

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 615.357:577.175.322].03:616.433-008.64].036.8

Т. Ю. Ширяева, О. В. Фофанова, Н. В. Удалова, Н. А. Медведева

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ ГОРМОНА РОСТА "САЙЗЕН" В НОВОЙ ФОРМЕ ВЫПУСКА¹

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

Цель работы — оценка эффективности препарата гормона роста (ГР) "Сайзен" в новой форме выпуска (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 8 мг во флаконах в комплекте с бактериостатическим растворителем в картриджах) у детей с дефицитом ГР, а также оценка удобства использования шприц-ручки Ван.Клик.[®] для введения препарата "Сайзен" в новой форме выпуска.

Пролечено 30 детей (7 девочек и 23 мальчика) в течение 6 мес. С изолированной формой СТГ-дефицита было 10 больных, с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза — 18 больных, синдром де Морсье наблюдался у 2 пациенток.

Доза исследуемого препарата составила 0,033 мг/кг массы тела в день. За 6 мес лечения препарат ГР "Сайзен" дал хороший ростстимулирующий эффект: средняя скорость роста за 6 мес лечения составила 11,15 ± 0,71 см/год, отмечено 2—3-кратное повышение исходно низких уровней ИФР-1 и ИФРСБ-3. За 6 мес лечения имело место достоверное уменьшение суммы 4 измеряемых жировых складок, что свидетельствует об уменьшении количества жировой ткани в организме. Отмечена значимая динамика биохимических показателей на фоне проводимой терапии: снижение уровней общего холестерина и ЛПНП, свидетельствующее об антиатерогенном влиянии терапии ГР на липидный обмен; значимое повышение уровня кальция и фосфора, активности щелочной фосфатазы, превышающей нормальные значения этого показателя в 3,5 раза, указывающие на ускорение процессов костного метаболизма. Согласно проведенной оценке, неблагоприятных явлений и значимых отклонений лабораторных показателей, в том числе показателей глюкозы крови, не отмечено. В целом переносимость препарата ГР "Сайзен" может быть охарактеризована как хорошая, а лечение — как безопасное. Использование автоинжектора для введения препарата ГР удобно и атрауматично для пациентов.

Ключевые слова: препарат гормона роста "Сайзен", дети.

The purpose of the study was to evaluate the efficacy of growth hormone (GH) drug Saizen in a new formulation (lyophilizate for the preparation of solution for injections as 8-mg vials in combination with bacteriostatic solvent in cartridges) in children with GH deficiency and to determine whether a Van.Click.[®] syringe-pen was handy for injection of Saizen in the new formulation.

Thirty children (7 girls and 23 boys) were treated for 6 months. Ten patients had isolated GT deficiency; 18 patients had multiple adenohipophysal hormonal deficiency; de Morsiau's syndrome was observed in 2 patients.

The dose of the test drug was 0.033 mg/kg/day. During 6-month treatment, Sizen showed a good growth-stimulating effect: the mean growth rate was 11.15 ± 0.71 cm/year; there was a 2-3-fold increase in the baseline low levels of insulin-like growth factor (IGF-1) and IGF-CB-3. Over 6 months of treatment, there was a significant decrease in the sum of 4 measured fat folds, which suggests a reduction in the body's adipose tissue. Significant changes were observed in biochemical parameters during the performed therapy: the decrease in the levels of total cholesterol and low-density lipoproteins, which suggests the antiatherogenic effect of GH therapy on lipid metabolism; a significant increase in the level of calcium and phosphorus, the activity of alkaline phosphatase, which is 3.5 times greater than the normal values, which indicate the acceleration of bone metabolic processes. According to the evaluation made, there were no unfavorable phenomena or significant deviation from the normal laboratory parameters, including glucose values. By and large, Sizen tolerance may be regarded as good and its treatment is safe. The use of the autoinjector for GH administration is handy and atraumatic to patients.

Key words: the growth hormone drug Saizen, children.

