

П. Уилтон от лица исследовательской группы фирмы «Каби Фармация» по лечению инсулиноподобным ростовым фактором I при синдромах нечувствительности к гормону роста

ТЕРАПИЯ РЕКОМБИНАНТНЫМ ЧЕЛОВЕЧЕСКИМ ИНСУЛИНОПОДОБНЫМ РОСТОВЫМ ФАКТОРОМ I У ДЕТЕЙ С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ РЕЦЕПТОРОВ К ГОРМОНУ РОСТА (СИНДРОМ ЛАРОНА)¹

Отдел клинических исследований, «Каби Фармация» — Пептидные гормоны, Стокгольм, Швеция

Аннотация

Двадцать семь больных (14 — женского пола, 13 — мужского пола; 3 — достигшие пубертата) с недостаточностью рецептора к гормону роста (синдром Ларона) получали лечение рекомбинантным инсулиноподобным ростовым фактором I (ИРФ-I) в дозе 40–120 мкг на 1 кг массы тела 2 раза в день в течение 12 мес. SDS для роста в начале лечения находился в интервале от –9,1 до –3,2 (возраст 3,7–22,9 года). До лечения у большинства больных отмечалась повышенная базальная концентрация в сыворотке гормона роста (2,4–208 мЕД/л) и низкая сывороточная концентрация ИРФ-I (<20–69 мкг/л), ИРФ-II (69–295 мкг/л) и ИРФ-связывающего протеина-3 (0,16–1,59 мг/л). У всех, кроме двух самых старших больных, темпы роста увеличились более чем на 2 см/год по сравнению с таковыми до проведения лечения. Асимптоматическая гипогликемия (уровень глюкозы крови <3,0 ммоль/л) была зарегистрирована у 10 больных в 0,7 % измерений. У 4 больных отмечалась симптоматическая гипогликемия. У большинства больных после инъекций отмечалось транзиторное снижение уровня калия в сыворотке крови.

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

Низкорослость, медленный рост, мелкие черты лица и микрогнатия, вдавление переносицы, выпуклость лобных дуг, ожирение, высокий голос и гипогликемия являются обычными симптомами недостаточности рецепторов к гормону роста (НРГР) в раннем детстве. Дети с НРГР резистентны к лечению гормоном роста (ГР) и, будучи взрослыми, достигают роста лишь 110–130 см [1–3]. Биохимически НРГР характеризуется повышением сывороточной концентрации ГР, но низкой концентрацией в сыворотке инсулиноподобного ростового фактора I (ИРФ-I) [4].

Синдром НРГР был впервые описан Z. Larón и соавт. [5], обнаружившими у 2 больных нарушение связывание ГР с клетками печени в биоптатах, что предполагало наличие дефекта рецептора к ГР [6]. К настоящему времени описано несколько нарушений гена для данного рецептора [7–9].

Поскольку в настоящее время доступен ИРФ-I, в 1991 г. было начато клиническое испытание, цель которого заключается в увеличении скорости

