

И. И. Дедов

КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДНК-РЕКОМБИНАНТНОГО ГОРМОНА РОСТА ЧЕЛОВЕКА

Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Гормон роста, или соматотропный гормон гипофиза (СТГ), является одним из ключевых гормональных факторов в развитии организма, обладающих чрезвычайно широким спектром физиологических эффектов в тканях, главным из которых является мощное анаболическое действие, определяющее рост организма в широком понимании: это — линейный рост и прежде всего развитие костной, мышечной, сердечно-сосудистой, нервной и других систем, внутренних органов и т. д.; инсулиноподобное действие, липолитический, диабетогенный и лактогенный эффекты.

Хорошо изучен механизм реализации действия СТГ в периферических тканях различной локализации, иначе называемых органами-мишенями. Эффекты СТГ опосредуются главным образом через вторичные факторы роста — инсулиноподобные факторы роста (ИФР, в основном через ИФР1) — соматомедины. Последние синтезируются главным образом печенью и почками в ответ на СТГ. Итак, нисходящая, эффекторная гормональная вертикаль сложной системы, регулирующей развитие организма, включает СТГ (гипофиз) — ростовые факторы, ИФР1 (печень) — ткани-мишени с рецепторами в клетках к СТГ и ИФР1.

СТГ стимулирует, скажем, линейный рост костей как прямо, активизируя дифференцировку клеток-предшественников в эпифизарной зоне роста, так и опосредованно, индуцируя ответ клеток хряща на ИФР1 и одновременно стимулируя локальный синтез ИФР1 в зонах роста. Последний в зонах роста костей стимулирует строго лимитированный пролиферативный пул клеток хряща, которые позднее трансформируются в костные клетки.

Функциональная система, регулирующая биосинтез и секрецию в кровь СТГ соматотропными клетками передней доли гипофиза, имеет сложную инфраструктуру. Ведущую роль в этой системе играет гипоталамус, где вырабатываются два нейропептида с противоположным на СТГ действием: СТГ-ингибирующий фактор, или соматостатин, и СТГ-стимулирующий фактор, или соматолиберин. Оптимальный пул этих гипоталамических рилинг-гормонов контролируется широким спектром нейротрансмиттеров, продуцируемых в серотонин-, норадреналин- и дофаминергических нейронах гипоталамуса, а также в вышерасположенных нервных образованиях ЦНС.

Поэтому сон, психический стресс и особенно дистресс, физические перегрузки, множество лекарственных средств изменяют оптимальную и синхронизированную активность нейротрансмиттеров гипоталамуса, имеющую следствием нару-

шение секреции соматостатина и соматолиберина и как результат — нарушение секреции СТГ.

Между тем для СТГ характерен четкий циркадианный ритм с максимальным уровнем ночью, причем пик СТГ регистрируется через 1 ч после наступления фазы глубокого сна.

Секреция СТГ продолжается на протяжении всей жизни человека: с младенческого возраста до глубокой старости.

При нарушении секреции СТГ возникает системный дефект в развитии организма и диагностируется тяжелая патология. Длительная повышенная секреция приводит к гигантизму и акромегалии, а дефицит гормона роста является главной причиной гипофизарной карликовости (гипофизарного нанизма).

Настоящая статья включает краткие комментарии к использованию в клинической практике генно-инженерного гормона роста. Идеальным объектом для использования СТГ, естественно, является гипофизарный нанизм.

В 70-е годы СТГ был получен путем экстракции из передней доли гипофиза трупов человека. В СССР использовался препарат «Соматотропин» производства Каунасского завода. При лечении больных гипофизарным нанизмом отмечен положительный эффект, однако быстрое нарастание титра антител к СТГ приводило к резкому снижению СТГ-подобного ростового действия препарата. Позднее было установлено, что полученные подобным образом препараты с СТГ-действием дают серьезные побочные реакции, вызывая такое тяжелое, с летальным исходом неврологическое осложнение, как синдром Крейтцфельда — Якоба, что послужило основанием повсеместно запретить использование препаратов СТГ, получаемых из трупного материала.

