

Лечение гипофизарного нанизма у детей и подростков в Ставропольском крае

К.м.н. Л.Я. КЛИМОВ¹, к.м.н. Р.А. АТАНЕСЯН^{1,3*}, Т.А. УГЛОВА², к.м.н. Т.М. ВДОВИНА¹, В.А. КУРЬЯНИНОВА^{1,2}, М.В. СТОЯН^{1,2}, С.В. ДОЛБНЯ¹, Л.С. АЛАВЕРДЯН¹, Р.И. АРАКЕЛЯН¹, Е.С. СЛАВИЦКАЯ³, Е.О. ДЕМУРЧЕВА³, Т.Б. СЕМЕНОВА³

¹ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия; ²ГБУЗ СК «Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского», Ставрополь, Россия; ³Ставропольский краевой эндокринологический диспансер, Ставрополь, Россия

Проведен анализ клинко-антропометрических показателей 38 детей и подростков с гипофизарным нанизмом в Ставропольском крае, получающих заместительную терапию препаратами рекомбинантного гормона роста (рГР). Продемонстрирована высокая ростостимулирующая эффективность препаратов рГР, а также их позитивное влияние на уровень холестерина крови у детей с соматотропной недостаточностью. Выявлены прогностические факторы эффективности лечения (возраст начала терапии, исходная величина SDS роста). В частности, показано, что терапия препаратами рГР у детей в возрасте 8—10 лет позволяет достичь более высокого ростостимулирующего эффекта, чем при более позднем начале лечения. Показано, что выраженное отставание в росте обеспечивает более существенный эффект препаратов рГР.

Ключевые слова: фармакологические пробы, гипофизарный нанизм, гормон роста, эффективность.

Treatment of pituitary dwarfism in children and teenagers in the Stavropol territory

L.YA. KLIMOV¹, R.A. ATANESYAN^{1,3}, T.A. UGLOVA², T.M. VDOVINA¹, V.A. KURYANINOVA^{1,2}, M.V. STOJAN^{1,2}, S.V. DOLBNYA¹, L.S. ALAVERDYAN¹, R.I. ARAKELYAN¹, E.S. SLAVICKAYA³, E.O. DEMURCHEVA³, T.B. SEMENOVA³

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; ²Municipal children's clinical hospital named after G.K. Philipski, Stavropol, Russia; ³Stavropol Regional Endocrinology Dispensary, Stavropol, Russia

The article is devoted to the analysis of clinical and anthropometric indicators of 38 children and adolescents with pituitary dwarfism in the Stavropol region, receiving replacement therapy with recombinant growth hormone (rGH). The authors demonstrated a high growth stimulating efficacy of the rGR, as well as a positive impact on the level of blood cholesterol in children with somatotrophic deficiency. Prognostic factors influencing the effectiveness of treatment were found (chronological age of initiation of therapy, baseline SDS of growth). In particular, it is shown that therapy with preparations of GH in children aged 8 to 10 years allows you to achieve a higher growth-stimulating effect in comparison with patients whose treatment is carried out at a later age. The study of the relationship between the initial deviation of the length of the body and the results of therapy in patients with growth hormone deficiency illustrates that a pronounced lag in growth is a predictive factor provides a more significant effect drugs rGR.

Keywords: pharmacological tests, pituitary dwarfism, growth hormone, efficiency.

doi: 10.14341/probl201662110-15

В конце 1985 г. были получены биосинтетические препараты гормона роста (ГР) [1]. В декабре 1988 г. были опубликованы результаты исследования KIGS (Kabi Pharmacia International Growth Study), в котором участвовали 467 пациентов с нарушенной секрецией ГР [2]. Именно тогда впервые была предпринята попытка оценки полиэтиологичности дефицита ГР (ДГР) и эффективности заместительной терапии препаратами рекомбинантного ГР (рГР) с помощью прогностических тестов. Безусловно, эффект терапии зависит от дозы рГР, кратности его применения и комплаенса пациентов [3—5].