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов в начале терапии ИРФ-I

№ пациента	Пол	Возраст, годы	Рост, см	Рост SDS	Масса тела, кг	Массо-ростовой показатель, %	Скорость роста до лечения, см/год
1	Ж.	3,7	74,8	–5,7	9,1	93	5,4
2	М.	4,4	68,0	–8,1	7,3	93	—
3	М.	4,7	81,0	–6,0	8,2	72	5,0
4	Ж.	6,8	85,7	–6,0	11,0	88	3,9
5	Ж.	7,0	101,6	–3,2	16,2	98	4,4
6	М.	7,0	102,0	–3,4	15,0	90	4,1
7	М.	8,1	74,5	–9,1	8,1	84	2,3
8	М.	8,3	88,9	–6,7	12,8	96	4,2
9	М.	8,9	90,2	–6,9	13,5	99	1,8
10	Ж.	8,9	92,4	–6,3	11,6	82	2,5
11	Ж.	9,3	103,6	–4,7	20,6	120	6,4
12	Ж.	9,3	94,6	–6,2	16,8	114	4,8
13	М.	9,3	106,0	–4,5	27,0	152	5,9
14	М.	9,9	116,0	–3,3	32,4	155	5,1
15	Ж.	11,0	86,0	–8,1	12,1	96	2,4
16	Ж.	11,1	87,5	–7,9	12,8	99	3,5
17	Ж.	11,9	105,5	–5,7	21,0	118	5,1
18	Ж.	12,2	114,7	–4,8	29,2	140	4,8
19	Ж.	12,3	100,5	–6,8	19,5	119	7,5
20	Ж.	13,4	104,5	–8,0	21,8	125	0,3
21	М.	13,9	121,0	–4,7	33,8	148	5,3
22	Ж.	14,3	110,0	–8,0	29,0	151	5,6
23	М.	14,5	108,7	–6,8	—	—	—
24	М.	15,7	115,0	–7,6	31,0	150	5,4
25	Ж.	16,1	113,7	–7,8	21,0	102	5,2
26	М.	19,6	131,2	–6,7	28,0	103	1,3
27	М.	22,9	125,7	–7,8	29,0	117	1,7

Таблица 2

Биохимические характеристики пациентов в начале терапии ИРФ-I

№ пациента	ГР, мЕД/л	ГРСР	ИРФ-I, мкг/л	ИРФ-II, мкг/л	ИРФСР-I, мкг/л	ИРФСР-3, мкг/л
1	21	Отс.	<20	80	118	0,57
2	76	»	20	76	242	0,29
3	30	»	<20	139	165	0,69
4	208	»	23	85	192	0,34
5	34	Прис.	45	295	37	1,59
6	8,6*	»	21	227	147	1,14
7	30	Отс.	<20	70	222	0,16
8	43	»	20	88	262	0,41
9	87	»	20	150	135	0,35
10	37	»	<20	86	129	0,58
11	64	Прис.	<20	192	89	0,77
12	83	Отс.	<20	112	129	0,50
13	5,0*	»	22	176	121	0,81
14	28	»	24	197	99	0,92
15	17	»	20	69	103	0,15
16	11	Прис.	21	92	—	0,43
17	14	Отс.	22	153	156	0,67
18	9,6*	Прис.	32	217	47	1,10
19	17	Отс.	—	177	44	—
20	2,6*	Прис.	23	186	150	0,83
21	6,7*	»	<20	213	99	0,87
22	100	Отс.	34	155	74	0,80
23	2,4*	»	69	180	48	0,89
24	2,6*	»	27	160	72	0,75
25	26	Прис.	25	154	70	1,02
26	16	»	20	220	128	1,10
27	9,2*	»	29	158	115	0,54

Примечание. Звездочка — максимальная концентрация ГР при провокационном тесте до начала лечения была >75 мЕД/л. Отс. — отсутствует. Прис. — присутствует.

роста у детей с НРГР. В настоящем сообщении представлены результаты, полученные у 27 больных за первые 12 мес испытания.

Больные и методы

Двадцать семь больных в возрасте от 3,7 до 22,9 года (14 — женского пола, 13 — мужского; 3 — достигшие пубертата) с НРГР из 18 центров, расположенных в 9 странах, получали лечение ИРФ-I (Igef). Антропометрические данные представлены в табл. 1, а биохимические данные — в табл. 2. Пациенты № 7 и 10, № 9 и 16 являются сибсами. Концентрация ГР, как спонтанная, так и во время проведения различных провокационных тестов, измерялась в местных центрах до начала клинических испытаний. Значения, полученные при проведении провокационных тестов, колебались от 44 до 460 мЕД/л (составляя в среднем 145 мЕД/л).