Эффективность и безопасность заместительной терапии препаратами гормона роста (ГР) у детей с его дефицитом зависит не только от своевременной диагностики дефицита соматотропного гормона роста (СТГ), но и от правильного режима лечения, качества и удобства приготовления раствора препарата ГР и техники его введения. В связи с этим разработка новых форм препарата ГР и устройств, способствующих его адекватному дозированию, а также правильному и безболезненному введению, является чрезвычайно актуальной.

Препарат "Сайзен" ("Сероно Фарма СПА", Италия) представляет собой рекомбинантный ГР, полученный методом генной инженерии.

Цель работы — оценка эффективности препарата "Сайзен" в новой форме выпуска (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 8 мг во флаконах в комплекте с бактериостатическим растворителем в картриджах) у детей с дефицитом ГР,

а также оценка удобства использования шприц-ручки Ван.Клик.[®] для введения препарата "Сайзен" в новой форме выпуска.

Материалы и методы

Обследовано 30 детей (7 девочек, 23 мальчика) с соматотропной недостаточностью.

С изолированной формой СТГ-дефицита было 10 больных, с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза — 18 больных (из них с дефицитом СТГ, ТТГ — 6 детей, СТГ, ТТГ, АКТГ — 12 детей). Синдром де Морсье (септооптическая дисплазия, сочетанная с изолированным дефицитом СТГ) наблюдался у 2 пациенток. Хронологический возраст обследованных составил 10,1 ± 3,6 года, костный возраст — 5,0 ± 2,3 года.

Пациентам было проведено следующее обследование:

1. Антропо- и калиперометрия.
2. Инструментальное исследование.
 - 2.1. Рентгенография кисти с лучезапястным суставом: на скрининговом визите (или не более чем

¹Доложено на Всероссийской конференции по детской эндокринологии "Достижения науки в практику детской эндокринологии".

Таблица 1
Динамика абсолютного роста, SDS роста и Δ SDS роста на фоне лечения

Срок наблюдения	Рост, см	SDS роста	Δ SDS роста
До лечения	115,10 \pm 3,98	-3,79 \pm 0,27	
Через 3 мес	117,80 \pm 3,99	-3,55 \pm 0,27	0,25 \pm 0,05
Через 6 мес	121,52 \pm 3,92	-3,19 \pm 0,27	0,61 \pm 0,06

Примечание. $p < 0,001$ при сравнении показателей в разные сроки наблюдения.

за 7 дней до скринингового визита) и через 6 мес лечения.

2.2. МРТ или КТ головного мозга (скрининговый визит или не более чем за 12 мес до начала исследования).

2.3. ЭКГ (скрининговый визит и через 6 мес).

3. Лабораторные исследования.

3.1. СТГ-стимулирующие пробы (скрининговый визит):

а) проба с клофелином, СТГ — 5 точек (0, 30, 60, 90, 120 мин);

б) проба с инсулином, СТГ — 7 точек (0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 мин).

3.2. Гормональное исследование: ТТГ, свободный T_4 , кортизол (скрининговый визит и через 3 и 6 мес).

3.3. Инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1), белоксвязывающий ИФР-3 (ИФРСБ-3) (скрининговый визит и через 3 и 6 мес).

3.4. Общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи.

4. Консультация окулиста (скрининговый визит и через 3 и 6 мес).

Продолжительность лечения исследуемым препаратом составила 6 мес. Препарат вводили ежедневно подкожно, 1 раз в день вечером, перед сном. Введение препарата проводилось больным или родителями (опекуном).

Доза исследуемого препарата составила 0,033 мг/кг массы тела в день. На 2-м визите в клинику до выдачи лекарственного препарата пациента или родителя (опекуна) обучали методам введения препарата, правильному использованию устройства Клик. Изн.[®] и шприц-ручки Ван.Клик.[®]. Препарат вводили в бедро или в плечо подкожно со сменой места инъекции во избежание развития липодистрофии.

