

гонад в период полового развития приводит у девочек к отсутствию нормального пубертатного роста. Однако ускорение роста может индуцироваться заместительной терапией малыми дозами эстрогенов. Продолжительное лечение может снизить окончательный рост, судя по опыту, полученному при проведении поддерживающего роста лечения при синдроме Тернера [11]; однако половое развитие девочек следует инициировать в соответствующем социальном возрасте вне зависимости от их роста.

Необходим ли гормон роста для индуцированного половыми гормонами ускорения роста в периоде пубертата?

При изолированной недостаточности ГР ускорение пубертатного роста снижено, но все же идентифицируется у большинства больных. Однако можно спорить о том, что небольшие количества ГР все же вырабатываются. Следовательно, пациенты с нечувствительностью к ГР представляют информативную модель. Z. Laron и A. Pertzelan [12] сообщили о том, что у всех 3 мальчиков, за ростом которых в периоде полового созревания велось постоянное наблюдение, отмечалось явное ускорение пубертатного роста, в то время как аналогичное явление отмечалось лишь у 2 из 6 девочек с этим синдромом. Таким образом, даже при полной нечувствительности к ГР в большинстве случаев половые гормоны могут вызывать ускорение роста в периоде пубертата.

Выводы

Описанные выше эксперименты природы дают достаточно примеров глубокого влияния половых

гормонов на рост в периоде пубертата — при отсутствии половых гормонов ускорения пубертатного роста не отмечается. С другой стороны, не только андрогены, но и эстрогены могут вызывать близкое по показателям к нормальному ускорение пубертатного роста. Вероятно, большая часть ускорения роста в пубертатный период, индуцированного андрогенами или эстрогенами, опосредована ГР. Следовательно, для быстрого роста в период полового развития необходима нормальная секреция ГР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Griffin J. E. // New Engl. J. Med.— 1992.— Vol. 326.— P. 611—618.
2. Zachmann M., Prader A., Sobel E. H. et al. // J. Pediat.— 1986.— Vol. 108.— P. 694—697.
3. Ratcliffe S. G., Butler G. E., Jones M. // Birth Defects.— 1990.— Vol. 26.— P. 1—44.
4. Hunziker U., Largo R., Zachmann M., Prader A. // Europ. J. Pediat.— 1986.— Vol. 144.— P. 550—553.
5. Hochberg Z., Schechter J., Benderly A. et al. // Amer. J. Dis. Child.— 1985.— Vol. 139.— P. 771—776.
6. Wray S. // Control of the Onset of Puberty III / Eds H. A. Delemarre-van de Waal et al.— Amsterdam, 1989.— P. 23—35.
7. Van Dop C., Burstein S., Conte F. A., Grumbach M. M. // J. Pediat.— 1987.— Vol. 111.— P. 684—692.
8. Bourguignon J. P. // Endocr. Rev.— 1988.— Vol. 9.— P. 467—488.
9. Kastrup K. W. // Acta paediat. scand.— 1988.— Suppl. 343.— P. 43—46.
10. Nilsson K. O., Wattsgård C., Albertsson-Wikland K. et al. // Turner Syndrome and Growth Promoting Therapies / Eds M. B. Ranke, R. G., Rosenfeld.— Amsterdam, 1991.— P. 215—219.
11. Turner Syndrome and Growth Promoting Therapies / Eds M. B. Ranke, R. G. Rosenfeld.— Amsterdam, 1991.
12. Laron Z., Pertzelan A. // Induction of Puberty in Hypopituitarism / Eds H. Frisch, Z. Laron.— Rome, 1988.— P. 39—48.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616-055.3-02:616-055.5/.7:575.224.23]-085.357:577.175.322