Обычно рекомендуется проводить терапию ДГР до полного слияния эпифизарных шелей или достижения социально приемлемого роста. В то же время известно, что ГР, помимо ускорения линейного роста, обладает и другими важными эффектами, зна-

чительно повышающими качество жизни: нормализует липидный обмен, функцию сердца, массу тела, мышечную массу, минерализацию костной ткани, интеллектуальную активность [6—9].

Проблема задержки роста у детей и подростков имеет большую медико-социальную значимость [10—12].

Цель исследования — клинко-антропометрический анализ эффективности терапии препаратами рГР пациентов с гипофизарным нанизмом и определение факторов прогноза результатов заместительного лечения.

Материал и методы

Проанализированы результаты терапии 38 (33 мальчиков и 5 девочек) пациентов в возрасте 8—16 лет, получавших препараты рГР в краевом эндокри-

нологическом отделении ГДКБ им. Г.К. Филиппского Ставрополя.

Комплексное обследование пациентов включало: антропометрию, медико-генетическое консультирование, рентгенографию кистей с лучезапястными суставами для определения костного возраста по методу Greulich-Pyle с помощью радиологического атласа, МРТ головного мозга, фармакологические тесты (инсулинотолерантный тест и клофелиновая проба) и определение гормонального профиля (ТТГ, св.Т4, пролактин, кортизол). Результаты антропометрических измерений обрабатывались с учетом пола и возраста с помощью компьютерной программы AnthroPlus WHO и оценивались в стандартных отклонениях для данного возраста.

Для оценки функциональной активности соматотропных клеток аденогипофиза проводили провокационные пробы с инсулином и клофелином. Стимулированный уровень ГР в сыворотке крови определяли иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе IMMULITE 2000XPI («Siemens Healthcare Diagnostics Inc», США) с использованием стандартного набора реактивов.

При верификации диагноза «соматотропная недостаточность» назначали заместительную терапию препаратом рГР РАСТАН («Фармстандарт», Россия). Препарат вводился ежедневно подкожно перед сном с помощью шприц-ручек; доза препарата составляла 0,033 мг на 1 кг массы тела.

Первые инъекции проводили в условиях клиники, дальнейшее лечение осуществлялось в амбулаторных условиях. На фоне терапии пациенты планомерно госпитализировались в среднем 1 раз в год с целью мониторинга антропометрических и клинико-метаболических показателей.

Терапию препаратом рГР длительностью от 1 до 2 лет получали 2 (5,3%) детей, от 2 до 3 лет — 2 (5,3%) пациентов и более 3 лет — 34 (89,4%) пациента. Средняя длительность лечения составила $2,8 \pm 0,08$ года.

Для статистической обработки результатов использовали пакет прикладных программ Microsoft Excel 2007 и ATTESTAT. Межгрупповые различия оценивали с помощью параметрического *t*-критерия Стьюдента. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ДГР до назначения заместительной терапии представлена в **табл. 1**.

Длительный период, в течение которого низкорослость ребенка в сознании родителей не представляла собой медицинскую проблему, отсутствие лабораторно-инструментального обследования и

Общая характеристика пациентов с ДГР до начала заместительной терапии

Показатель	До начала терапии препаратом рГР (<i>n</i> =38)
Возраст появления жалоб, годы	7,7±0,48
Возраст постановки диагноза, годы	10,4±0,51
Возраст на момент начала терапии, годы	11,4±0,45
Скорость роста до терапии, см/год	3,37±0,25
SDS роста	-3,49±0,16
SDS массы тела	0,90±0,30
SD костного возраста	-3,24±0,18
Костный возраст/хронологический возраст (КВ/ХВ)	0,70±0,02

позднее проведение провокационных проб свидетельствуют о достаточно низкой настороженности в отношении задержки роста как возможного симптома многих эндокринных и соматических заболеваний. Таким образом, несмотря на существующие алгоритмы обследования детей с низкорослостью, сохраняется тенденция игнорирования этой проблемы со стороны врачей и родителей.