Драматическая развязка в истории с трупным гипофизарным СТГ и острая социальная потребность в гормоне роста, особенно в детской эндокринологии, стимулировали разработку технологии получения генно-инженерного СТГ различными фирмами. Первой получила ДНК-рекомбинантный СТГ фирма «Каби Фармация» (Швеция) с торговой маркой «Генотропин». Чуть позже успешно опробовали свои аналогичные препараты СТГ фирмы «Элай Лилли» (США) — «Хуматроп», «Арес-Сероно» (Италия) — «Сайзен», «Ново Нордиск» (Дания) — «Нордитропин».

В настоящее время в нашем центре проводятся клинические испытания отечественного препарата «Соматоген» — генно-инженерного СТГ, разработанного центром «Биоинженерия» РАН.

Все эти препараты СТГ обладают высокой эффективностью и безопасностью.

Наш собственный опыт использования СТГ ба-

зируется на клиническом испытании генно-инженерного СТГ «Сайзен» (фирма «Арес-Сероно»). Это референтное исследование было проведено по международному протоколу при лечении детей, страдающих гипопизарным нанизмом. Эта болезнь включает различные по этиологии и патогенезу группы пациентов, поэтому уместно привести краткую характеристику нанизма.

Nanos (греч.) — карлик, синонимы: карликовость, наносомия, микросомия.

Нанизм — резкое отставание в росте и физическом развитии, обусловленное абсолютным или относительным дефицитом гормона роста, которое встречается при патологии собственно гипопиза (нарушение чувствительности соматотрофов к действию СТГ-рилизинг-гормонов, нарушение биосинтеза СТГ внутри клеток), при дефиците в тканях соматомединов, прежде всего ИФРІ, при дефекте в тканях-мишенях рецепторов к СТГ [1].

Следовательно, нанизм, связанный с нарушением системы СТГ — соматомедины — рецепторы, является неоднородным по этиологии и патогенезу заболеванием. У большей части таких больных диагностируется нарушение секреции большинства гипопизарных гормонов (ФСГ, ЛГ, ТТГ, пролактин). Этот синдром характеризуется сложной симптоматикой эндокринных и соматических нарушений.

Гипопизарный нанизм встречается с частотой 1:30 000. Кроме истинного гипосоматотропного гипопизарного нанизма встречаются клинические формы, обусловленные генетически детерминированным дефектом продукции соматомединов или рецепторов к СТГ в тканях. Так, известны варианты псевдогипопизарного нанизма с высоким уровнем СТГ и ИФРІ. Генез его связывают с дефектом рецепторов к ИФРІ, что косвенно доказано резким снижением связывания кожных фибробластов с ИФРІ.

Наш опыт лечения в течение 12 мес детей разного возраста, страдающих гипопизарным нанизмом, показал чрезвычайно высокую эффективность генно-инженерного СТГ. Как и другие авторы, мы отмечали прибавку роста до 12 см в год. Причем чем раньше установлен диагноз и начато лечение, тем значительнее клинический результат. Международный опыт свидетельствует о том, что при истинном гипопизарном нанизме эффект, близкий к действию СТГ, можно получить с помощью инъекций ИФРІ [9]. Эти работы подчеркивают особую важность проведения диагностического поиска по протоколу, практически исключая ошибку, поскольку, например, при дефиците ИФРІ или дефекте продукции рецепторов к СТГ, при сходной клинической картине с истинным гипопизарным нанизмом, лечение таких больных, независимо от дозы и продолжительности курсов, обречено на неуспех. Следовательно, крайне важна верификация диагноза истинного гипопизарного нанизма.

В различных странах накоплен солидный клинический опыт по использованию генно-инженерного СТГ при лечении гипопизарного нанизма и синдрома Тернера. При этом, разумеется, всегда остается сфера деятельности для исследователей, в частности в области оптимизации доз гормона,

курсов лечения, выбора продолжительности перерывов между курсами лечения и т. д.