Р. Розенфелд и участники Всеамериканского коллаборативного исследования

ЛЕЧЕНИЕ ГОРМОНОМ РОСТА ПРИ СИНДРОМЕ ТЕРНЕРА: АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ НА КОНЕЧНЫЙ РОСТ¹

Аннотация

Всеамериканское коллаборативное исследование эффективности лечения гормоном роста (ГР) при синдроме Тернера было начато в 1983 г. 70 девочек с синдромом Тернера были разделены на группы: без лечения, лечение только ГР, лечение только оксандролоном, комбинированная терапия ГР и оксандролоном. Срок лечения составлял 12—24 мес. После завершения данной стадии больные, которые получали лечение только ГР, остались на прежней терапии, тогда как все другие пациенты были переведены на лечение ГР в сочетании с оксандролоном. В настоящее время имеются данные о 62 девочках, которые находились на терапии минимум в течение 3—6 лет. При сопоставлении со скоростью роста, обычно наблюдаемой у нелеченных больных с синдромом Тернера, оказалось, что при лечении как только ГР, так и комбинацией ГР и оксандролона имело место увеличение скорости роста, которое было максимально выражено в течение первых 2 лет исследования и сохранялось на протяжении 6 лет. Хотя лечение ГР в настоящее время у половины

больных еще не закончено, у 14 (82 %) из 17 девочек, получающих только ГР, и у 42 (93 %) из 45 пациенток, получающих сочетанную терапию, рост уже превысил их прогнозируемые показатели во взрослом возрасте. У 30 больных, которые закончили лечение, средний рост в настоящее время равен 151,9 см, тогда как их прогнозируемый конечный рост составлял первоначально 143,8 см. Эти результаты свидетельствуют о том, что терапия ГР может привести к кратковременному (3—6 лет) ускорению темпов роста, а также улучшению конечных показателей роста.

Использование технологии рекомбинантных ДНК для производства человеческого гормона роста (ГР) дало возможность опробовать эффективность этого препарата при синдроме Тернера — заболевании, которое более чем в 95 % случаев проявляется низкоростостью [1, 2]. Ряд исследований, проведенных в США [3—5], странах Европы [6, 7] и в Японии [8], четко показал, что лечение ГР, применяемое как единственный метод терапии или в сочетании с анаболическими стероидами, может привести к кратковременному

¹ Сообщено на XIII Международном симпозиуме по проблемам роста, проводимом фирмой «Каби Фармация» (Гаага, Нидерланды, апрель 1992 г.).

ускорению темпов роста при сравнительно незначительном прогрессирующем костного возраста [9]. Несмотря на то что эти исследования в целом указывают на улучшение ожидаемого роста, продолжительность испытаний в большинстве работ не была достаточной для того, чтобы судить о таком важном показателе, как конечный рост.

Всеамериканское коллаборативное исследование эффективности лечения ГР при синдроме Тернера было начато в 1983 г., и в настоящее время завершается 9-й год его проведения. Предшествующие публикации подтвердили ростовой эффект терапии в течение 1-го года, первых 3 лет и первых 6 лет исследования [3—5]. Так как на текущий момент почти у половины больных лечение завершено, мы имеем возможность провести предварительный анализ влияния терапии на конечный рост.

Больные и методы

В исследование в 1983 г. было включено 70 девочек с подтвержденным при кариотипировании синдромом Тернера [3—5]. У 76 % больных был кариотип 45,X, у 15 % — мозаицизм, у 9 % — структурные изменения одной X-хромосомы. Хронологический возраст в начале исследования варьировал от 4,7 до 12,4 года (в среднем 9,3 года), средний костный возраст составил 8 лет (при максимальном костном возрасте 11,2 года). У всех больных рост был не менее чем на 1SD ниже среднего показателя, принятого для здоровых девочек того же возраста, и скорость роста до начала лечения не превышала 6 см/год. Базальный или стимулированный уровень ГР в сыворотке не ниже 7 мкг/л определялся у всех пациентов.

Больные первоначально были разделены на 4 экспериментальные группы: 1-я — без лечения, 2-я — лечение только оксандролоном (0,125 мг/кг в сутки), 3-я — лечение только ГР (0,125 мг/кг 3 раза в неделю, что соответствует приблизительно 1 МЕ/кг в неделю), 4-я — комбинированная терапия ГР и оксандролоном. Спустя 1—2 года пациенты в 1, 2 и 4-й группах были переведены на комбинированное лечение ГР (1 МЕ/кг в неделю, 3 или 7 инъекций в неделю) и оксандролоном (0,0625 мг/кг/сут). Те больные, которые получали только ГР, были оставлены на прежней терапии.

