

совая йодная профилактика, проводимая с 1997 г., позволила снизить напряженность зубной эндемии в городе, но не ликвидировала ее полностью.

3. Несоответствие частоты зоба (зобная эндемия легкой степени при оценке частоты зоба с использованием предложенной ВОЗ 2001 г.) йодному обеспечению (нормальный уровень йодурии) можно объяснить кратковременностью и трудностями начального этапа йодной профилактики.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Базарбекова Р. М. Особенности здоровья беременных и детей раннего возраста в очаге зубной эндемии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Алматы, 1996.
2. Браверман Л. И. Болезни щитовидной железы. — М., 2000.
3. Деланж Ф. // Пробл. эндокринологии. — 2000 — № 1. — С. 37—46.
4. Касаткина Э. П., Шилин Д. Е., Матковская А. Н., Пыков М. И. // Там же. — 1993. — Т. 39, № 5. — С. 22—26.
5. Контроль программы профилактики заболеваний, обусловленных дефицитом йода, путем всеобщего йодирования соли. — М., 2001.
6. Османова Э. И. Врожденный гипотиреоз в Москве (эпидемиология, оценка эффективности и оптимизация службы скрининг-диагностики): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000.
7. Свириденко Н. Ю. Йод-дефицитные заболевания: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1999.
8. Суплотова Л. А., Губина В. В., Карнаухова Ю. Б. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1998. — Т. 44, № 1. — С. 19—21.
9. Таранушенко Т. Е., Догадин С. А., Панфилов А. Я. и др. // Там же. — 1999. — Т. 45, № 2. — С. 24—28.
10. Delange F., Benker G., Caron Ph et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 136. — P. 180—187.
11. Dunn J. // Merck European Thyroid Symposium. — Warsaw, 1996, May 16—18.
12. Foo L. C., Zulfigar A., Nafikudin M. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1999. — Vol. 140. — P. 491—497.
13. Hess S., Zimmermann M. // Ibid. — 2000. — Vol. 142. — P. 599—603.
14. WHO, UNISEF ICCIDD. Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and Their Control Through Salt Iodization. WHO/NUT/94.6. — Geneva, 1994.
15. Xu F., Sullivan K., Houston R. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1999. — Vol. 140. — P. 498—504.
16. Zimmermann M. B., Molinari L., Spehl M. et al. // IDD Newsletter. — 2001. — P. 12.
17. Zimmermann M. B., Molinari L., Spehl M. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2001. — Vol. 144. — P. 213—220.

Поступила 08.02.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 615.357:577.175.3221.036.8

И. И. Дедов, В. А. Петеркова, О. В. Фофанова, Н. П. Гончаров

### НОВАЯ РАСТВОРИМАЯ ФОРМА РЕКОМБИНАНТНОГО ГОРМОНА РОСТА ЧЕЛОВЕКА "НОРДИТРОПИН СИМПЛЕКС": РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В РОССИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С СОМАТОТРОПНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ<sup>1</sup>

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

В открытом, рандомизированном, перекрестном исследовании у детей с соматотропной недостаточностью проводили сравнительную оценку 2 форм рекомбинантного гормона роста человека "Нордитропин" ("Ново Нордиск", Дания) — жидкой формы "Нордитропин Симплекс" (Norditropin SimpleXx) и лиофилизированной формы "Нордитропин ПенСет" (Norditropin PenSet), использующих 2 различные системы шприц-ручек — НордиПен и Нордиджект соответственно. Новая растворимая форма гормона роста "Нордитропин Симплекс" была разработана в ответ на потребность в наличии жидкой, стабильной формы препарата, без необходимости смешивания, для простых и удобных ежедневных инъекций. Нордитропин Симплекс является первым препаратом жидкого гормона роста с маркировкой дозы в миллиграммах, что отвечает новым стандартам ВОЗ и Европейской фармакопеи. Целью исследования явилась оценка применения новой жидкой формы гормона роста "Нордитропин Симплекс", не требующей смешивания, и шприц-ручки НордиПен по сравнению с лиофилизированной формой гормона роста "Нордитропин ПенСет" и шприц-ручки Нордиджект у детей с соматотропной недостаточностью. Также оценивали эффективность и безопасность применения Нордитропин Симплекс в изучаемой когорте детей; 11 пациентов с соматотропной недостаточностью получали ежедневные инъекции либо Нордитропин Симплекс 5 мг/10 мг, либо Нордитропин ПенСет 12 в течение 6 нед с заменой препарата в течение последующих 6 нед.

