

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.

Программа неонатального скрининга в медицинской практике была внедрена с целью ранней доклинической диагностики тяжелых врожденных заболеваний, позволяющей своевременно начать патогенетическую терапию и предотвратить тяжелые метаболические и неврологические нарушения в развитии ребенка. К таким заболеваниям относят врожденный гипотиреоз (ВГ), фенилкетонурию (ФКУ), врожденную дисфункцию коры надпочечников (ВДКН), муковисцидоз и некоторые другие.

В России с 1993 г. повсеместно проводится скрининг новорожденных на ВГ и ФКУ. Вопрос об обязательном проведении неонатального скрининга на ВДКН остается открытым, так как положительная прогностическая ценность его признана невысокой [7]. До настоящего времени публикации результатов неонатального скрининга на ВДКН в регионах России отсутствуют.

ВДКН — это группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов, принимающих участие в биосинтезе стероидов коры надпочечников. До 95% всех случаев ВДКН составляет дефицит фермента 21-гидроксилазы (21-ОН), который участвует в цепи синтеза кортизола на этапе окисления 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР) в 11-дезоксикортизол — непосредственный предшественник кортизола. Дефицит кортизола по принципу отрицательной обратной связи приводит к стимуляции АКТГ коры надпочечников и накоплению продуктов, предшествующих дефектному этапу стероидогенеза, а также андрогенов, синтез которых не зависит от активности фермента. Обратная пропорциональная связь между активностью 21-ОН и уровнем 17-ОНР позволила считать этот стероид маркером 21-ОН-дефицита [1]. Клиническая картина заболевания чрезвычайно вариабельна и зависит от степени снижения активности фермента, что и послужило основой для выделения 3 клинических вариантов недостаточности 21-ОН: сольтеряющая, простая вирильная и неклассическая формы [1, 2, 4, 7].

Клинический подход выявления недостаточности 21-ОН зачастую приводит к поздней диагностике заболевания и большому количеству ошибок: до 30% девочек с полной вирилизацией ложно диагностируются в мужском поле; вирильная форма у мальчиков диагностируется только к 4–5 годам, при появлении симптомов преждевременного полового развития [1, 3]. Известно, что именно сольтеряющая форма отмечается у 75% детей с дефицитом 21-ОН; она характеризуется ранними (1–2-я неделя жизни) метаболическими и гемодинамическими нарушениями, приводящими в отсутствие адекватной терапии к летальному исходу вследствие коллапса и кардиогенного шока [1, 5]. В связи с этим определение 17-ОНР в рамках неонаталь-

ного скрининга как метод ранней диагностики ВДКН позволяет предотвратить фатальный исход заболевания.

Методика проведения неонатального скрининга недостаточности 21-ОН была предложена в 1977 г. Pung и соавт. и основана на определении уровня 17-ОНР на фильтровальной бумаге в сухом пятне крови, взятой из пятки новорожденного через 48–72 ч после рождения. К 1991 г. программа неонатального скрининга на ВДКН была внедрена в 29 странах мира, что позволило выявить распространенность недостаточности 21-ОН в различных популяциях [1, 7]. Частота классических вариантов заболевания достаточно высока и составляет в среднем 1:14 000 новорожденных, частота гетерозиготного носительства и неклассических форм ВДКН в некоторых популяциях достигает 1:30 [2]. Распространенность классических форм ВДКН в московской популяции составляет 5,8 на 100 000 детского населения [3].

Таким образом, проведение неонатального скрининга недостаточности 21-ОН может считаться обоснованным.

Одним из условий успешного проведения скрининга является разработка лабораторией, осуществляющей программу скрининга, собственных нормативных стандартов уровня 17-ОНР для детей, рожденных в разные сроки гестации, с различной массой тела. Это позволяет сократить количество ложноположительных результатов, поскольку недоношенные и маловесные дети имеют уровень 17-ОНР, значительно превышающий показатели у детей, рожденных в срок и с нормальной массой тела [1, 5, 7].

В 2003 г. в Тюмени на базе Тюменского областного центра охраны материнства и детства при поддержке Департамента здравоохранения Тюменской области была реализована программа неонатального скрининга недостаточности фермента 21-ОН.

Цель исследования — оценить эффективность неонатального скрининга на ВДКН за 2003–2004 гг. по данным, полученным в Тюмени, и определить распространенность классических форм недостаточности 21-ОН у новорожденных по результатам скрининга.