Из 70 девочек 65 завершили первые 3 года исследования. Еще у 3 больных лечение было в последующем прекращено в связи с недостаточно четким соблюдением режима терапии. Таким образом, в настоящем сообщении представлены результаты анализа, касающиеся 62 больных, некоторые из них находились под наблюдением до 7 лет. В соответствии с протоколом заместительная терапия эстрогенами могла быть начата только у больных, которые находились под наблюдением не менее 3 лет и достигли 14 лет. Лечение ГР и оксандролоном прекращалось при снижении скорости роста до 2,5 см/год и достижении костного возраста 14 лет. Некоторые больные решали сами прекратить лечение в более ранние сроки, однако при этом, как правило, они были удовлетворены ростовым эффектом проведенной терапии.

Результаты

Как сообщалось ранее, скорость роста больных, получающих только ГР или ГР в сочетании с оксандролоном, была максимальной в течение 1-го года лечения, после чего постепенно снижалась [4, 5]. С 1-го по 6-й год терапии только ГР скорость роста составила соответственно 6,6, 5,4, 4,6, 5,2, 5,1 и 4,3 см/год. Ускорение темпов роста на 4-м и 5-м годах лечения связано с переходом на ежедневное введение препарата вместо 3 инъекций в неделю. За тот же 6-летний период у больных, которые находились на комбинированной терапии, скорость роста составила соответственно 10,0, 7,4, 6,1, 5,5, 4,4 и 3,9 см/год. Исходя из данных А. Lyon и соавт. [10], можно было бы ожидать, что девочки с синдромом Тернера приблизительно того же возраста выросли бы на 19 см. В нашем случае больные, получавшие только ГР, выросли на 31,2 см (разница 12,2 см), а те, кто находился на комбинированной терапии, на 37,3 см (разница 18,3 см). В течение того же 6-летнего периода лечения костный возраст у 8 больных, получавших только ГР, увеличился на $5,2 \pm 1,4$ года, а у 11 пациентов, находившихся на комбинированном лечении — на $6,3 \pm 1,6$ года.

На рис. 1 показаны графики роста для всех 62 пациентов, построение относительно ростовых кривых для здоровых девочек и больных с синдромом Тернера, по данным А. Lyon и соавт. [10]. На графиках также отмечен ожидаемый конечный рост, рассчитанный с учетом данных А. Lyon и соавт. [10] на момент начала исследования. Как видно, 14 (82 %) из 17 больных, получавших только ГР, уже превысили свой ожидаемый конечный рост. В группе, в которой с самого начала проводилась комбинированная терапия, рост у 14 (88 %) из 16 пациентов превысил ожидаемые конечные показатели у взрослых. При оценке результатов всех получавших комбинированное лечение больных (1, 2 и 4-я группы) оказалось, что у 42 (93 %) из 45 девочек рост уже сравнялся с первоначально ожидаемым конечным ростом или превысил таковой.

К настоящему времени 30 из 62 больных прекратили лечение ГР (и оксандролоном) по причине того, что они уже достигли той стадии, когда лечение должно было быть прекращено, либо потому, что они сами решили завершить терапию. Средний рост у этих пациентов составляет 151,9 см, что на 8,1 см больше среднего ожидаемого конечного роста (143,8 см). Число больных в каждой из групп слишком мало для того, чтобы можно было провести сравнения между группами, однако во всех 4 группах (у 29 из 30 пациентов) рост уже превысил первоначальные расчетные показатели. На рис. 2 показаны текущие ростовые показатели у всех 62 больных, отложенные на графике относительно хронологического или костного возраста. Как видно, средний рост у больных старше 16 лет превышает 150 см. Даже у девочек в возрасте от 14 до 16 лет средний рост составляет 148 см. Анализ показывает, что лечение не только увеличивает конечный рост, но и способствует нормализации ростовых показателей в детском и подростковом возрасте.



Рис. 1. Графики роста девочек с синдромом Тернера, находящихся на разных видах терапии.

а — лечение только ГР, б — лечение только оксандролоном и затем оксандролоном в сочетании с ГР; в — лечение оксандролоном в сочетании с ГР; г — без лечения (контроль) и затем лечение оксандролоном в сочетании с ГР. Показаны 10, 50 и 90-я ростовые центили для здоровых девочек (сплошные линии) и для нелеченных больных с синдромом Тернера (пунктирные линии). Жирные линии — кривые роста больных, участвовавших в испытании, горизонтальные линии — ожидаемый конечный рост, рассчитанный по данным А. Луо и соавт. [10]. Точки — начало лечения, треугольники — прекращение лечения. По оси ординат — рост (в см); по оси абсцисс — хронологический возраст (в годах).