Базальный уровень ИРФ-I до и через 4 дня после начала терапии рекомбинантным ГР (генотропин; 0,1 МЕ на 1 кг массы тела) у всех больных был ниже 0,1 центиля для данного возраста и пола. У пациента № 26 отмечалось незначительное повышение уровня ИРФ-I после генерационного теста, но у этого пациента также отмечались Т-клеточный дефект и атипичная энтеропатия. Содержание ИРФ-II и ИРФ-связывающего протеина-3 (ИРФСП-3) у всех больных было ниже 5-й центили для данного возраста и пола.

Двенадцать больных получали подкожные инъекции рекомбинантного ИРФ-I в начальной дозе 40 мкг на 1 кг массы тела 2 раза в день. Через 3—4 мес у 6 больных эту дозу повысили до 120 мкг/кг 2 раза в день. У 1 пациента доза была увеличена с 40 до 60 мкг/кг 2 раза в день через 3 мес и до 120 мкг/кг 2 раза в день через 6 мес. У остальных 5 больных сохранялась начальная доза 40 мкг/кг 2 раза в день. 15 пациентам ИРФ-I был назначен в начальной дозе 40 мкг/кг 2 раза в день в течение 2 дней, затем в дозе 80 мкг/кг 2 раза в день в течение 2 дней, а затем — 120 мкг/кг 2 раза в день.

Лабораторные исследования

Пробы крови анализировали на содержание ГР, ИРФ-I, ИРФ-II, ИРФСП-I и ИРФСП-3 перед началом лечения и несколько раз во время терапии. Определение концентрации ГР проводилось с использованием методики твердофазного иммуноферментного анализа (ТФ ИФА) в отделе исследований и разработок («Каби Фармация» — Пептидные гормоны, Стокгольм, Швеция). Минимальная ощутимая концентрация составляла 0,4 мЕД/л. При содержании 1,1 мЕД/л интра-, интересисследовательские коэффициенты вариации составляли 4,8 и 28 % соответственно, при содержании 8,7 мЕД/л соответствующие коэффициенты вариации соответствовали 4 и 13 %.

Содержание ИРФ-I анализировалось посредством радиоиммунологического анализа (РИА) в той же лаборатории. Использованный метод был незначительно модифицирован по сравнению с таковым Р. Bang и соавт. [10]. Минимальная определяемая концентрация составляла 20 нг/мл.

При концентрации 187 нг/мл интра-, интересисследовательские коэффициенты вариации составляли 3,1 и 11 % соответственно.

Определение содержания ИРФ-II и ИРФСП-3 проводили посредством специфических радиоиммунологических исследований в лаборатории проф. М. Ranke и д-ра W. Blum в университетской детской больнице Тюбингена (Германия), как описано выше [11, 12]. Минимальные определяемые концентрации составляли 19 и 4—5 нг/мл соответственно. Интраисследовательские коэффициенты вариации соответствовали 3,6 и 3,5 %, а междоисследовательские коэффициенты вариации — 12,2 и 7,3 % соответственно.

Содержание ИРФСП-I анализировалось специфическим РИА с использованием поликлональных антител, полученных от кроликов при введении им 35 кД ИРФСП, изолированного из амниотической жидкости человека. Этот анализ осуществлялся в лаборатории проф. Hall в больнице Каролинска (Стокгольм, Швеция). Минимальная определяемая концентрация ИРФСП-I составляла 3 нг/мл. При концентрации 187 нг/мл интра-, интересисследовательские коэффициенты вариации составляли 3 и 10 % соответственно.

Анализ ГР-связывающего протеина (ГРСП) проводился посредством жидкостной хроматографии высокого давления д-ром М. Postel-Vinay в больнице детских болезней (Hospital des Enfants Malades) Парижа (Франция) [13].