Two formulations of the human recombinant growth hormone Norditropin (Novo Nordisk, Denmark), namely the liquid dosage form Norditropin Simplex and the lyophilized dosage form Norditropin PenSet, by using 2 different pen-syringe systems (NordiPen and Nordiject, respectively) were studied in an open randomized crossover study of children with somatotrophic deficiency. The new soluble formulation of growth hormone Norditropin Simplex was developed due to a need for a liquid, stable dosage form that requires no mixing and permits simple and easy-to-use daily injections. Norditropin Simplex is the first liquid growth hormone drug in a milligram dose, which meets the new WHO standards and the European Pharmacopoeia. The purpose of the study was to evaluate the capacities of the new liquid growth hormone formulation Norditropin Simplex, which requires no mixing, the pen-syringe NordiPen versus the lyophilized growth hormone formulation Norditropin PenSet and the pen-syringe Nordiject in children with somatotrophic deficiency. The efficiency and safety of Norditropin Simplex used in the study group of children were also evaluated. Eleven patients with somatotrophic deficiency received daily injections of Norditropin Simplex, 5 mg/10 mg, or Norditropin PenSet 12 for 6 weeks, the drug being replaced for the following 6 weeks. Following 12 weeks of therapy, the preference of one formulation to the other was assessed by a questionnaire filled in by a patient or his/her parents.

<sup>1</sup> Авторы благодарят компанию "Ново Нордиск АО" (Дания) за предоставление Нордитропин Симплекс/НордиПен и Нордитропин ПенСет/Нордиджект и поддержку исследования.

Через 12 нед лечения проводили оценку предпочтения одной формы препарата перед другой согласно анкете, заполненной пациентом или его родителями. Дополнительное лечение Нордитропин Симплекс сроком до 21 мес получали пациенты, отдавшие предпочтение в лечении данному препарату. 10 из 11 пациентов отметили преимущество использования Нордитропин Симплекс и ручки НордиПен перед Нордитропин ПенСет и шприц-ручкой Нордиджект и продолжили лечение Нордитропин Симплекс сроком до 21 мес, 1 пациент не нашел существенных различий при применении обеих форм нордитропина, но предпочел продолжить лечение Нордитропин Симплекс после 12-недельного периода сравнения. Выявлены высокий ростстимулирующий эффект и безопасность применения Нордитропин Симплекс, безболезненность инъекций и удобство использования шприц-ручки НордиПен у детей и подростков с соматотропной недостаточностью.

*The patients who preferred Norditropin Simplex received an additional treatment with this drug for as long as 21 months. Ten of the 11 patients noted the advantage of Norditropin Simplex and Nordipen over Norditropin PenSet and Nordidject continued treatment with the former drug for as long as 21 months. One patient found no significant differences in the use of both dosage forms, but he preferred to continue therapy with Norditropin Simplex after a 12-week comparison period. Norditropin Simplex was ascertained to show a high growth-stimulating effect and safety, painless injections, and the easiness of using the pen-syringe NordiPen in children and adolescents with somatotrophic deficiency.*

Заместительная терапия рекомбинантным гормоном роста у детей с соматотропной недостаточностью, включая изолированный дефицит СТГ и множественный дефицит гормонов аденогипофиза, подразумевает ежедневные подкожные инъекции препарата в вечерние часы в течение многих лет.

Эффективность лечения и конечный рост пациента зависят не только от ранней диагностики заболевания и адекватности дозы вводимого гормона роста, но и в не меньшей степени от правильного режима лечения, главным образом от регулярности проводимой терапии. Международными исследованиями показано, что до 50% пациентов с патологией роста не соблюдают правильный режим лечения гормоном роста, при этом одной из главных причин является необходимость разведения гормона роста при подготовке к инъекции [6]. Следовательно, чем совершеннее формы гормона роста и системы для его введения, тем в большей степени ребенок будет расположен к многолетним ежедневным инъекциям препарата. Таким образом, готовность пациента к правильному выполнению всех рекомендаций по лечению является одним из ключевых звеньев в достижении оптимального конечного роста.

Учитывая насущную потребность в разработке новых форм рекомбинантного гормона роста и систем для его введения, компанией "Ново Нордиск" (Дания) была разработана и представлена на рынок в 1999 г. жидкая, стабильная, не требующая смешивания форма гормона роста Нордитропин Симплекс с использованием в шприц-ручках НордиПен и НордиПенМейт. Нордитропин Симплекс представляет собой человеческий гормон роста, полученный с использованием технологии рекомбинантной ДНК. Он является жидкой формой существующего лиофилизированного нордитропина, безопасность и эффективность которого доказана более чем 15-летним использованием в клинической практике. Нордитропин Симплекс и Нордитропин биоэквивалентны и имеют сходные профили безопасности [5]. Активной субстанцией Нордитропин Симплекс является соматотропин, одноцепочечный белок, состоящий из 191 аминокислоты, идентичный 22 кД форме эндогенного гипофизарного гормона роста с идентичными ему первичной, вторичной и третичной структурами. Нордитропин Симплекс является первым растворимым гормо-