Материалы и методы

В рамках неонатального скрининга в 2003–2004 гг. уровень 17-ОНР был определен у 20 011 новорожденных Тюмени. Забор крови осуществляли на 3–4-е сутки жизни из пятки новорожденного. Образцы крови наносили на фильтровальную бумагу и высушивали на открытом воздухе (метод сухого пятна). Количественное измерение уровня 17-ОНР в образцах крови проводили в лаборатории Тюменского областного центра охраны материнст-

Перцентильный анализ уровня неонатального 17-ОНР

Показатель	Перцентиль							
	5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й	97-й
Уровень 17-ОНР, нмоль/мл	2,6	3,8	6,21	9,51	13,9	20,3	26,8	35,8

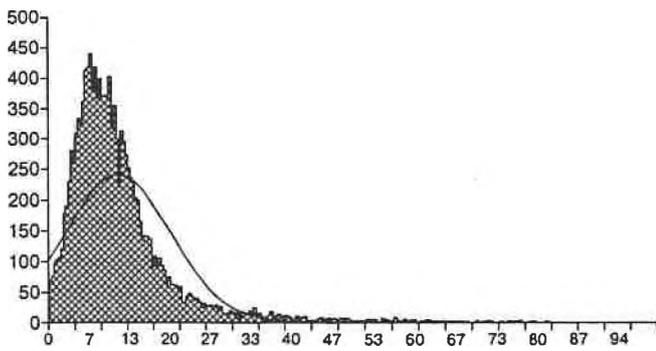


Рис. 1. Распределение неонатального 17-ОНР.
По оси ординат — количество обследованных новорожденных; по оси абсцисс — 17-ОНР (в нмоль/л).

ва и детства методом двустороннего флюорометрического иммуноферментного анализа (ELISA) чувствительностью 0,13 нмоль/л с помощью наборов "Delfia Neonatal 17-ОНР". Пороговым значением недостаточности 21-ОН является показатель 17-ОНР 60 нмоль/л.

Результаты исследования обработаны с использованием пакета программ "Statistica", версия 6.0. Учитывая непараметрический характер распределения уровня неонатального 17-ОНР, проведен перцентильный анализ. Для сравнения 2 независимых групп по одному признаку использовали критерий Манна—Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Проанализировано 20 011 результатов определения неонатального 17-ОНР, доля охвата новорожденных составила 98,95%.

Показатель неонатального 17-ОНР 60 нмоль/л используется как пороговое значение в диагности-

ке недостаточности 21-ОН. Уровень 17-ОНР ниже 60 нмоль/л трактуется как вариант нормы. Все новорожденные с концентрацией 17-ОНР выше 60 нмоль/л обследованы повторно.

Из 20 011 новорожденных у 124 (0,61%) детей в первом тесте определен уровень 17-ОНР выше 60 нмоль/л. По результатам повторного определения 17-ОНР выявлено 2 ребенка мужского пола с недостаточностью 21-ОН. Остальные 122 (98,3%) новорожденных имели транзиторный характер повышения уровня 17-ОНР. Интерпретация показателей 17-ОНР в первом тесте проводилась в отсутствие разработанных референтных интервалов для новорожденных с низкой массой тела, что привело к относительно высокому проценту ложноположительных результатов [6].

Частота классических форм ВДКН в тюменской популяции определена как 1:10 005 новорожденных.

При проведении перцентильного анализа данных установлено, что 50% значений располагаются в интервале от 6,21 до 13,9 нмоль/л (см. таблицу), а уровень 97-го перцентиля не превышает установленной лабораторной нормы.

Распределение уровней неонатального 17-ОНР представлено на рис. 1.

Известно, что уровень неонатального 17-ОНР обратно пропорционален массе тела новорожденного и его гестационному возрасту. В исследовании проведено сравнение показателей неонатального 17-ОНР в группах детей с разной массой при рождении: 1-ю группу составили 39 детей с массой тела при рождении менее 2500 г, во 2-ю группу были включены 202 новорожденных с нормальными показателями массы (рис. 2). Средняя масса тела при рождении составила 2232 ± 187 и 3448 ± 504 г в 1-й и 2-й группах соответственно ($p < 0,001$; $df = 239$). Концентрация 17-ОНР в первом тесте у новорожденных 2-й группы не превышала пороговой величины (60 нмоль/л).