Сведения об авторах:

Климов Леонид Яковлевич — к.м.н., зав. каф. факультетской педиатрии Ставропольского государственного медицинского университета, Ставрополь, Россия;

Атанесян Роза Артуровна — к.м.н., асс. каф. факультетской педиатрии Ставропольского государственного медицинского университета, детский эндокринолог Краевого эндокринологического диспансера, Ставрополь, Россия, e-mail: rozaatanesyan@rambler.ru;

Углова Татьяна Алексеевна — врач-эндокринолог Городской детской клинической больницы им. Г.К. Филиппского, Ставрополь, Россия;

Вдовина Татьяна Михайловна — к.м.н., врач-генетик Краевого клинического диагностического центра, Ставрополь, Россия;

Курьянинова Виктория Александровна — к.м.н., асс. каф. пропедевтики детских болезней Ставропольского государственного медицинского университета, детский гастроэнтеролог Городской детской клинической больницы им. Г.К. Филиппского, Ставрополь, Россия;

Стоян Марина Валерьевна — асс. каф. факультетской педиатрии Ставропольского государственного медицинского университета, детский гастроэнтеролог Городской детской клинической больницы им. Г.К. Филиппского, Ставрополь, Россия;

Долбня Светлана Викторовна — асс. каф. факультетской педиатрии Ставропольского государственного медицинского университета, Ставрополь, Россия;

Алавердян Лилит Самвеловна — асс. каф. факультетской педиатрии Ставропольского государственного медицинского университета, Ставрополь, Россия;

Славицкая Елена Семёновна — врач-эндокринолог Краевого эндокринологического диспансера, главный эндокринолог Ставропольского края, Ставрополь, Россия;

Семёнова Татьяна Бориславовна — врач-эндокринолог Краевого эндокринологического диспансера, Ставрополь, Россия;

Демуричева Елена Отариевна — врач-эндокринолог Краевого эндокринологического диспансера, Ставрополь, Россия;

Аракелян Рафаэль Исаакович — студент педиатрического факультета Ставропольского государственного медицинского университета, Ставрополь, Россия

В настоящее время средний возраст начала лечения препаратами рГР у детей с гипофизарным нанизмом в Ставропольском крае составляет 11,4 года. Для сравнения, средний возраст начала заместительной терапии, по данным регистра пациентов с ДГР Москвы за 10-летний период (1997—2006), составляет около 6 лет [13].

Дети с ДГР исходно имеют резкую задержку роста и КВ, тогда как отклонения массы тела относительно его длины не наблюдалось.

Анализ скорости роста пациентов на фоне терапии рГР демонстрирует существенную положительную динамику показателя, что иллюстрирует абсолютную эффективность заместительной терапии (рис. 1).

Среднемесячная скорость роста на первом году лечения превосходила таковую до начала терапии в 2,8 раза ($p < 0,001$). На втором году терапии она была в 2,3 раза ($p < 0,001$), а на третьем — в 1,7 раза ($p < 0,05$) выше исходных показателей. Ростостимулирующий эффект рГР снижался на протяжении анализируемого периода: на втором году — в 1,2 раза ($p < 0,01$), а на третьем году — в 1,6 раза ($p < 0,001$) по сравнению с первым годом лечения. Близкие результаты получены при исследовании ростостимулирующего эффекта препаратов рГР в других исследованиях [14—17].

Влияние терапии препаратами рГР на показатель SDS роста и КВ не менее весомо, чем на скорость роста.

Отставание длины тела в течение первого года заместительной терапии уменьшилось на 20,1% по сравнению с исходными показателями ($p < 0,001$). На втором году лечения SDS роста уменьшилось на 20,1% по отношению к показателю первого года ($p < 0,01$), а по отношению к стартовому показателю — на 36,2% ($p < 0,001$). За третий год терапии отставание роста сократилось еще на 19,8% ($p < 0,001$) по отношению к показателю второго года. Динамика SDS длины тела на фоне заместительной терапии препаратом рГР представлена на рис. 2.

Динамика отклонения КВ на фоне заместительной терапии препаратом рГР представлена на рис. 3.