ном роста, отвечающим новым стандартам ВОЗ и Европейской фармакопеи, поскольку имеет маркировку дозы в миллиграммах, а не в международных единицах (МЕ), как это было принято ранее [2]. Эквивалент дозы рассчитывают, исходя из универсального стандарта, где 1,0 мг соматропина (Нордитропин Симплекс) соответствует 3,0 МЕ соматропина (Нордитропин ПенСет). Нордитропин Симплекс представляет собой стерильный бесцветный раствор, стабильный в течение 2 лет при 2—8°C и до 4 нед (5 мг/10 мг) при 25°C [1, 3]. Нордитропин Симплекс доступен в стеклянных картриджах по 0,5 мг/1,5 мл, 10 мг/1,5 мл, 15 мг/1,5 мл, кодированных цветом согласно дозе. Интегрированная система введения Нордитропин Симплекс включает в себя мультидозные шприц-ручки НордиПен 5/10/15 со шкалой дозы в миллиграммах, НордиПенМейт как факультативное дополнение для автоматического введения иглы и 6—8-миллиметровые иглы НовоФайн с внешним диаметром 0,25 мм (31G) и 0,3 мм (30G). Шприц-ручки НордиПен характеризуются сверхточным приростом дозы с шагом 0,05 мг (НордиПен 5) и 0,1 мг (НордиПен 10/15), высокой максимальной дозой и широким дозовым спектром от 0,05 до 4,0 мг. Механизм редозировки позволяет корректировать неправильную набранную дозу во избежание потери гормона роста.

Целью открытого, рандомизированного, перекрестного исследования являлась оценка применения новой жидкой формы гормона роста "Нордитропин Симплекс", не требующей смешивания, и шприц-ручки НордиПен по сравнению с лиофилизированной формой гормона роста "Нордитропин ПенСет" и шприц-ручки Нордиджект у детей с соматотропной недостаточностью. Также были оценены эффективность и безопасность применения Нордитропин Симплекс в изучаемой когорте детей.

## Материалы и методы

В исследование было включено 11 детей и подростков с соматотропной недостаточностью, обследованных в детской клинике ЭНЦ РАМН, не получавших ранее лечение гормоном роста, что отвечало критериям включения. Помимо детей с классическим дефицитом СТГ ( $n = 8$ ), изучаемую группу составили дети с органическим

**Клинический и гормональный статус пациентов с соматотропной недостаточностью при включении в исследование**

Показатель	$M \pm SD$ (min—max)
Число пациентов	11
Пол (м/ж)	5/6
Изолированный дефицит СТГ/МДГА	5/6
Хронологический возраст, годы	$12,6 \pm 4,8$ (6,3—20,0)
Костный возраст, годы	$7,1 \pm 4,0$ (2,0—12,5)
Рост, SDS	$-5,32 \pm 1,6$ (от $-8,44$ до $-3,20$ )
Пик СТГ на пробах, нг/мл	$0,56 \pm 0,2$ (0,1—1,7)

Примечание. МДГА — множественный дефицит гормонов аденогипофиза; SDS — коэффициент стандартного отклонения.

генезом заболевания: в исходе оперативного лечения интраселлярной краниофарингиомы ( $n = 1$ ), синдромом де Морсье (септооптическая дисплазия, сочетанная с гипопитуитаризмом;  $n = 1$ ), болезнью Реглингхаузена ( $n = 1$ ). Клинический и гормональный статус пациентов на момент включения в исследование представлен в таблице. В изучаемой группе распределение по полу (5 мальчиков и 6 девочек) было равномерным, средний ( $M \pm SD$ ) хронологический возраст составлял  $12,6 \pm 4,8$  года, костный возраст —  $7,1 \pm 4,0$  года. Изолированный дефицит СТГ отмечался у 5, множественный дефицит гормонов аденогипофиза — у 6 пациентов. Гипопитуитаризм характеризовался сочетанным дефицитом СТГ/ТТГ у 4 детей, СТГ/ТТГ/АКТГ у 1 пациента и пангипопитуитаризм у 1 пациента. У обследованных наблюдался выраженный дефицит роста, средний показатель SDS роста составлял  $-5,32 \pm 1,6$ . Все дети имели тотальный дефицит СТГ с пиком выброса гормона роста на фоне СТГ-стимулирующих (инсулин, клофелин) проб менее 2 нг/мл, в среднем  $0,56 \pm 0,2$  нг/мл.

После получения информированного согласия на участие в исследовании и проведения всех исследований, соответствующих этапу скрининга, каждый пациент был рандомизирован в 1 из 2 групп.