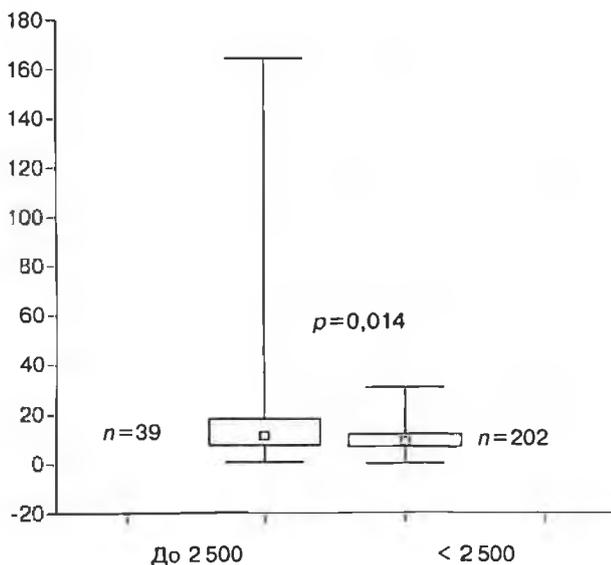


Рис. 2. Уровень 17-ОНР у новорожденных в зависимости от массы тела (Me [25; 75], min, max).

Здесь и на рис. 3 по оси ординат — 17-ОНР (в нмоль/л); по оси абсцисс — масса тела новорожденного (в г).

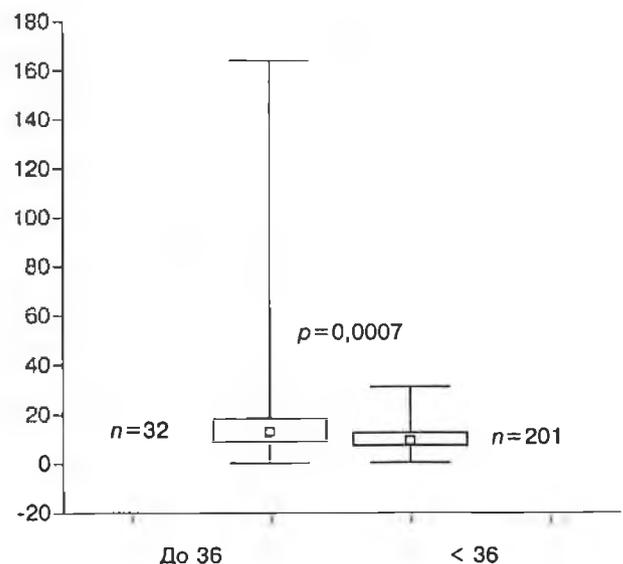


Рис. 3. Уровень неонатального 17-ОНР в зависимости от сроков гестации (Me [25; 75], min, max).

По оси абсцисс — гестационный возраст (в нед).

Медиана и 95-й перцентиль уровней 17-ОНР в 1-й группе достоверно превышали таковой у детей 2-й группы (11,25 и 31,7 нмоль/л против 9,0 и 18,0 нмоль/л; $p < 0,05$).

Проведен анализ зависимости концентрации 17-ОНР от сроков гестации (рис. 3). Для этого новорожденных разделили на 2 группы: в 1-ю группу вошли 32 ребенка с различной степенью недоношенности, во 2-ю — 201 новорожденный со сроком гестации более 36 нед. Средние показатели гестационного возраста у детей 1-й и 2-й групп составили $35 \pm 1,4$ и $38,8 \pm 0,9$ нед соответственно (при этом средняя масса тела новорожденных в группах достоверно различалась ($p < 0,001$; $df = 231$). Определена достоверная слабая отрицательная корреляционная зависимость уровней неонатального 17-ОНР от срока гестации ($r = -0,18$ при $p = 0,007$).

Таким образом, новорожденные с низкой массой тела (менее 2500 г) и сроком гестации менее 36 нед имеют достоверно более высокие показатели неонатального 17-ОНР, что следует учитывать при оценке результатов неонатального скрининга недостаточности 21-ОН.

Выводы

1. По результатам неонатального скрининга частота классических форм дефицита 21-ОН в тюмен-

ской популяции составила 1 случай на 10 005 новорожденных.

2. Высокая доля (0,61%) ложноположительных результатов теста обусловлена отсутствием разработанных референтных интервалов 17-ОНР для новорожденных с малой массой тела.