Обсуждение

Результаты 1-го года [3], первых 3 лет [4] и первых 6 лет [5] Всеамериканского коллаборативного исследования эффективности ГР при синдроме Тернера были опубликованы ранее [3–5]. В этих сообщениях был отмечен значительный ростстимулирующий эффект от лечения ГР, применяемого как в качестве единственного терапевтического средства, так и в комбинации с оксандролоном. Несмотря на то что эффект был максимален в первые годы лечения, он сохранялся на протяжении по крайней мере 5–6 лет. По данным настоящего исследования, 6-летнее лечение только ГР дало чистую прибавку в росте 13 см, а у тех больных, которые получали ГР в сочетании с оксандролоном, прибавка составила 18 см. Принимая во внимание отмеченное умеренное ускорение костного возраста, не приходится ожидать, что конечный рост увеличится столь значительно, однако значение прибавки в росте в детском и подростковом возрастных периодах ни в коем случае не следует недооценивать. У многих больных результатом лечения явилось повышение роста до пределов возрастной нормы, что, естественно, сопровождалось положительным психосоциальным эффектом.

Исследования, проведенные в ряде стран, вклю-

чая Японию [8], Нидерланды [7], Швецию [11] и Бельгию [6], подтверждают данные, представленные в настоящем сообщении. G. Massa и соавт. [12] недавно опубликовали результаты лечения ГР, вводимом ежедневно в дозе 1 МЕ/кг в неделю, что приблизительно соответствует схеме терапии, использованной в нашем исследовании. По их данным, у 33 девочек средняя скорость роста на 1-м году лечения возросла с 3,8 до 7,5 см/год. Важно подчеркнуть, что ускорение темпов роста было приблизительно одинаковым у больных с нормальным сывороточным уровнем ГР, отмечаемым в пробах со стимуляцией, и у больных, у которых максимальный уровень ГР в пробах был ниже 10 мкг/л. Эти данные являются еще одним свидетельством того, что лечение ГР у больных с синдромом Тернера не следует рассматривать как заместительную терапию (например, как у больных с недостаточностью ГР). ГР в данном случае представляет собой фармакологическое средство, позволяющее этим больным как можно в большей степени использовать свой генетический ростовой потенциал.

В связи с малочисленностью больных, у которых лечение было завершено, в предшествующих работах отсутствовала возможность напрямую оценить влияние терапии на конечный рост. Между тем в данном исследовании у 48 % девочек к

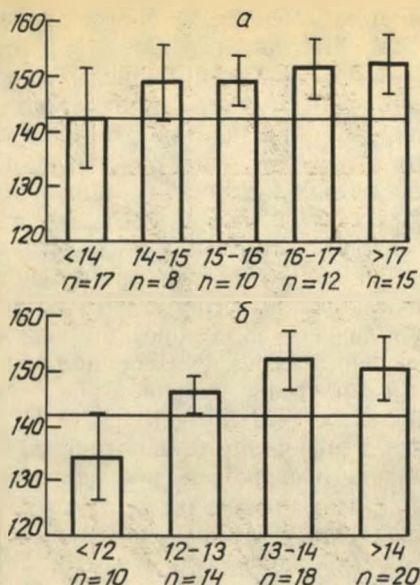


Рис. 2. Сопоставление текущего роста и хронологического возраста (а) и текущего роста и костного возраста (б) у больных с синдромом Тернера, получавших лечение в течение 4—7 лет. Значения представлены как средние $\pm$ SD, горизонтальные линии — средние данные для контрольной популяции, использованные А. Lyon и соавт. [10].

По оси ординат — рост (в см); по оси абсцисс — хронологический возраст (в годах, а), костный возраст (в годах, б).