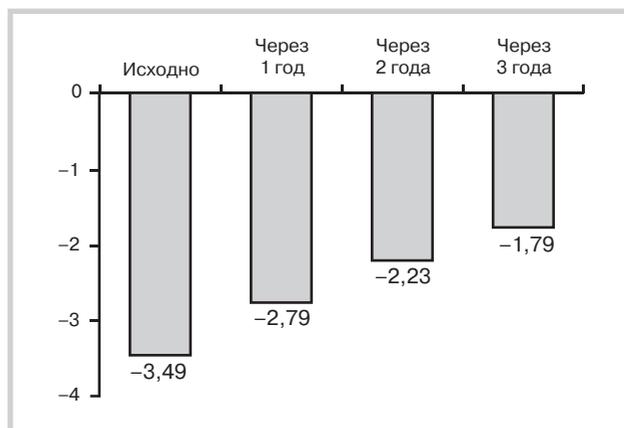


Рис. 2. Динамика отклонения длины тела у пациентов с ДГР на фоне заместительной терапии препаратом рГР.

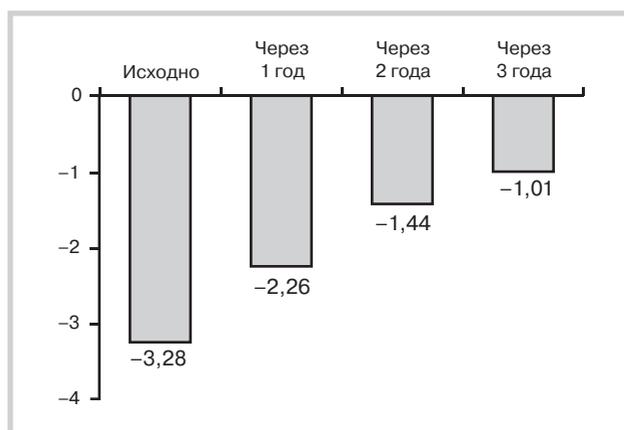


Рис. 3. Динамика отклонения костного возраста у пациентов с ДГР на фоне заместительной терапии препаратом рГР.

Отставание КВ в течение первого года заместительной терапии рГР уменьшилось в 1,5 раза ($p < 0,001$). В течение второго года лечения SDS КВ сократилось в 1,6 раза по отношению к показателю первого года ($p < 0,001$), а по отношению к стартовому показателю — в 2,3 раза ($p < 0,001$).

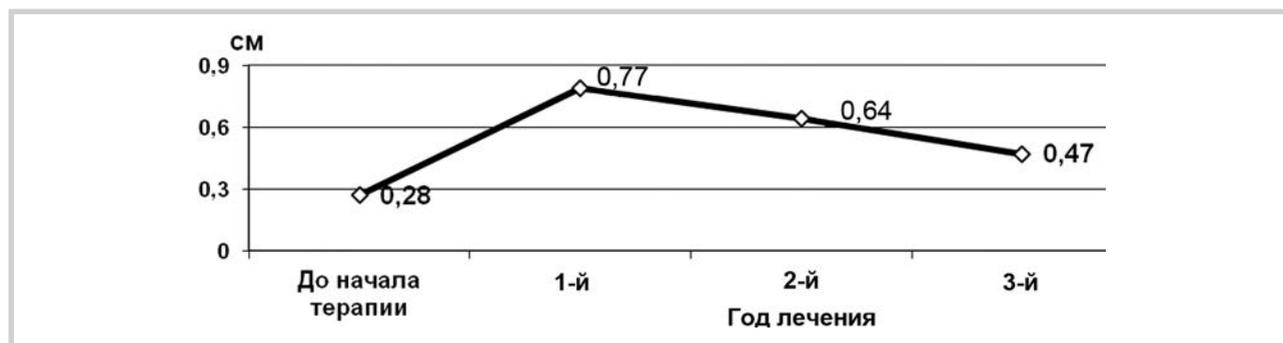


Рис. 1. Динамика скорости роста (см/мес) пациентов с ДГР на фоне заместительной терапии.