Статистический анализ данных проводили при помощи пакета "Statistica", версия 6.0 (Stat-Soft, 2001). Значимость отличий между выборками с распределением, приближающимся к нормальному, оценивали в тесте Шапиро—Уилка (показатель

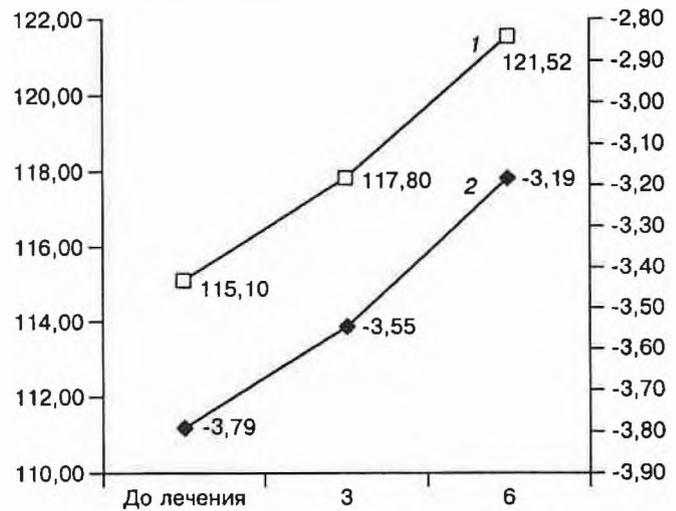


Рис. 1. Динамика средних показателей роста (1) и SDS роста (2) на фоне лечения р-ГР "Сайзен".

По осям ординат: слева — рост (в см), справа — SDS роста. Здесь и на рис. 2—4 по осям абсцисс — период наблюдения (в мес).

SW), использовали t -критерий Стьюдента и расчет 95% доверительного интервала для разности средних (CI 95%). Данные в тексте и таблицах приведены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — стандартная ошибка. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Все дети с недостаточностью ГР исходно имели выраженный дефицит роста и скорости роста. SDS роста к хронологическому возрасту колебался в пределах от -6,6 до -2,0. Костный возраст отставал от паспортного на $5,11 \pm 1,97$ года (2—10). Отношение костного возраста к хронологическому составило $0,48 \pm 0,11$ (0,24—0,64).

За 6 мес лечения препарат ГР "Сайзен" дал хороший ростстимулирующий эффект (табл. 1; рис. 1).

Различие исходных показателей SDS роста и таковых на фоне терапии оказалось значимым уже через 3 мес лечения ($p < 0,001$), еще значительно оно возросло через 6 мес лечения ($p < 0,001$). За 6 мес лечения средняя скорость роста составила $11,15 \pm 0,71$ см/год, ускорение костного возраста — $0,87 \pm 1,22$ года ($M \pm SD$).

Для оценки состояния жировой ткани в организме на фоне лечения определяли ИМТ и толщину основных жировых складок (табл. 2; рис. 2).

За 6 мес лечения отмечено значимое уменьшение суммы 4 измеряемых жировых складок, что

Таблица 2

Динамика калиперометрических показателей и ИМТ

Срок наблюдения	ИМТ, кг/м ²	Бицепс, мм	Трицепс, мм	Подлопаточная область, мм	Подвздошная область, мм	Сумма 4 складок
До лечения	15,98 \pm 0,66	8,78 \pm 0,67	12,3 \pm 0,87	8,94 \pm 0,84	8,13 \pm 0,87	38,14 \pm 2,67
Через 3 мес	15,44 \pm 0,75	7,68 \pm 0,77	11,4 \pm 0,80	8,0 \pm 0,96	7,82 \pm 0,94	34,9 \pm 2,82
Через 6 мес	15,30 \pm 0,65	6,67 \pm 1,05	9,3 \pm 0,88	7,08 \pm 1,30	7,40 \pm 1,12	30,45 \pm 3,94