настоящему моменту терапия была завершена, что позволило нам дать предварительную оценку ее влияния на конечный рост. Следует отметить, однако, что эти результаты могут не полностью отражать действительность, так как можно предположить, что у тех больных, у которых лечение было завершено, ростстимулирующий эффект был максимален. С другой стороны, расчетный конечный рост для этой группы больных составлял 143,8 см, что не отличалось от среднего расчетного показателя для всех 62 пациентов. Кроме то-

го, вполне вероятно, что у некоторых наших пациенток рост может увеличиться еще на несколько сантиметров в течение последующих лет, так как у многих из них еще не были закрыты зоны роста.

Таким образом, на основании имеющихся к настоящему времени данных представляется вполне логичным вывод о том, что лечение ГР, применяемым как в качестве единственного терапевтического средства, так и в комбинации с оксандролоном, приводит к ускорению темпов роста в течение первых 5—6 лет терапии и увеличению конечного роста. Вне сомнения, конечный рост не менее 150 см является вполне реальной целью ростстимулирующей терапии у больных с синдромом Тернера. К положительным эффектам такой терапии следует также отнести нормализацию темпов физического развития в периоде детства и возможность начать заместительное лечение эстрогенами в более физиологичные сроки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Palmer C. G., Reichmann A. // Hum. Genet.— 1976.— Vol. 35.— P. 35—49.
2. Park E., Bailey J. D., Cowell C. A. // Pediat. Res.— 1983.— Vol. 17.— P. 1—7.
3. Rosenfeld R. G., Hintz R. L., Johanson A. J. et al. // J. Pediat.— 1986.— Vol. 109.— P. 936—943.
4. Rosenfeld R. G., Hintz R. L., Johanson A. J. et al. // Ibid.— 1988.— Vol. 113.— P. 393—400.
5. Rosenfeld R. G., Frane J., Attie K. M. et al. // Ibid.— 1992.
6. Vanderschueren-Lodeweyckx M., Massa G., Maes M. et al. // J. clin. Endocr.— 1990.— Vol. 70.— P. 122—126.
7. Rongen-Westerlaken C., Wit J. M., Drop S. L. S. et al. // Arch. Dis. Child.— 1988.— Vol. 63.— P. 1211—1217.
8. Takano K., Hizuka N., Shizume K. // Acta paediat. scand.— 1986.— Suppl. 325.— P. 58—63.
9. Turner Syndrome and Growth Promoting Therapies / Eds M. B. Ranke, R. G. Rosenfeld.— Amsterdam, 1991.
10. Lyon A. L., Preece M. A., Grant D. B. // Arch. Dis. Child.— 1985.— Vol. 60.— P. 932—935.
11. Nilsson K. O. // Acta paediat. scand.— 1989.— Suppl. 356.— P. 160.
12. Massa G., Vanderschueren-Lodeweyckx M., Craen M. et al. // Eur. J. Pediat.— 1991.— Vol. 150.— P. 460—463.

© А. РОЗЕНБЛУМ, 1994

УДК 616.432-008.64:577.175.322]-07

А. Розенблум

ХРОНИКА ИЗУЧЕНИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ РЕЦЕПТОРОВ К ГОРМОНУ РОСТА (СИНДРОМ ЛАРОНА)¹

Отделение педиатрии Медицинского колледжа Университета Флориды, Гейнсвилл, США

Этиология синдромов нечувствительности к гормону роста (ГР) представлена различными факторами, одним из которых является недостаточность рецепторов к гормону роста (НРГР). В настоящее время принято не употреблять ранее применявшиеся термины — «карлик» и «карликовость», поэтому для обозначения недостаточности рецепторов к ГР рекомендуется употреблять эпонимическое название «синдром Ларона».

¹ Сообщено на XIII Международном симпозиуме по проблемам роста, проводимом фирмой «Кабн Фармация» (Гаага, Нидерланды, апрель 1992 г.).

Клинические исследования

В своей статье «Генетический гипопитарный нанизм с высокой концентрацией в крови ГР — скрывается ли под этим заглавием новое врожденное нарушение метаболизма?», Z. Laqon и соавт. [3] описали трех детей сибсов с гипогликемией и другими клиническими и лабораторными признаками недостаточности ГР, но с очень высокой концентрацией иммунореактивного ГР в сыворотке крови. Эти дети были йеменскими евреями, дедушка и бабушка которых являлись двоюродными братом и сестрой. В 1968 г. иссле-