Одним из наиболее чувствительных метаболических индикаторов преждевременных сердечно-сосудистых катастроф является дислипидемия в молодом возрасте. Среди обследованных нами пациентов с ДГР частота гиперхолестеринемии составила 50,0% ($n=19$). Поэтому следующим этапом анализа явился мониторинг уровня холестерина (ХС) на фоне заместительной терапии рГР. Исходный уровень ХС у детей с ДГР составил $5,13 \pm 0,13$ ммоль/л, через 1 и 2 года лечения он снижался, составляя $4,6 \pm 0,06$ ммоль/л ($p < 0,001$), $4,5 \pm 0,11$ ммоль/л ($p < 0,001$) соответственно. Очевидно, что помимо ростостимулирующего эффекта, препарат рГР обладает выраженным позитивным влиянием на липидный обмен и использование этого препарата у детей с ДГР нормализует уровень ХС, снижая риск сердечно-сосудистых заболеваний в дальнейшей жизни.

Изменений со стороны гормонального статуса у детей с ДГР на фоне терапии рГР выявлено не было.

Среди 38 пациентов, получающих заместительную терапию, у 2 (5,2%) детей отмечалась интенсивная головная боль и у 3 (7,9%) — миалгия, самостоятельно исчезающая через неделю.

Все пациенты были разделены на три группы в зависимости от возраста начала терапии. 1-ю группу составили дети в возрасте 8–10 лет ($n=13$), 2-ю группу — дети в возрасте 11–13 лет ($n=12$) и 3-ю группу — подростки 14–17 лет ($n=13$).

Результаты терапии пациентов с гипофизарным нанизмом в зависимости от возраста начала терапии приведены на рис. 4.

Хотя на фоне терапии препаратом рГР ускорение роста происходило у детей всех групп, имелись существенные различия ростостимулирующего эффекта рГР в зависимости от возраста начала терапии. В течение первого года скорость роста у паци-

ентов 1-й группы выросла в 3,2 раза ($p < 0,001$), 2-й группы — в 2,5 раза ($p < 0,05$), 3-й группы — в 1,79 раза ($p < 0,01$) по сравнению с исходными показателями. Таким образом, прирост на первом году лечения у детей, начавших курс заместительной терапии в возрасте 8–10 лет, оказался существенно выше аналогичного показателя во 2-й ($p < 0,01$) и 3-й группах ($p < 0,001$). На втором году терапии скорость роста в 1-й и 2-й группах замедлялась, однако по-прежнему, превосходила исходную в 2,6 раза ($p < 0,001$) и в 2,1 раза ($p < 0,01$) соответственно. У пациентов 3-й группы отмечены гораздо более низкие показатели прироста. Интересно, что в этой группе не произошло значимого снижения скорости роста на втором году лечения ($p > 0,05$).

Анализ влияния возраста старта заместительной терапии на ее эффективность у детей с гипофизарным нанизмом показал, что чем раньше начинается лечение рГР, тем выше скорость роста и общий прирост за 3 года. Дети, которым заместительная терапия препаратами рГР начата до пубертатного возраста, имеют заметно более высокие результаты, а подростки, напротив, существенно менее значимые показатели прироста.

С целью изучения связи между исходным отклонением длины тела и результатами терапии, пациенты с ДГР были разделены на три группы. 1-ю группу составили 16 (42,1%) детей, у которых показатель SDS роста на период начала терапии колебался в интервале от $-2,0$ до $-3,0$ (в среднем $-2,7 \pm 0,08$); 2-ю группу составили 12 (31,6%) пациентов с отклонением роста в интервале от $-3,0$ до $-4,0$ SDS (в среднем $-3,4 \pm 0,08$), а 3-ю — 10 (26,3%) детей с отклонением роста более чем $-4,0$ SDS (в среднем $-4,8 \pm 0,26$). Исходная скорость роста у детей 2-й группы была существенно выше, чем у детей 1-й ($p < 0,01$) и 3-й группы ($p < 0,01$).