Концентрация глюкозы в крови измерялась с помощью глюкометра («RefloLux, Boehringer», Германия) перед каждой инъекцией и ежедневно на протяжении 5 ч после каждой инъекции в течение первых 5—10 дней проводимого лечения. На протяжении остального периода лечения частые измерения содержания глюкозы в крови осуществлялись на дому. Содержание калия в сыворотке крови определяли до инъекции и через 2, 4 и 8 ч после инъекции каждой новой дозы ИРФ-I. В эти же дни также проводили запись ЭКГ.

Результаты

Линейный рост

Из 5 больных, получавших лечение в дозе 40 мкг/кг 2 раза в день в течение 6—12 мес, к концу периода терапии у 1 девочки появились первые признаки полового созревания. Скорость роста до и во время лечения показана на рис. 1. Средняя скорость роста составляла 3,9 см/год до лечения и 7,4 см/год во время лечения. У всех 5 больных скорость роста возросла по меньшей мере на 2,9 см/год.

У 6 больных доза ИРФ-I была увеличена с 40 до 120 мкг/кг 2 раза в день через 3—4,5 мес вследствие недостаточной стимуляции роста (увеличение скорости роста < 2 см/год). Двое из этих больных (№ 26 и 27) не прореагировали на повышенную дозу. Пациент № 27, который был самым старшим в исследовании (молодой человек 23 лет с признаками полового созревания в начале лечения), прибавил в росте всего на 0,5 см за 4,5 мес лечения в дозе 40 мкг/кг в 2 приема. За 4 мес лечения в дозе 120 мкг/кг 2 раза в день увеличение роста составило 0,3 см; затем он был

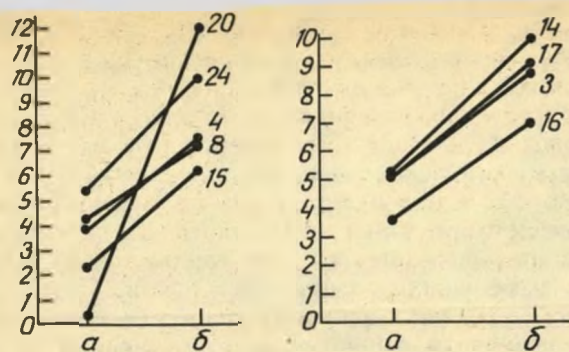


Рис. 1. Скорость роста до (а) и во время 6—12-месячного лечения (б) ИРФ-I (40 мкг/кг).

Здесь и на рис. 2 цифры у кривых — порядковый номер пациента. По вертикали — скорость роста (в см/год).

Рис. 2. Скорость роста у детей, получавших ИРФ-I сначала в дозе 40 мкг/кг, затем — 120 мкг/кг не менее 5 мес.

исключен из исследования. Пациент № 26 был вторым по старшинству в данном исследовании и имел признаки энтеропатии. За время лечения, несмотря на открытость эпифизов, отмечалась очень слабая реакция со стороны роста. Однако у этого пациента улучшились аппетит и его общее самочувствие.

Скорость роста до и во время исследования у 3 больных, для которых имеются данные наблюдения в течение 5—6 мес, представлена на рис. 2. Также на рис. 2 представлены данные 1 ребенка (№ 16), у которого на протяжении 3 мес отмечался недостаточный рост при лечении в дозе 40 мкг/кг 2 раза в день, затем 60 мкг/кг 2 раза в день, но рост его начал увеличиваться при переходе на дозу 120 мкг/кг 2 раза в день. Рост этой девочки увеличился на 4,3 см за первые 6 мес терапии в дозе 120 мкг/кг 2 раза в день. Также на рис. 2 представлены результаты лечения за период 6 мес на аналогичной дозе для другого пациента (№ 3), его рост увеличился на 5,5 см за 6 мес.