Детей 1-й группы снабжали жидкой формой гормона роста "Нордитропин Симплекс 5"/"Нордитропин Симплекс 10" и шприц-ручкой НордиПен 5/НордиПен 10 соответственно и иглами НовоФайн с внешним диаметром 0,3 мм (30G) длиной 8 мм с детальной инструкцией о правилах пользования данной новой формой препарата и системами для его введения. Картриджи Нордитропин Симплекс объемом 1,5 мл кодированы цветом согласно дозе гормона роста, содержащейся в картридже: 5 мг (оранжевый) и 10 мг (синий). Шприц-ручки НордиПен 5/10 графической линии дизайна имеют аналогичный цветовой код.

Пациентов 2-й группы снабжали лиофилизированной формой гормона роста "Нордитропин ПенСет 12" с растворителем,

шприц-ручкой Нордиджект 12 и иглами НордиФайн 30G длиной 8 мм.

Индивидуальная доза гормона роста составляла 0,03 мг/кг/сут (0,1 МЕ/кг/сут). Режим лечения включал в себя ежедневные подкожные инъекции препарата в плечи и бедра с чередованием мест инъекций в вечерние часы перед сном (22—23 ч).

Дизайн исследования представлен на рис. 1. Основная фаза, необходимая для оценки принятия 2 форм гормона роста и систем шприц-ручек, включала в себя 12-недельный период лечения: 6 нед лечения Нордитропин Симплекс, затем 6 нед лечения Нордитропин ПенСет (1-я группа) или наоборот (2-я группа). По окончании каждого из 6-недельных периодов лечения пациент посещал клинику для контрольного обследования и заполнял анкету о принятии и соблюдении им режима и условий терапии Нордитропин Симплекс или Нордитропин ПенСет.

После основной фазы исследования пациент заполнял итоговую анкету, сравнивающую удобство использования 2 форм гормона роста и систем шприц-ручек, и окончательно решал, какую форму гормона роста и систему шприц-ручки он предпочитает использовать в будущем. Принятие данного решения и составляло основную цель данного исследования. Если пациент выбирал Нордитропин Симплекс и шприц-ручку НордиПен, то он продолжал лечение в рамках дополнительной фазы исследования до 21 мес лечения в целом с регулярным обследованием в ЭНЦ РАМН каждые 3 мес. Если пациент выбирал Нордитропин ПенСет и шприц-ручку Нордиджект, то он прекращал участие в исследовании.

Уровни ИРФ-1 и ИРФ-СБЗ в сыворотке крови до начала лечения, через 6 и 12 нед лечения гормоном роста определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов "Diagnostic System Laboratories Inc." ("Webster, TX", США).

Анализ полученных данных проводили с использованием статистической программы Statistica (StatSoft Inc., США). Данные представлены как  $M \pm SD$ .

**Результаты и их обсуждение**

Согласно итоговой анкете, 10 из 11 пациентов изучаемой группы в конце 12-недельной фазы сравнения отдали предпочтение новой жидкой форме гормона роста "Нордитропин Симплекс" и шприц-ручке НордиПен. Это предпочтение отражало главным образом более легкую процедуру замены картриджа жидкого Нордитропин Симплекс,

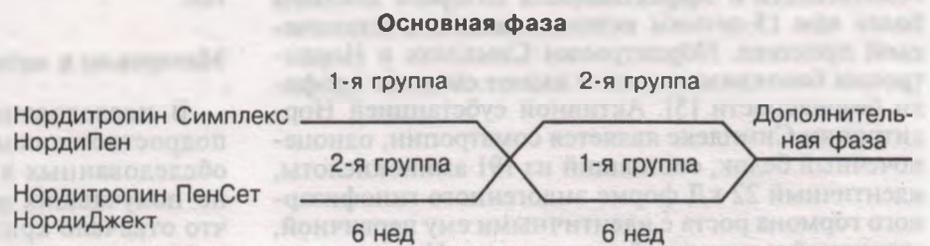


Рис. 1. Дизайн исследования.

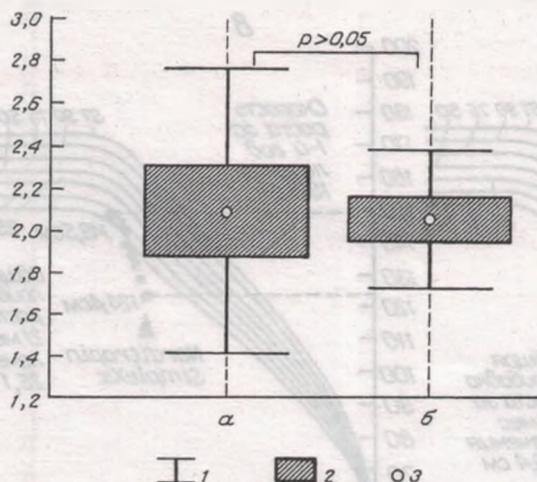


Рис. 2. Ростовой эффект за 1,5 мес лечения Нордитропин Симплекс и Нордитропин ПенСет у детей с соматотропной недостаточностью.