Эра использования генно-инженерного СТГ в эндокринологии и клинике внутренних и других болезней только начинается, ожидаются фантастические результаты.

В самом деле, СТГ и ИФРІ повышают кровоток и клубочковую фильтрацию у больных с различной почечной патологией [3, 5]. Обнаружено нарушение секреции СТГ и ИФРІ у женщин с первичным бесплодием, ановуляторными циклами [7], сочетанное введение человеческого СТГ и человеческого гонадотропного гормона способствует повышенной продукции прогестерона лютеиновыми клетками [6]. СТГ усиливает овуляцию у женщин со слабым овариальным ответом на изолированное введение гонадотропина [4]. Выраженный позитивный результат — похудание — отмечен при лечении СТГ женщин с экзогенным ожирением [8]. Получены данные о роли СТГ в регуляции метаболизма миокарда при инфаркте миокарда, что открывает новые подходы к лечению и профилактике этой грозной патологии.

В последнее время все чаще появляются работы, в которых показано благотворное влияние СТГ при назначении его лицам пожилого возраста. Известно, что с возрастом уровень СТГ снижается, а у пожилых лиц и людей преклонных лет он достигает минимальных показателей. Синхронно со снижением уровня СТГ атрофируется мышечная масса, уменьшается физическая сила, а следовательно, и толерантность к физическим нагрузкам, резко изменяется инфраструктура костей, как правило, повышается масса жировой ткани, снижается фильтрационная и экскреторная функция почек, частота сердечно-сосудистой патологии значительно выше у лиц с гипопизарной функцией гипопиза. Короткий курс введения человеческого СТГ у пожилых улучшает психосоциальную адаптацию, улучшает или нормализует структуру тела, увеличивает мышечную массу и физическую силу, улучшает функцию сердца и нормализует функции почек [2]. Конечно, такие интригующие результаты благотворного действия СТГ на организм пожилых лиц открывают исключительные перспективы в области геронтологии. Разумеется, следует быть предельно осторожным в выборе доз СТГ, продолжительности курсов лечения и т. д. Необходим строго индивидуальный подход при выборе лиц для использования СТГ. Последний не может быть панацеей для восстановления функций в организме пожилых людей. Первые результаты обнадеживают, соблазнительны, но требуется архисторожность, чтобы не повредить пожилому человеку, хотя бы и страстно, любой ценой желающему омоложения. Да и важно не скомпрометировать такой препарат, как гормон роста. Так что необходимо осторожно, терпеливо изучать оптимальные показания к применению СТГ с учетом многих хронических болезней у пожилых людей.

Данный краткий обзор, думаю, убедил читателя в перспективности использования человеческого СТГ в медицине. Мы планируем организацию на базе детского отделения ЭНЦ РАМН Центра по диагностике и лечению СТГ-дефицитных состояний. Возможно, мы организуем такой

центр совместно с одной из фирм-производителей генно-инженерного СТГ, куда мы сможем госпитализировать пациентов независимо от территориальной принадлежности и где мы будем располагать всем необходимым для быстрого диагностического поиска и выбора оптимальных комбинаций лечения больных с различной эндокринной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Amselem S. et al. // International Symposium on Growth and Growth Disorders, 11-th. — Stockholm, 1991. — P. 81—86.*
2. *Christiansen J. S., Jorgensen J. O. L. // Acta endocr. (Kbh.). — 1991. — Vol. 125 — P. 7—13.*
3. *Hirschberg R., Rabb H., Bergamo R., Kopple J. D. // Kidney int. — 1989. — Vol. 35. — P. 865—870.*
4. *Ibrahim Z. H. Z., Matson P. L., Buck P., Lieberman B. A. // Fertil. and Steril. — 1991. — Vol. 55, N 1 — P. 202—204.*
5. *Kopple J. D., Hirschberg R. // Miner. Electrolyte Metab. — 1990. — Vol. 16. — P. 82—88.*
6. *Lanzone A., Simone N. D., Castellani R. et al. // Fertil. and Steril. — 1992. — Vol. 57, N 1. — P. 92—96.*
7. *Ovesen P., Moller J., Moller N. et al. // Ibid. — P. 97—101.*
8. *Skaggs S. R., Crist D. M. // Horm. Res. — 1991. — Vol. 35. — P. 19—24.*
9. *Wilton P., Sietnieks A. et al. // International Symposium on Growth Disorders, 11-th. — Stockholm, 1991. — P. 111—115.*