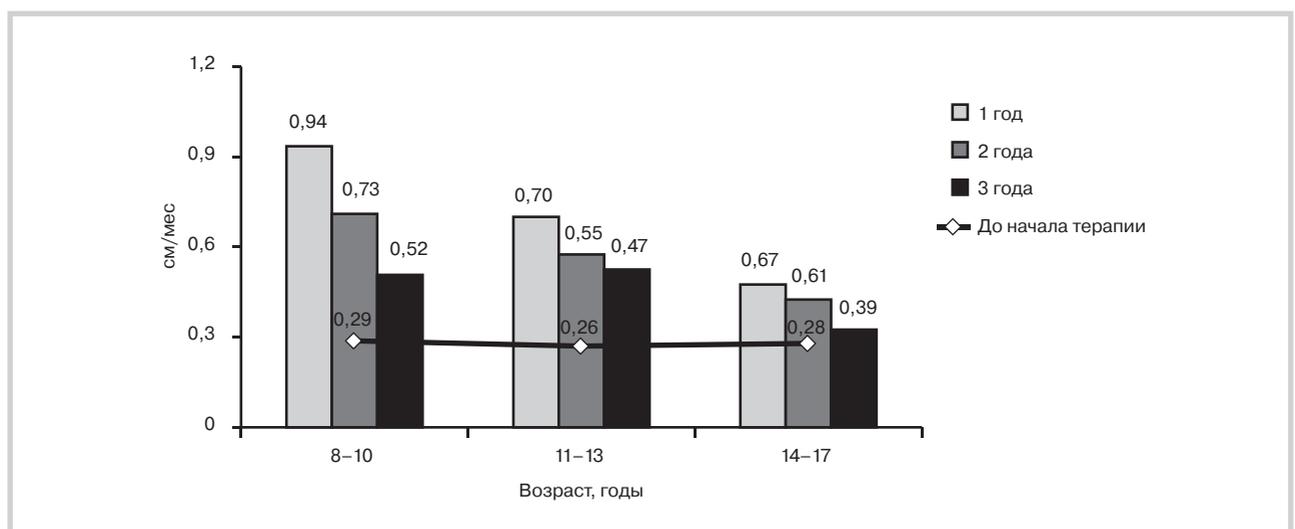


Рис. 4. Среднемесячная скорость роста в зависимости от возраста начала заместительной терапии препаратом рГР.

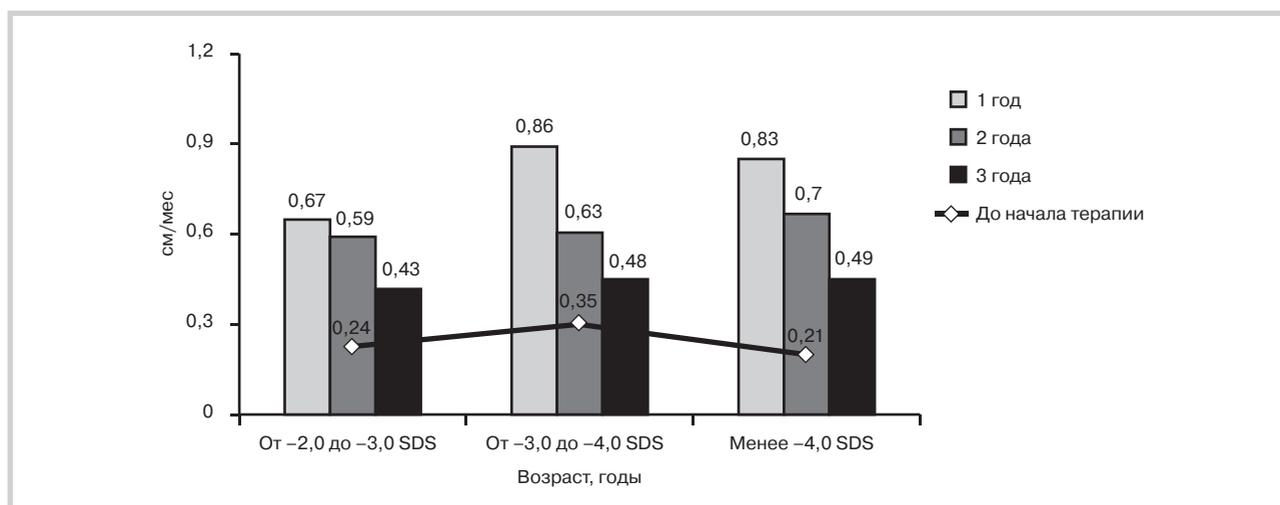


Рис. 5. Динамика скорости роста (см/мес) на фоне заместительной терапии в зависимости от исходного отклонения роста.