а — Нордитропин Симплекс; б — Нордитропин ПенСет. Здесь и на рис. 3, 5: по осям ординат — прибавка роста (в см). Здесь и на рис. 4, 5, 7, 8: 1 — среднее квадратическое отклонение; 2 — среднее арифметическое; 3 — ошибка среднего.

отсутствие необходимости процедуры смешивания, экономию времени при замене картриджа, простоту и удобство использования шприц-ручки НордиПен, включая процедуру установки дозы и инъекций. Процедура инъекции Нордитропин Симплекс крайне упрощена и включает в себя установку дозы в миллиграммах согласно указателю в окне дозы, установку иглы и собственно инъекцию путем нажатия кнопки фиксатора дозы. Важным моментом являлось то, что существующий механизм редозировки позволял корректировать неправильно набранную дозу во избежание потери гормона роста. Полученные нами данные о предпочтении растворимой формы Нордитропин Симплекс и системы введения НордиПен лиофилизированной форме Нордитропин ПенСет и системе введения Нордиджект подавляющим большинством детей с соматотропной недостаточностью согласуются с данными других многоцентровых международных исследований [4, 7].

Один пациент не отдал предпочтения какому-либо препарату, но предпочел продолжить лечение Нордитропин Симплекс в последующей фазе ис-

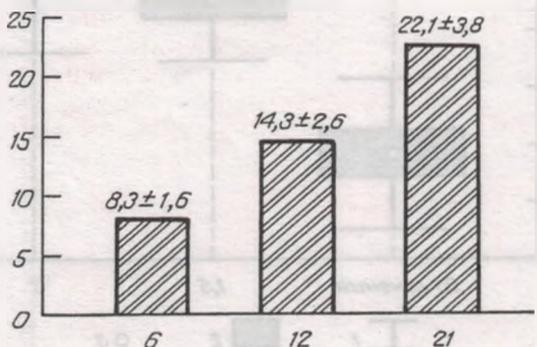


Рис. 3. Абсолютная прибавка роста за 6, 12 и 21 мес лечения Нордитропин Симплекс у детей с соматотропной недостаточностью.

Здесь и на рис. 4, 7, 8: по осям абсцисс — месяцы лечения.

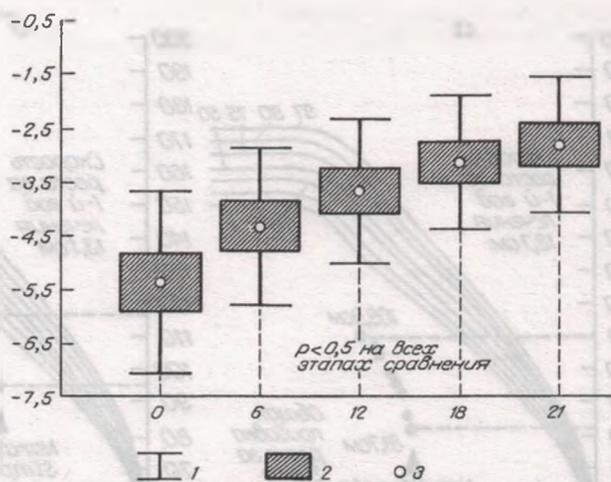


Рис. 4. Динамика SDS роста на фоне лечения Нордитропин Симплекс у детей с соматотропной недостаточностью.

По оси ординат — SDS роста

следования. Все пациенты, кроме 1, закончили участие в дополнительной фазе исследования. Один пациент преждевременно выбыл из исследования, таким образом, статистический анализ проведен в группе, состоящей из 10 пациентов.

Сравнительный анализ ростстимулирующей активности Нордитропин Симплекс и Нордитропин ПенСет 12 в течение 6 нед лечения не выявил различия в показателях абсолютной прибавки роста, которые составили  $2,09 \pm 0,7$  и  $2,05 \pm 0,3$  см ( $p > 0,05$ ) соответственно (рис. 2).

В течение всего периода лечения Нордитропин Симплекс способствовал значительному ускорению скорости роста детей и подростков изучаемой группы. Показатели абсолютной прибавки роста за 6 мес лечения составили  $8,3 \pm 1,6$  см, за 12 мес лечения —  $14,3 \pm 2,6$  см, за 21 мес лечения —  $22,1 \pm 3,8$  см (рис. 3).