Дети с хорошими темпами роста после увеличения дозы не различались по возрасту, SDS (коэффициенту стандартного отклонения) для роста, скорости роста до лечения или по каким-либо биохимическим показателям по сравнению с 5 детьми, у которых наблюдались изменения роста при лечении в дозе 40 мкг/кг в 2 приема. Рост больных, изначально получавших дозу

120 мкг/кг 2 раза в день, в начале и после по меньшей мере 2 мес терапии представлен в табл. 3. Все эти пациенты, видимо, хорошо среагировали на проводимую терапию.

Лабораторные данные

Мы располагаем данными о почасовом измерении содержания глюкозы в крови у 16 обследуемых больных на протяжении 1-й недели терапии. Асимптоматическая гипогликемия (уровень глюкозы $<3,0$ ммоль/л) отмечалась у 10 из этих больных в 14 (0,74 %) из 1338 исследований. Также несколько измерений содержания глюкозы указывало на наличие гипогликемии у больных, получавших минимальную дозу ИРФ-I. У 4 больных была симптоматическая гипогликемия; у 2 детей с самым низким ростом (№ 2 и 7) отмечались выраженные симптомы, вследствие чего они получили глюкагон. У одного из них на 4-й день лечения (80 мкг/кг) развились судороги. У этого пациента в анамнезе имелись указания на судороги, отмечаемые приблизительно через 1-месячные интервалы. У другого ребенка развивалось полубессознательное состояние после вечерней инъекции (1,5 мес на лечении в дозе 120 мкг/кг в 2 приема). У двух других детей (№ 3 и 12) отмечались симптомы меньшей выраженности после первого введения дозы 40 и 80 мкг/кг соответственно.

В нескольких случаях отмечалось транзитное снижение уровня калия: у 6 из 8 больных после инъекции 40 мкг/кг, у 4 из 5 больных — 80 мкг/кг, а у 7 из 7 больных — 120 мкг/кг. Максимальное снижение концентрации калия в крови составляло 1,8 ммоль/л. У 3 из 15 детей на ЭКГ отмечалось снижение зубца Т и/или снижение ST.

Стойких изменений в содержании ГР, ИРФ-I, ИРФСР-I или ИРФСР-3 во время лечения не отмечалось. У большинства больных в период терапии содержание ИРФ-II снижалось.

Побочные эффекты

Отмечалось 7 случаев серьезных побочных эффектов. У 2 детей имела место глубокая симптоматическая гипогликемия (см. выше). У 1 ребенка были головокружение и тошнота в сочетании с понижением артериального давления до 75/40 мм рт. ст. через 45 мин после 1-й инъекции ИРФ-I (в дозе 40 мкг/кг). Содержание глюкозы в крови оставалось в нормальных пределах, в то время как уровень калия снизился с 4,1 до 3,5 ммоль/л через 2 ч и повысился до прежних значений (4,1 ммоль/л) через 4 ч. На ЭКГ было зарегистрировано снижение зубца Т. Указанные симптомы исчезли через 3—4 ч. При обследовании через 14 дней мать девочки сообщила, что после каждой инъекции у ребенка развивалась усталость. Было обнаружено, что через 1,5 ч после инъекции содержание калия в сыворотке крови составляло 2,8 ммоль/л. Терапия ИРФ-I в данном случае была прекращена.

У одного ребенка отмечалась сильная головная боль после 3 мес лечения в дозе 40 мкг/кг 2 раза в день и 1-го месяца — в дозе 120 мкг/кг 2 раза в день. Через несколько дней после прекращения лечения головная боль прекратилась. Еще через

Таблица 3

Рост пациентов, получавших ИРФ-I (120 мкг/кг в 2 приема) с момента начала исследования до и во время терапии

№ пациента	Рост в начале терапии, см	Рост при последнем осмотре, см	Продолжительность терапии, мес
2	68,0	71,5	3
5	101,6	105,0	4
9	103,6	107,2	4
11	94,6	97,0	2
13	90,2	92,6	2
14	106,0	109,6	4*
20	121,0	124,7	3,5
21	110,0	113,8	4
22	108,7	112,9	3
24	113,7	116,0	3,5

* Без терапии в течение 0,75 мес.