В 1-й группе скорость роста в течение первого и второго года терапии превосходила исходный показатель в 2,8 раза ($p < 0,001$) и в 2,5 раза ($p < 0,001$) соответственно. Однако максимальный ростстимулирующий эффект препарата рГР в этой группе, достигаемый на первом году лечения, оказался на 22,1% ниже, чем у детей 2-й группы ($p < 0,05$) и на 19,3% ниже, чем в 3-й группе ($p < 0,05$). У пациентов 3-й группы с наиболее глубокой задержкой роста на втором году заместительной терапии индуцированная скорость роста была в 1,2 раза выше, чем у детей первой группы ($p > 0,05$) и в 1,1 раза выше, чем во второй группе ($p > 0,05$). Очевидно, что максимальное ростстимулирующее действие препарата в течение всех 3 лет терапии имело место у пациентов 2-й и 3-й группы.

Динамика показателей скорости роста в зависимости от исходного показателя SDS роста приведена на рис. 5.

Выраженное исходное отставание в росте, при котором у детей с ДГР отмечается и более глубокое отставание КВ, является фактором прогноза более существенного ростстимулирующего эффекта препарата рГР.

Выводы

1. Высокая эффективность препарата рГР у пациентов с гипопизарным нанизмом выражается в существенном ускорении темпов роста и биологического созревания на протяжении длительного периода, однако эффект заместительной гормональ-

ной терапии в процессе лечения прогрессивно снижается.

2. Своевременная диагностика соматотропной недостаточности и раннее начало заместительной терапии препаратом рГР у детей в возрасте 8—10 лет позволяет достичь более высокого ростстимулирующего эффекта, чем у пациентов, у которых лечение начато в более позднем возрасте.

3. Терапия препаратом рГР позволяет не только существенно улучшить антропометрические показатели детей и подростков, но и нормализовать характерные для ДГР метаболические нарушения. Коррекция гиперхолестеринемии у детей на фоне терапии препаратом рГР оказывает долгосрочный благоприятный метаболический эффект и способствует снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых пациентов с ДГР.

Конфликт интересов отсутствует.

Работа проведена по инициативе авторов без привлечения стороннего финансирования.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Л.Я. Климов, Р.А. Атанесян, Т.А. Углова, Е.С. Славицкая, Е.О. Демурчева, Т.Б. Семёнова.

Сбор и обработка материала — В.А. Курьянинова, М.В. Стоян, С.В. Долбня, Р.И. Аракелян, Л.С. Алавердян.

Статистическая обработка данных — Р.А. Атанесян, Т.М. Вдовина.

Написание текста — Р.А. Атанесян.

Редактирование — Л.Я. Климов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология. — М.: Универсум Паблшинг; 2006. — 600 с. [Dedov II, Peter-

kova VA. *Pediatric endocrinology*. Moscow: Universum Publishing; 2006. (In Russ.).]