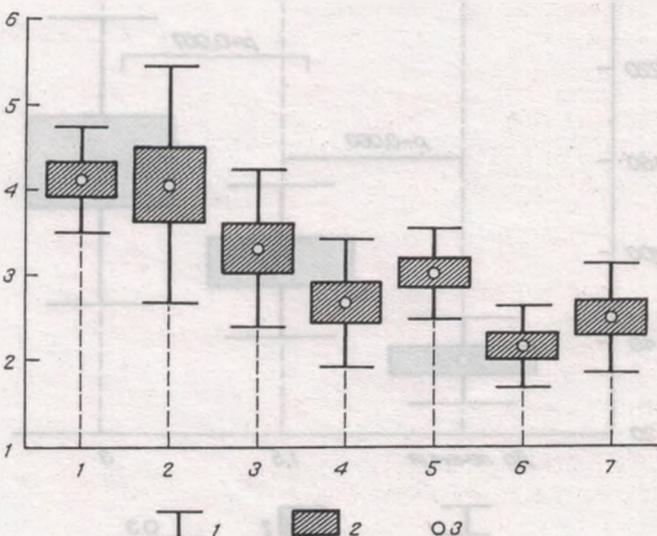


Рис. 5. Абсолютная прибавка роста по триместрам лечения Нордитропин Симплекс у детей с соматотропной недостаточностью.

По оси абсцисс — триместры лечения.

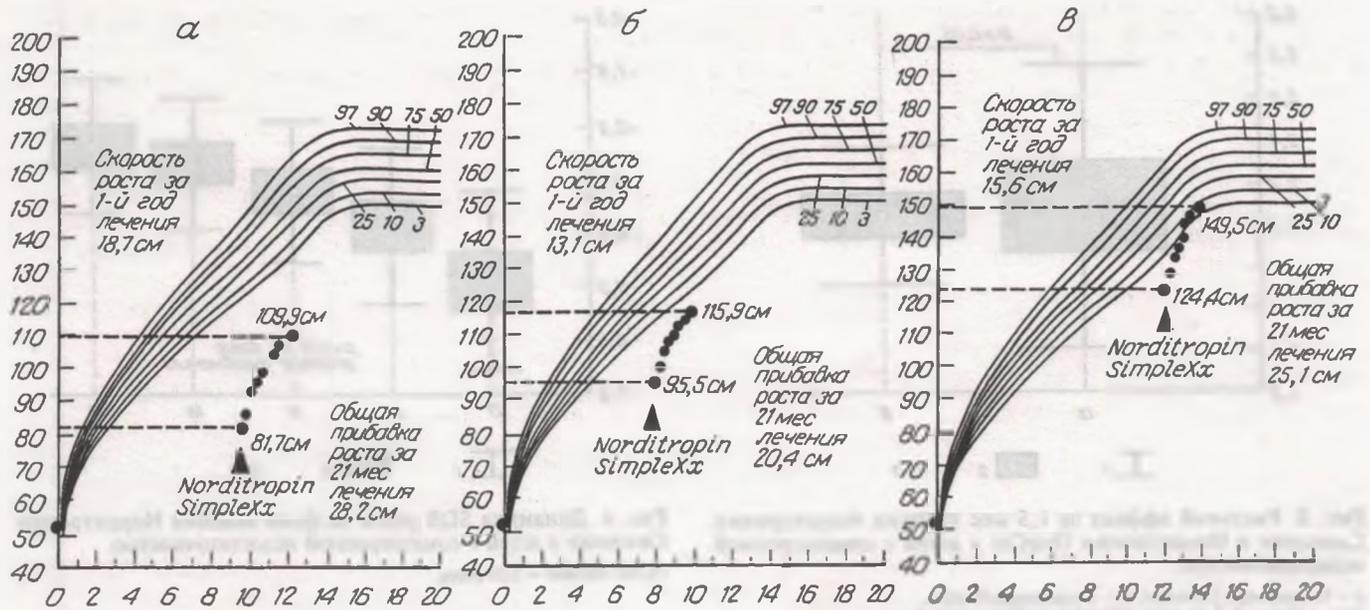


Рис. 6. Графики роста детей на фоне 21-месячного лечения Нордитропин Симплекс: а — девочка 9,5 лет с изолированным дефицитом СТГ; б — девочка 8 лет с дефицитом СТГ/ТТГ; в — девочка в возрасте 11,9 года с синдромом де Морсье.  
По осям ординат — рост (в см); по осям абсцисс — возраст (в годах).

Ростстимулирующий эффект Нордитропин Симплекс, выраженный в показателях SDS роста, представлен на рис. 4. Различие исходных ( $-5,4 \pm 1,7$ ) показателей SDS роста и таковых на фоне терапии было достоверным уже через 3 мес лечения (SDS,  $-5,13 \pm 0,2$ ;  $p < 0,05$ ). Прогрессивное уменьшение дефицита роста и показателей SDS роста наблюдалось через 6 мес (SDS,  $-4,3 \pm 1,4$ ;  $p < 0,05$ ), 12 мес (SDS,  $-3,7 \pm 1,3$ ;  $p < 0,05$ ) и 21 мес (SDS,  $-2,8 \pm 1,2$ ;  $p < 0,05$ ) лечения Нордитропин Симплекс. Прирост SDS от исходного значения составил  $1,7 \pm 0,5$  за 12 мес терапии и  $2,6 \pm 0,7$  за 21 мес терапии гормоном роста.