$p_{0-6} < 0,05$

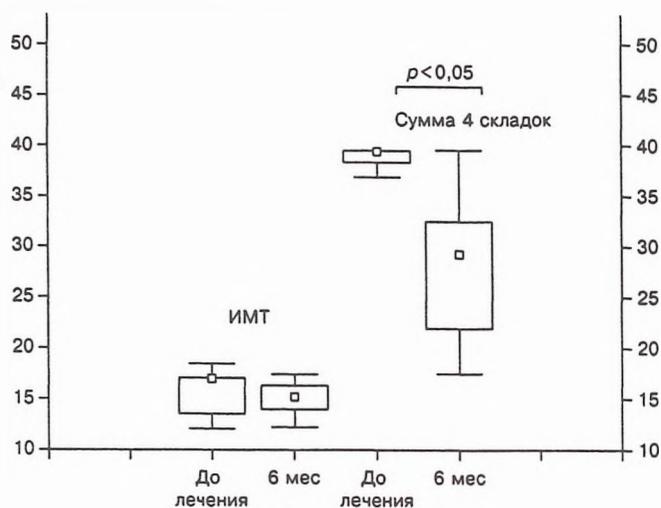


Рис. 2. Изменение ИМТ и толщины жировых складок на фоне лечения р-ГР "Сайзен".

Здесь и на рис. 3, 4: медиана, 25 и 75 квартилей; min, max. По осям ординат: слева — ИМТ (в кг/м²), справа — толщина складки (в мм).

Таблица 3

Показатели липидного обмена на фоне лечения

Показатель, ммоль/л	До лечения	Через 3 мес лечения	Через 6 мес лечения
Холестерин	5,51 ± 0,34	4,55 ± 0,22 <i>p</i> ₀₋₃ < 0,01	4,46 ± 0,13 <i>p</i> ₀₋₆ < 0,01
ЛПВП	1,67 ± 0,13	1,54 ± 0,10	1,55 ± 0,15
ЛПНП	3,60 ± 0,22	2,88 ± 0,17 <i>p</i> ₀₋₃ < 0,05	2,73 ± 0,17 <i>p</i> ₀₋₆ < 0,05
Триглицериды	0,86 ± 0,12	0,92 ± 0,10	0,64 ± 0,05 <i>p</i> ₀₋₆ < 0,05

Таблица 4

Показатели минерального обмена на фоне лечения

Показатель	До лечения	Через 3 мес лечения	Через 6 мес лечения
Кальций общий, ммоль/л	2,41 ± 0,05	2,60 ± 0,001 <i>p</i> ₀₋₃ < 0,05	2,40 ± 0,05
Фосфор, ммоль/л	1,45 ± 0,05	1,65 ± 0,04 <i>p</i> ₀₋₃ < 0,05	1,64 ± 0,11 <i>p</i> ₀₋₆ < 0,05
Щелочная фосфатаза, Ед/л	410,84 ± 43,25	778 ± 75,93 <i>p</i> ₀₋₃ < 0,01	737 ± 56,82 <i>p</i> ₀₋₆ < 0,01

Таблица 5

Показатели белкового обмена и уровня глюкозы на фоне лечения

Показатель	До лечения	Через 3 мес лечения	Через 6 мес лечения
Общий белок, г/л	79,61 ± 0,96	73,61 ± 1,28 <i>p</i> ₀₋₃ < 0,01	73,4 ± 1,16 <i>p</i> ₀₋₆ < 0,01
Мочевина, ммоль/л	6,09 ± 0,28	5,05 ± 0,34	4,67 ± 0,29
АЛТ, Ед/л	18,23 ± 1,55	16,92 ± 1,50	16,06 ± 1,60
АСТ, Ед/л	30,72 ± 2,55	34,07 ± 1,98	31,71 ± 2,37
Глюкоза, ммоль/л	4,52 ± 0,14	4,80 ± 0,22	4,88 ± 0,16

Таблица 6

Показатели ИФР-1 и ИФР СБ-3 на фоне лечения

Показатель, нг/мл	До лечения	Через 3 мес лечения	Через 6 мес лечения
ИФР-1	21,10 ± 2,01	92,35 ± 19,38 <i>p</i> ₀₋₃ < 0,01	109,78 ± 28,16 <i>p</i> ₀₋₆ < 0,01
ИФР СБ-3	685,41 ± 96,34	1877,67 ± 429,20 <i>p</i> ₀₋₃ < 0,01	3911,67 ± 578,97 <i>p</i> ₀₋₆ < 0,01 <i>p</i> ₃₋₆ < 0,05

свидетельствует об уменьшении количества жировой ткани в организме.