«Низкорослые дети сталкиваются в своей жизни с множеством специфических проблем, к которым относятся социальная изоляция, сниженная самооценка, оскорбления со стороны сверстников, ощущение беспомощности и некомпетентности» (Rothem D. et al. Personality development of children With growth hormone deficiency // J. Amer. Acad. Child. Psychiat., 1977. — Vol. 16. — P. 412—426.)

Первое сообщение о работе KIGS (Kabi Pharmacia International Growth Study — Международное исследование по росту фирмы «Каби Фармация») было представлено в декабре 1988 г. Исследование охватывало 467 пациентов — почти всех известных к этому времени больных с нарушенной секрецией гормона роста. В заключение было предложено публиковать в последующих сообщениях обзорную статью, в которой освещались бы изменения, произошедшие в данной группе больных. Представленная работа д-ра К. Альбертсона-Викланда «Демографические исследования KIGS» отражает современный статус KIGS. За время, прошедшее с момента выхода первого выпуска «KIGS известий» (периодичность 2 раза в год), значительно возросло число и изменились соотношения в трех основных группах больных (с идиопатической недостаточностью гормона роста, вторичной недостаточностью гормона роста и прочими видами низкорослости). Это может быть частично обусловлено введением KIGS-классификации по этиологическому принципу, являющейся классификацией диагнозов, основывающихся первично на патогенетических дефектах и затем на наличии или отсутствии недостаточности гормона роста.

В первых двух статьях представленного сборника обсуждаются многофакторная этиология идиопатической недостаточности гормона роста и эффективность заместительной терапии препаратами гормона роста. Д-р Д. А. Прайс приводит результаты обследования и эффективности лечения гормоном роста пациентов с идиопатической недостаточностью гормона роста — с родовой травмой или без таковой. Эти две группы

описываются в сравнении с пятью другими группами больных с врожденной недостаточностью гормона роста: синдромом «пустого» турецкого седла, септооптической дисплазией, расщелиной неба, нейросекреторной дисфункцией и секрецией биологически неактивного гормона роста. Проф. М. Б. Ранке и проф. О. Гилбод обсуждают возможность использования тестов стимуляции секреции гормона роста для прогнозирования эффективности лечения препаратами гормона роста в течение 1 года. Пациенты с идиопатической недостаточностью гормона роста и идиопатической низкорослостью были разделены на подгруппы в зависимости от максимального выброса гормона роста, затем их расчетный рост сравнивался с истинным, достигнутым при лечении гормоном роста.

В следующей статье описываются серьезные осложнения, возникающие при терапии гормоном роста по программе KIGS. Проф. П. Ж. Шатлейн и д-р П. Вилтон описывают все побочные эффекты при терапии гормоном роста, выявленные к началу марта 1992 г.

Если при чтении этого номера «KIGS известия» у Вас возникнут идеи, касающиеся дальнейшего развития темы статей или новых научных исследований, направляйте свои предложения Вашему KIGS-координатору, в Ваше представительство «Каби Фармация» или в правление KIGS в Стокгольме.

Начиная с этого выпуска Международный совет KIGS изменил статус «KIGS известия»: им дан номер ISSN. Это значит, что «KIGS известия» рассматриваются как официальные публикации и могут упоминаться как ссылки в тексте.

Мы надеемся, что этот номер «KIGS известия» покажется Вам интересным.

Директор проекта

Анника Валлстрем