Анализ динамики прибавки роста по триместрам лечения гормоном роста показал, что максимальная скорость роста наблюдается в 1-й ( $4,14 \pm 0,6$  см) и 2-й ( $4,07 \pm 1,3$  см) триместры лечения с тенденцией к снижению в 3-й ( $3,3 \pm 0,9$  см) и 4-й ( $2,7 \pm 0,7$  см) триместры лечения;  $p < 0,05$  (рис. 5). Прибавка роста в 5-й ( $3,0 \pm 0,5$  см) триместр лечения превышает таковую в 4-й триместр, но различия недостоверны ( $p > 0,05$ ). В дальнейшем, по мере удлинения срока терапии, показатели прибавки роста достоверно не отличаются от таковых, наблюдаемых по окончании 1-го года лечения ( $p > 0,05$ ).

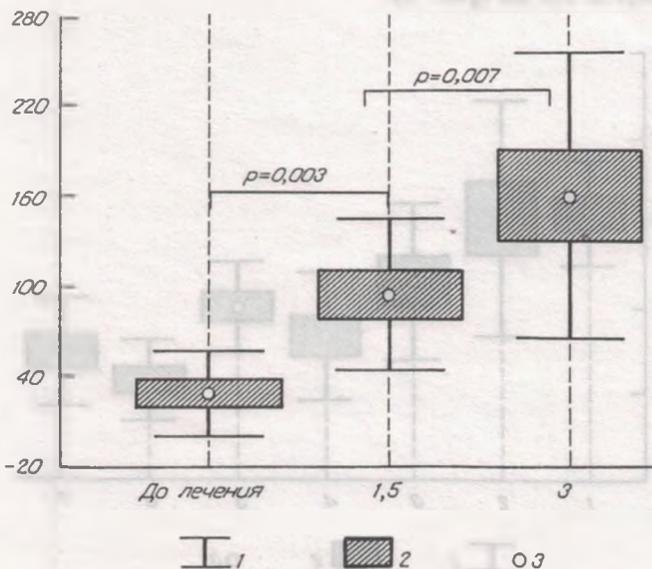


Рис. 7. Динамика уровней ИРФ-1 крови на фоне лечения Нордитропин Симплекс у детей с соматотропной недостаточностью.

По оси ординат — уровень ИРФ-1 (в нг/мл).

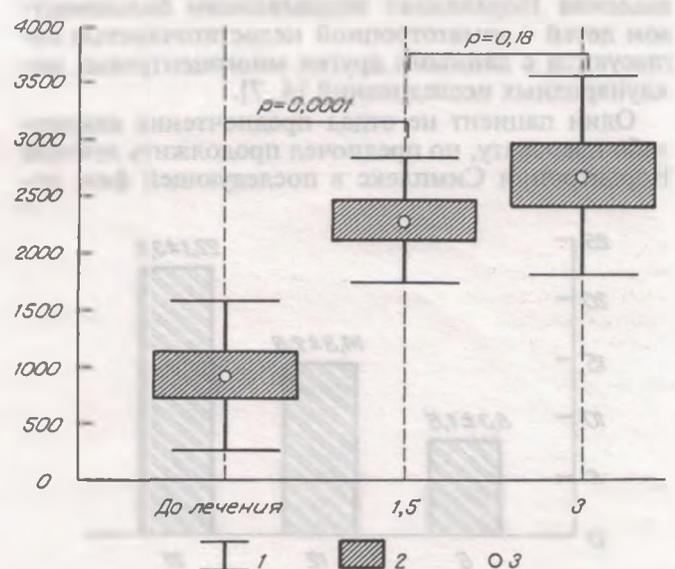


Рис. 8. Динамика уровней ИРФ-СБЗ крови на фоне лечения Нордитропин Симплекс у детей с соматотропной недостаточностью.

По оси ординат — уровень ИРФ-СБЗ (в нг/мл).

Графики роста, представленные на рис. 6, демонстрируют ростстимулирующий эффект Нордитропин Симплекс у детей с различными формами гипопитуитаризма, включая пациентку 9,5 лет с изолированным дефицитом СТГ (прибавка роста 28,2 см за 21 мес лечения), пациентку 8 лет с дефицитом СТГ/ТТГ (прибавка роста 20,4 см за 21 мес лечения) и пациентку в возрасте 11,9 года с синдромом де Морсье (прибавка роста 25,1 см за 21 мес лечения).

На фоне лечения Нордитропин Симплекс наблюдается достоверное повышение уровней ИРФ-1 (рис. 7) и ИРФ-СБЗ (рис. 8) в крови у детей с соматотропной недостаточностью, что отражает биологические эффекты экзогенно вводимого гормона роста на уровне органов-мишеней.