Наряду с этим отмечена значимая динамика биохимических показателей на фоне проводимой терапии (табл. 3—5).

Снижение уровней общего холестерина и ЛПНП свидетельствует о благоприятном (антиатерогенном) влиянии терапии ГР на липидный обмен.

Отмечено значимое повышение уровня кальция и фосфора, а также повышение активности щелочной фосфатазы, превышающей нормальные значения этого показателя в 3,5 раза, что указывает на ускорение процессов костного метаболизма (см. табл. 4).

На фоне лечения проведено исследование ИФР-1 и ИФРСБ-3 в динамике. У большинства пациентов отмечено 2—3-кратное повышение исходно низких уровней данных показателей, свидетельствующее о высокой эффективности препарата (табл. 6; рис. 3, 4).

Переносимость и безопасность лечения оценивали в соответствии со следующими критериями: развитие неблагоприятных побочных явлений, общая оценка переносимости, местная переносимость (болевые ощущения), показатели глюкозы крови.

Согласно проведенной оценке, неблагоприятных явлений (периферических отеков, болей в суставах и мышцах, головных болей, повышения внутричереп-

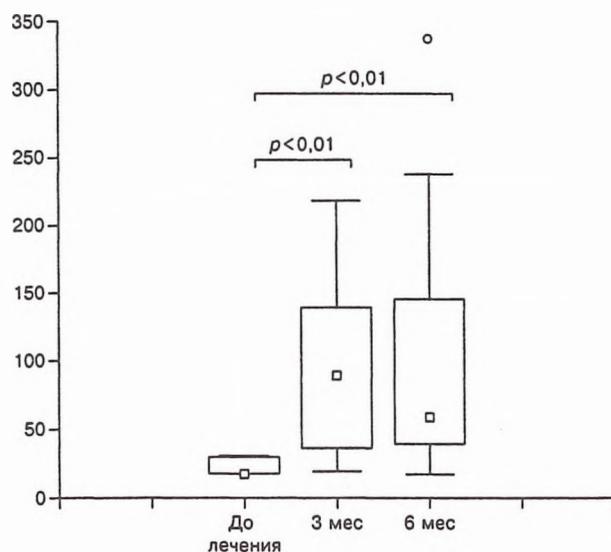


Рис. 3. Изменение уровня ИФР-1 на фоне лечения р-ГР "Сайзен".

По оси ординат — ИФР-1 (в нг/мл).

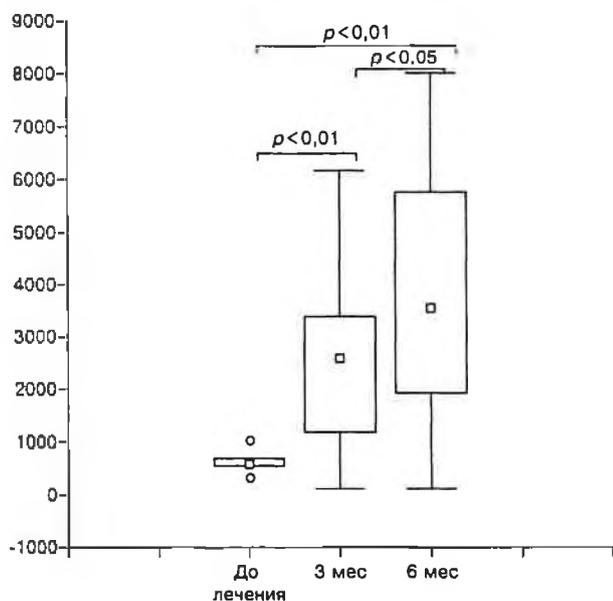


Рис. 4. Изменение уровня ИФРСБ-3 на фоне лечения р-ГР "Сайзен".

По оси ординат — ИФРСБ-3 (в нг/мл).