10 дней результаты компьютерно-томографического сканирования электроэнцефалографии и люмбальной пункции были нормальными, но при офтальмоскопии был обнаружен двусторонний отек диска зрительного нерва. У другого ребенка, получавшего в той же клинике терапию ИРФ-I, также отмечалась сильная головная боль, но тщательное обследование не смогло выявить причины этого явления. Однако лечение было прекращено на 14 дней.

У 1 ребенка через 10 дней ИРФ-I-терапии развивался частичный периферический правосторонний парез лицевого нерва. Лечение было прекращено и через 12 дней парез ликвидировался. И наконец, у 1 ребенка развилась стафилококковая септицемия с целлюлитом в месте введения внутривенного катетера. Симптомы септицемии исчезли через 3 дня антибактериальной терапии.

Обсуждение

Ранее были опубликованы сообщения о метаболических эффектах инъекций ИРФ-I у больных с НРГР [14, 15]. L. Underwood и соавт. сообщили об усилении линейного роста при проведении 4-месячного курса лечения ИРФ-I в дозе 120 мкг/кг 2 раза в день у мальчика с НРГР [16], а Z. Lagon и соавт. недавно продемонстрировали положительное влияние лечения на линейный рост и жировой обмен у 5 мальчиков с НРГР [17].

В настоящем исследовании 27 больных получали лечение рекомбинантным ИРФ-I в подкожных инъекциях по 2 раза в день в течение примерно 12 мес. У всех больных отмечалось наличие клинических и биохимических признаков НРГР. У большинства детей, получавших лечение не менее 6 мес, темпы роста заметно возросли по сравнению с таковыми в период до проведения лечения, за исключением двух самых старших больных. Один из них обладал всеми биохимическими характеристиками НРГР, но реагировал на генерационный тест. Клиническая картина у него также была сложной, с признаками иммунологических и кишечных нарушений. У другого пациента к началу терапии эпифизы были почти закрыты, но он чрезвычайно желал увеличить свой рост с имеющихся 126 см.

Начальная доза ИРФ-I 40 мкг на 1 кг массы тела в 2 приема была выбрана с тем, чтобы избежать проблем гипогликемии. Из 12 больных у 5 отмечался достаточный рост на этой дозе. Клинические и биохимические данные не могли использоваться для предсказания реакции на проводимое лечение, исключая двух самых старших больных, описанных выше. У большинства больных, не реагировавших на менее высокие дозы, отмечалась реакция на дозу 120 мкг/кг 2 раза в день, так же как у детей, которые получали эту дозу с начала лечения. Остается выяснить, могут ли различия в фармакокинетике объяснить разные реакции на терапию. Фармакокинетика ИРФ-I у взрослых с НРГР уже изучалась (A. Grahnen, G. Mardh, неопубликованные данные). Когда средние значения из этих исследований были использованы в программе компьютерной имитации, лечебная доза 40 мкг на 1 кг массы

тела 2 раза в день приводила к колебаниям концентрации ИРФ-I в крови от 75 до 150 мг/л в течение дня. При использовании в имитации НРГР дозы 120 мкг/кг 2 раза в день концентрации ИРФ-I варьировали от 200 до 450 мкг/л. Эти концентрации находятся в пределах таковых, отмечаемых у быстро растущих здоровых подростков [18, 19].

В первых сообщениях об инъекционном введении ИРФ-I людям были указания на развитие в нескольких случаях гипогликемических реакций [20, 22]. Однако большинство больных получали ИРФ-I внутривенно. Двое самых младших детей в настоящем исследовании были единственными пациентами с выраженными симптомами гипогликемии, и у них же отмечались самые низкие (0,16 и 0,29 мг/л) концентрации ИРФСР-3. Эти реакции зарегистрированы у обоих больных в те дни, когда отмечалось низкое потребление пищи.