Побочные эффекты в процессе лечения гормоном роста имели место у 5 детей. Они включали в себя отечность век по утрам, главным образом в первые недели лечения (3 пациента), периодическую головную боль (3 пациента) и периодическую боль в ногах (1 пациентка). Данные явления были преходящи и существенно не отражались на общем состоянии пациентов.

## Выводы

1. Новая жидкая форма рекомбинантного гормона роста человека "Нордитропин Симплекс" 5 мг/10 мг (Norditropin SimpleXx, "Ново Нордиск", Дания), используемая в шприц-ручке НордиПен 5/10, дает высокий ростстимулирующий эффект у

детей и подростков с соматотропной недостаточностью.

2. Нордитропин Симплекс является безопасным препаратом гормона роста, не дающим серьезных побочных эффектов.

3. Преимущества жидкой формы гормона роста "Нордитропин Симплекс" и системы для его введения НордиПен перед лиофилизированной формой "Нордитропин ПенСет" и шприц-ручкой Нордикет включают в себя отсутствие необходимости процедуры смешивания Нордитропин Симплекс, исключительно легкую замену картриджа, значительную экономию времени при замене картриджа, простоту и удобство использования шприц-ручки НордиПен в целом, включая установку дозы и инъекции, возможность редозирования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Birnbaum S., Andersen S., Taagegaard B. et al. // *Horm. Res.* — 2002. — Vol. 58. — Suppl. 2. — P. P2-372, 106.
2. Bristow A. F., Schulster D., Jeffcoate S. L. // *Pharmaceutica.* — 1994. — Vol. 6. — P. 60–67.
3. Hansen B. L., Andersen A. H. // *Growth Horm. IGF Res.* — 2000. — Vol. 10. — P. 160.
4. Muller J., Skakkebaek N. E., Jacobsen B. B. et al. // *Horm. Res.* — 1999. — Vol. 51. — Suppl. 3. — P. 109–112.
5. Norditropin Simplex. Product Monograph. — Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, 1999.
6. Smith S. L., Hindmarsh P. C., Brook C. G. D. // *Arch. Dis. Childh.* — 1993. — Vol. 68. — P. 91–93.
7. Stanhope R., Buchanan C., Butler G. et al. // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 14, N 6. — P. 735–740.

Поступила 10.01.03

## ◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 618.1-007-036.1

Л. К. Дзеранова, И. С. Яровая, Н. И. Сергеева, Д. А. Деркач, Е. И. Марова

### НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

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

Нарушения половой дифференцировки — очень частая причина первичной аменореи. Проявления их могут быть различными, фенотип больных чрезвычайно разнообразен. Достаточно часто нарушение половой дифференцировки проявляется (аномалии развития половых органов, соматические пороки развития) уже при рождении. Однако существуют варианты этого заболевания, когда пол ребенка не вызывает сомнений ("чистая" агенезия гонад, синдром тестикулярной феминизации, полная форма) и дополнительные обследования не проводятся. Этим людям присваивают женский пол, ребенок нормально растет и развивается, и только к началу пубертата появляются первые жалобы.

Несмотря на различные варианты заболевания, жалобы больных сводятся к аменорее (первичной), бесплодию, часто к задержке полового развития, отсутствию полового оволосения.

Для адекватного ведения больного, минимального воздействия на качество его жизни, а также для дальнейшего прогноза важно правильно определить вариант нарушения половой дифференцировки

Часто встречающейся формой нарушения половой дифференцировки является синдром тестикулярной феминизации. По частоте причин первичной аменореи он находится на третьем

месте после дисгенезии гонад и синдрома Рокитанского—Кюстера—Майера. Его распространенность составляет 1:20 000.

Приводим наблюдения.

Больная Х., 49 лет, обратилась в ЭНЦ РАМН с жалобами на отсутствие менструаций с момента пубертата, судороги в мышцах ног, рук; отечность голеней; боли в костях; общую слабость; головные боли, тупые, продолжительные, локализованные в лобно-теменной области; приступы резкого колебания АД, сопровождающиеся головной болью, сильным ознобом, переболями в области сердца.

Из анамнеза жизни: родилась от 3-й беременности, масса тела при рождении около 3 кг. Росла и развивалась нормально, в детстве была крупнее 2 своих старших сестер. Перенесенные заболевания: детские инфекции, частые ангины, ОРВИ. В 1987 г. была госпитализирована с жалобами на тошноту, одышку, потерю сознания, возникшие после травмы брюшной полости. Во время обследования было выявлено изменение печеночных проб, но лечение не проводилось. В 1989 г. в Центральном НИИ гастроэнтерологии был поставлен диагноз хронического гепатита, с 1995 г. — цирроза печени неясного генеза. С сентября 1999 г. отмечалось 7 рецидивов рожистого воспаления левой голени. Наследственность: у 2 сестер — инфантильная матка; у