2. Ранке М., Гуилбауд О. Уровень гормона роста на фоне проведения стимуляционных проб и эффективность лечения гормоном роста у детей с недостаточностью гормона роста и идиопатической низкорослостью. // Проблемы эндокринологии. — 1993. — Т. 39. — №5 — С. 82-85. [Ranke M, Guilbaud O. Uroven' gormona rosta na fone provedeniya stimulyatsionnykh prob i effektivnost' lecheniya gormonom rosta u detey s nedostatochnost'yu gormona rosta i idiopatcheskoy nizkoroslost'yu. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 1993;39(5):82-85. (In Russ.)].
3. Bowlby DA, Rapaport R. Safety and efficacy of growth hormone therapy in childhood. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004;2:Suppl 1:68-77.
4. Дедов И.И., Ширяева Т.Ю., Фофанова О.В., и др. Изучение эффективности и безопасности применения препарата растан у детей с дефицитом гормона роста и синдромом Шерешевского—Тернера. // Проблемы эндокринологии. 2007;53(2):40-44. [Dedov II, Shiyaeva TY, Fofanova OV, et al. Study of the effectiveness and safety of rastan in children with growth hormone deficiency and turner's syndrome. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2007;53(2):40-44. (In Russ.)].
5. Дедов И.И., Петеркова В.А., Фофанова О.В., Гончаров Н.П. Новая растворимая форма рекомбинантного гормона роста человека «нордитропин симплекс»: результаты клинического исследования в России у детей и подростков с соматотропной недостаточностью. // Проблемы эндокринологии. — 2003. — т. 49. — №4 — с. 36-41. [Dedov II, Peterkova VA, Fofanova OV, Goncharov NP. Novaya rastvorimaya forma rekombinantnogo gormona rosta cheloveka «norditropin simpleks»: rezul'taty klinicheskogo issledovaniya v rossii u detey i podrostkov s somatotropnoy nedostatochnost'yu. *Probl endokrinol (Mosk)*. 2003;49(4):36-41. (In Russ.)].
6. Audi L, Fernández-Cancio M, Camats N, Carrascosa A. Growth hormone deficiency: an update. *Minerva endocrinol*. 2013;38(1):1-16.
7. Дедов И.И., Безлепкина О.Б., Коледова Е.Н. Первый отечественный опыт применения человеческого гормона роста у взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью. // Проблемы эндокринологии. — 2004. — т. 50. — №1 — с. 30-34. [Dedov II, Bezlepkina OB, Koledova EN. Pervyy otechestvennyy opyt primeneniya chelovecheskogo gormona rosta u vzroslykh patsientov s somatotropnoy nedostatochnost'yu. // *Probl endokrinol (Mosk)*. 2004;50(1):30-34. (In Russ.)].
8. Волеводз Н.Н. Гормон роста и сердечно-сосудистая система. // Проблемы эндокринологии. — 2011. — т. 57. — №4 — с. 37-47. [Volevodz NN. Growth hormone and the cardiovascular system. *Probl endokrinol (Mosk)*. 2011;57(4):37-47. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl201157437-47.
9. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):1587-1609. doi: 10.1210/jc.2011-0179.
10. Geisler A, Lass N, Reinsch N, et al. Quality of life in children and adolescents with growth hormone deficiency: association with growth hormone treatment. *Horm Res Paediatr*. 2012;78(2):94-99. doi: 10.1159/000341151.
11. Coste J, Pouchot J, Carel JC. Height and health-related quality of life: a nationwide population study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3231-3239. doi: 10.1210/jc.2012-1543.
12. Volevodz NN, Markosyan RL. Clinical features of growth hormone deficiency in children. *The New Armenian Medical Journal*. 2013;7(2):43-46.
13. Духарева О.В., Анциферов М.Б. Дефицит гормона роста: возможности терапии. // Фарматека. — 2007. — №11 — с. 16-19. [Dukhareva OV, Antsiferov MB. Defitsit gormona rosta: vozmozhnosti terapii. *Farmateka*. 2007;11:16-19. (In Russ.)].
14. Dash RJ, Muralidharan R, Talwar V. Growth hormone therapy. *J Assoc Physicians India*. 1999;47(4):417-425.
15. Печерица О.Г. Диагностика и терапия соматотропной недостаточности в республике татарстан. // Практическая медицина. — 2008. — №3 — с. 50-51. [Pecheritsa OG. Diagnostika i terapiya somatotropnoy nedostatochnosti v respublike tatarstan. *Prakticheskaya meditsina*. 2008;3:50-51. (In Russ.)].
16. Чиклаева О.Н., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А. Результаты 3-летнего применения гормона роста у детей с соматотропной недостаточностью. // Педиатрия. Журнал им. Г.н. сперанского. — 2008. — т. 87. — №5 — с. 25-30. [Chikulaeva OA, Bezlepkina OB, Peterkova VA. Results of triennial growth hormone usage in children with somatotropic insufficiency. *Pediatriia*. 2008;87(5):25-30. (In Russ.)].
17. Tickner N, Keady S. Growth hormone deficiency in the young. *The Pharmaceutical Journal*. 2011;287(7660):19-22.