Вероятно, снижение в сыворотке крови концентрации калия было инсулиноподобным эффектом, вызванным изменением электролитного баланса в клеточных мембранах. Ранее подобные явления обнаруживались после инъекций как инсулина, так и ИРФ-I кошкам при доклинических исследованиях препарата. За исключением гипогликемической реакции, причинно-зависимая связь других побочных эффектов неясна. Слабость и мышечная гипотония — симптомы, совместимые с гипокалиемией, но неизвестно, имеют ли отношение такие симптомы, как тошнота, головокружение, низкое артериальное давление и усталость, отмеченные у одного из больных, к транзиторному снижению уровня калия в сыворотке крови после инъекции ИРФ-I.

Продолжаются исследования этиологии поражения черепного нерва у 2 больных.

В завершение отметим, что это предварительное сообщение о продолжающемся клиническом испытании рекомбинантного человеческого ИРФ-I у детей с НРГР показывает, что ИРФ-I оказывает положительное влияние на линейный рост. По-видимому, гипогликемия не составляет проблемы, если прием пищи является достаточным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Laron Z., Pertzelan A., Karp M. et al. // J. clin. Endocr.— 1971.— Vol. 64.— P. 1042—1046.
2. Golde D. W., Bersch N., Kaplan S. A. et al. // New Engl. J. Med.— 1980.— Vol. 303.— P. 1156—1159.
3. Laron Z., Klinger B., Erster B., Silbergeld A. // Acta endocr. (Kbh.).— 1988.— Vol. 121.— P. 603—608.
4. Rosenbloom A. L., Aguirre J. G., Rosenfeld R. G., Fielder P. J. // New Engl. J. Med.— 1990.— Vol. 323.— P. 1367—1374.
5. Laron Z., Pertzelan A., Mannheimer S. // Isr. J. med. Sci.— 1966.— Vol. 2.— P. 152—155.
6. Eshet R., Laron Z., Pertzelan A. et al. // Ibid.— 1984.— Vol. 20.— P. 8—11.
7. Godowski P. J., Leung D. W., Meacham L. R. et al. // Proc. nat. Acad. Sci. USA.— 1989.— Vol. 86.— P. 8083—8087.
8. Amselem S., Duquesnoy P., Attree O. et al. // New Engl. J. Med.— 1989.— Vol. 321.— P. 989—995.
9. Meacham L. R., Murphy T. C., Klinger B. et al. // Proceedings of the 72-d Annual Meeting of the US Endocrine Society.— Atlanta, 1990.— Abstr. 1393.
10. Bang P., Eriksson U., Sara V. et al. // Acta endocr. (Kbh.).— 1991.— Vol. 124.— P. 620—629.
11. Blum W. F., Ranke M. B., Bierich J. R. // Ibid.— 1988.— Vol. 118.— P. 374—380.

12. Blum W. F., Ranke M. B., Kietzmann K. et al. // J. clin. Endocr.— 1990.— Vol. 70.— P. 1292—1298.
13. Tar A., Hocquette J. F., Souberbielle J. C. et al. // Ibid.— Vol. 71.— P. 1202—1207.
14. Laros Z., Klinger B., Jensen L. T., Erster B. // Clin. Endocr.— 1991.— Vol. 35.— P. 145—150.
15. Walker J. L., Ginalsua-Malinowska M., Remer T. E. et al. // New Engl. J. Med.— 1991.— Vol. 324.— P. 1483—1488.
16. Underwood L. E., Walker J. L., Pucilowska J. B. et al. // Acta paediat. scand.— 1992.— Suppl. 383.— P. 149.
17. Laros Z., Anin S., Klipper-Aurbach Y., Kliner B. // Lancet.— 1992.— Vol. 339.— P. 1258—1261.
18. Rosenfeld R. G., Wilson D. M., Lee P. D. K., Hintz R. L. // J. Pediat.— 1986.— Vol. 109.— P. 428—433.
19. Merimee T. J., Russell B., Quinn S., Riley W. // J. clin. Endocr.— 1991.— Vol. 73.— P. 1031—1037.
20. Guler H. P., Zapf J., Froesch E. R. // New Engl. J. Med.— 1987.— Vol. 317.— P. 137—140.
21. Laros Z., Klinger B., Erster B., Anin S. // Lancet.— 1988.— Vol. 2.— P. 1170—1172.
22. Laros Z., Klinger B., Silbergeld A. et al. // Acta endocr. (Kbh.).— 1990.— Vol. 123.— P. 378—382.