ного давления) и значимых отклонений лабораторных показателей, в том числе показателей глюкозы крови, не отмечено. Имели место эффекты незначительной выраженности, не требующие отмены или изменения дозы препарата. В целом переносимость препарата ГР "Сайзен" может быть охарактеризована как хорошая, а лечение как безопасное.

Одна из целей исследования — оценка удобства использования шприц-ручки Ван.Клик.[®] для вве-

дения препарата "Сайзен" в новой форме выпуска, являющейся автоинжектором. При использовании данной шприц-ручки значительно упрощается введение препарата и существенно уменьшается боль, испытываемая во время инъекции. С помощью анкетирования пациентов и родителей (опекунов) оценивали удобство и надежность автоинжектора.

По результатам медицинских испытаний, проходивших в течение 6 мес, устройство для введения препарата "Сайзен" (шприц-ручка Ван.Клик.[®]) характеризуется по своим функциональным качествам как удобное и надежное в эксплуатации, а также как эффективное при применении, так как позволяет дозировать препарат с точностью до 0,01 мг, обеспечивает правильное подкожное введение препарата и как следствие этого — хороший ростовой эффект ($6,42 \pm 0,31$ см за 6 мес лечения).

Выводы

1. За 6 мес лечения препарат ГР "Сайзен" в новой форме выпуска показал хорошую эффективность при применении его у детей с соматотропной недостаточностью: средняя скорость роста за 6 мес лечения составила $11,15 \pm 0,71$ см/год; на фоне проводимой терапии отмечено 2–3-кратное повышение исходно низких уровней ИФР-1 и ИФРСБ-3.

2. Переносимость лечения в соответствии с международными критериями была хорошей, лечение — безопасным. Отмеченные эффекты незначительной выраженности не требовали отмены или изменения дозы препарата.

3. Использование автоинжектора для введения препарата ГР удобно и атравматично для пациентов.

Поступила 30.11.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.453-008.1-053.1-053.31:001.5

Л. А. Суплотова¹, Е. Б. Храмова², О. Б. Макарова¹, Н. Ю. Южакова¹, Т. В. Баркова³, В. В. Михальчук³

РЕЗУЛЬТАТЫ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

¹Кафедра терапии с курсом эндокринологии ФПК и ППС и ²кафедра детских болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия; ³ГЛПУ ТО Тюменский областной центр охраны материнства и детства

Цель исследования — оценка эффективности неонатального скрининга на ВДКН за 2003—2004 гг. в Тюмени и определение распространенности классических форм недостаточности 21-ОН у новорожденных по результатам скрининга.

Уровень неонатального 17-ОНП определен у 20 011 новорожденных методом двустороннего флюориметрического иммуноферментного анализа (ELISA) чувствительностью 0,13 нмоль/л с использованием наборов "Delfia Neonatal 17-ОНП". У 124 (0,61%) новорожденных уровень 17-ОНП был выше 60 нмоль/л, по результатам ретестов выявлено 2 ребенка с сольтеряющей формой ВДКН.

Таким образом, частота классических форм ВДКН в тюменской популяции составила 1:10 005 новорожденных. У недоношенных детей с низкой массой тела уровень 17-ОНП достоверно выше, чем у рожденных в срок и с нормальной массой тела.

Ключевые слова: неонатальный скрининг, дефицит 21-гидроксилазы.

The study was undertaken to evaluate the efficiency of the 2003-2004 neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (CAH) in Tyumen and to estimate the prevalence of classical forms of 21-OH deficiency in the newborns by the results of the screening.

Neonatal 17-OHP levels were determined in 20,011 neonatal infants by bilateral enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) at a sensitivity of 0.13 n/mol/l, by using "Delfia Neonatal 17-OHP" kits. In 124 (0.61%), the level of 17-OHP was greater than 60 nmol/l; retests identified 2 babies with salt-losing CAH.

Thus, the incidence of classical forms of CAH was 1:10,005 in the Tyumen population. In low-weight premature infants, 17-OHP levels were significantly higher than those in full-term or normal-weight babies.

Key words: neonatal screening, 21-hydroxylase deficiency.