3. Интерпретация показателей неонатального 17-ОНР должна проводиться с учетом сроков гестации и массы тела новорожденного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: Пособие для врачей / Петеркова В. А., Семичева Т. В., Кузнецова Э. С. и др. — М., 2003.
2. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей. — М., 2002.
3. Карева М. А. Эпидемиология и молекулярная генетика дефицита 21-гидроксилазы у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004.
4. Speiser P. W., White P. C. // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349, N 8. — P. 776–788.
5. Speiser P. W. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 8. — P. 3685–3686.
6. Steigert M., Schoenle E. J., Bason-Laubert A., Torresani T. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 9. — P. 4106–4110.
7. White P. C., Speiser P. W. // Endocr. Rev. — 2000. — Vol. 21, N 3. — P. 245–291.

Поступила 12.07.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006
УДК 615.357.03:616.71-007.152].036.8

И. А. Иловайская¹, Н. Н. Молитвословова¹, Е. И. Марова¹, Л. К. Дзеранова¹,
С. Д. Арапова¹, Л. И. Астафьева², Б. А. Кадашев², Г. А. Мельниченко¹

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АКРОМЕГАЛИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ САНДОСТАТИНА ЛАР

¹ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН, ²ГУ НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко (дир. — акад. РАН и РАМН А. Н. Коновалов), Москва

С целью оценки эффективности и безопасности медикаментозного лечения при акромегалии проведено открытое проспективное исследование влияния лечения пролонгированным октреотидом (сандостатином ЛАР) на содержание гормона роста (ГР) и ИРФ-1, а также на размеры опухоли гипофиза.

В исследование включено 40 пациентов (28 женщин и 12 мужчин) с активной акромегалией в возрасте от 21 года до 65 лет (медиана 45 лет); у 4 (10%) пациентов диагностирована микроаденома гипофиза, у 36 (90%) — макроаденома; 24 пациента не получали никакого лечения ранее, 16 больных были после нерадикального удаления опухоли. Все пациенты получали сандостатин ЛАР в дозе 20 мг внутримышечно 1 раз каждые 28 дней. Средняя длительность лечения 8,25 мес (от 3 до 12 мес). Оценка клинико-гормональных показателей проводилась через 3, 6 и 12 мес лечения. Эффективным считалось снижение на фоне лечения концентрации ГР и/или ИРФ-1 не менее чем на 30% от исходного уровня. Оценка состояния опухоли была проведена при помощи МРТ головного мозга у 26 больных.

Через 3 мес лечения сандостатином ЛАР медиана концентрации ГР достоверно снизилась с 33,5 до 5,55 нг/мл ($p < 0,001$) и в дальнейшем оставалась приблизительно на этом уровне (5,1 нг/мл через 6 мес и 5,35 нг/мл через 12 мес лечения). Сходным образом изменились показатели концентрации ИРФ-1: медиана исходно 779 нг/мл, через 3 мес — 390 нг/мл ($p < 0,001$), через 6 мес — 390 нг/мл, через 12 мес — 330 нг/мл. Через 12 мес лечения снижение ГР < 5 нг/мл наблюдалось у 52,2% пациентов (в том числе снижение ГР $< 2,5$ нг/мл у 33,3% больных) и снижение концентрации ИРФ-1 более чем на 50% от исходного уровня — у 49,9% пациентов (в том числе полная нормализация концентрации ИРФ-1 у 33,3% пациентов). Уменьшение объема опухоли через 12 мес лечения зафиксировано у 38,4% пациентов (в среднем на $41,25 \pm 7,22\%$ от исходного объема), стабилизация роста опухоли — у 59,1% больных.

Полученные данные свидетельствуют о том, что медикаментозная терапия сандостатином ЛАР в дозе 20 мг является эффективным и безопасным методом лечения, приводит к достоверному снижению показателей ГР и ИРФ-1 уже после 3 мес лечения, позволяет добиться контроля над гормональной секрецией и ростом опухоли у большинства пациентов с акромегалией.

Ключевые слова: акромегалия, опухоль гипофиза, гормон роста, ИРФ-1, медикаментозное лечение, сандостатин ЛАР.

To evaluate the effectiveness and safety of drug treatment for acromegaly, the authors conducted an open-labeled prospective study of the impact of treatment with long-acting octreotide Sandostatin LAR) on the content of growth hormone (GH) and IRF-1 and on the size of a pituitary tumor.