательные явления, связь которых с приемом Растан® была признана врачами возможной, характерны для препаратов ГР, обусловлены его фармакологическими свойствами, описаны в литературе и инструкции по медицинскому применению. Все зарегистрированные нежелательные явления были невыраженными, завершились без каких-либо последствий и не требовали отмены препарата.

В целом переносимость препарата Растан® была признана исследователями хорошей, а лечение расценено как безопасное.

Выводы

1. Новый отечественный препарат рекомбинантного ГР человека Растан® продемонстрировал высокую эффективность и безопасность при его применении у детей с соматотропной недостаточностью и СШТ.

2. Средняя абсолютная прибавка роста в общей группе составила $6,20 \pm 1,88$ см; в группе пациентов с ДГР — $7,28 \pm 2,02$ см, пациенты с СШТ выросли в среднем на $5,18 \pm 0,98$ см.

3. Статистически значимым было увеличение SDS роста ($p < 0,0001$): с $-3,04 \pm 0,81$ до начала терапии до $-2,43 \pm 0,73$ после 6-месячного курса лечения. В том числе у пациентов с ДГР SDS роста увеличился с $-3,4 \pm 0,90$ до $-2,62 \pm 0,78$, у больных с диагнозом СШТ с $-2,7 \pm 0,54$ ($-2,605$) до $-2,26 \pm 0,65$.

4. Средняя скорость роста за 6 мес лечения составила $12,4 \pm 3,76$ см в год, в том числе у пациентов с ДГР $14,56 \pm 4,04$ см/год, у пациентов с СШТ $10,36 \pm 1,96$ см в год.

5. На фоне проводимой терапии отмечено 2–3-кратное повышение исходно низких уровней ИРФ-1 и ИРФСБ-3.

6. Переносимость лечения в соответствии с международными критериями была хорошей. Отме-

чены нежелательные эффекты незначительной степени выраженности, не требующие отмены или изменения дозы препарата. Нежелательные явления, связь которых с приемом исследуемого препарата была признана врачами возможной, характерны для препаратов ГР, обусловлены его фармакологическими свойствами, описаны в литературе и инструкции по медицинскому применению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Тюльпаков А. Н., Петеркова В. А. Соматотропная недостаточность. — М., 1998.
2. Дедов И. И., Петеркова В. А., Безлепкина О. Б., Нагаева Е. В. Атлас. Соматотропная недостаточность у взрослых. — М., 2004.
3. Диагностика и лечение соматотропной недостаточности у детей. Национальный консенсус. — М., 2005. — С. 1–5.
4. Bannik E. M., Raat H. et al. // J. Pediatr. — 2006. — Vol. 148, N 1. — P. 95–101.
5. Bowlby D. A., Rapaport R. // Pediatr. Endocrinol. Rev. — 2004. — Suppl. 1. — P. 68–77.
6. Bramswig J. H. // Endocrine. — 2001. — Vol. 15, N 1. — P. 5–13.
7. Cuneo R. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 107–116.
8. Cutfield W. S., Lindberg A. et al. // Horm. Res. — 2006. — Vol. 65. — Suppl. 3. — P. 153–159.
9. D'Amico S., Shi J. et al. // Am. J. Clin. Nutr. — 2006. — Vol. 84, N 1. — P. 204–211.
10. Fuqua J. S. // Semin. Pediatr. Surg. — 2006. — Vol. 15, N 3. — P. 162–169.
11. GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 3990–3993.
12. Koltowska-Haggstrom M. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2006. — Vol. 155, N 1. — P. 109–119.
13. Lindholm J. // Pituitary. — 2006. — Vol. 9, N 1. — P. 5–10.
14. Macario M. E. et al. // Br. Med. J. — 1991. — Vol. 302. — P. 1149.
15. Magiakou M. A. // Pediatr. Endocrinol. Rev. — 2004. — Suppl. 3. — P. 484–489.
16. Mahan J. D. et al. // Pediatr. Nephrol. — 2006. — Vol. 21, N 7. — P. 917–930.
17. Myers S. E. et al. // J. Pediatr. — 2000. — Vol. 137. — P. 42–49.
18. Park E., Bailey J. D., Cowell C. A. // Pediatr. Res. — 1983. — Vol. 17. — P. 1–7.
19. Schambelan M. et al. // Ann. Intern. Med. — 1996. — Vol. 125. — P. 873–882.
20. Sizonenko P. C., Clayton P. E., Cohen P. et al. // Growth Horm. IGF Res. — 2001. — Vol. 11, N 3. — P. 137–165.
21. Van den Broeck J., Van Teunenbroek A., Hokken-Koelega A. et al. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 12. — P. 673–676.
22. Waters D. et al. // Ann. Intern. Med. — 1996. — Vol. 125. — P. 865–872.

Поступила 17.11.06