УДК 616.831-006-053.2-085.357:577.175.322

П. Вилтон, Д. А. Прайс

ЧАСТОТА РЕЦИДИВОВ КРАНИОФАРИНГИОМЫ У ДЕТЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ГОРМОНОМ РОСТА

Аннотация

К 15 января 1992 г. в базу данных KIGS было включено 258 детей (отношение мальчиков к девочкам 1,5:1) с недостаточностью гормона роста (НГР), развившейся на фоне краниофарингиомы (КФ). Длительность лечения гормоном роста (ГР) варьировала от 0,2 до 15,4 года (в среднем 3,9 года). За 1338 лет лечения ГР (суммарно для всех больных) у 17 детей был рецидив КФ спустя 0,25—4,8 года (в среднем 2,3 года) от начала терапии ГР. Возраст в момент выявления опухоли, возраст и SDS для роста в начале лечения ГР, доза ГР, а также скорость роста до и в течение первого года лечения ГР не различались у больных с рецидивом и без такового. Частота рецидивов была также одинаковой у больных, которым проводилось одно хирургическое лечение, и у тех, у которых операция сочеталась с рентгенотерапией.

КФ представляет собой неконтролируемый рост эмбриональной ткани в гипоталамо-гипофизарной области. Распространенными клиническими проявлениями являются головная боль, нарушение зрения, а также задержка роста и полового развития, возникающие вследствие гипофизарной недостаточности. Лечение КФ проводится хирургическим методом (радикальное или субтотальное удаление, аспирация кист), который может использоваться самостоятельно или сочетаться с рентгенотерапией. В редких случаях рентгенотерапия применяется как единственный метод лечения. Имеющиеся данные о частоте рецидивов у больных с КФ значительно варьируют и зависят от локализации и размеров опухоли, а также эффективности проведенного лечения. У большинства детей с КФ развивается НГР и многим из них показана заместительная терапия. Именно поэтому очень важно иметь доказательства влияния терапии ГР на частоту рецидивов. К 15 января 1992 г. в базе данных KIGS было 218 детей с КФ, которые получали лечение ГР. Здесь представлен анализ частоты рецидивов у этих больных.

Методы

Из базы данных KIGS, содержащей к 15 января 1992 г. информацию об эффективности и безопасности лечения ГР у 9209 детей, были выбраны дети с диагнозом КФ и рецидивом опухоли. Затем был проведен анализ историй болезни этих детей. Возраст диагноза КФ в данном сообщении приведен с точностью до года, при этом декабрь принят за месяц установления диагноза.

Результаты

Общая популяция детей с КФ

В базу данных KIGS к 15 января 1992 г. было включено 228 детей (отношение мальчиков к девочкам 1,5:1) с КФ. Возраст в момент установления диагноза был приведен в 222 случаях. Диагноз опухоли ставился в среднем в возрасте 8,6 года, с колебаниями от 0,5 до 18,5 года. Проводились следующие виды терапии: только хирургическое лечение — в 117 (45 %) случаях, операция + рентгенотерапия — в 86 (33 %), только рентгенотерапия — в 13 (5 %), данные отсутствовали — в 42 (17 %). Возраст к началу терапии ГР варьировал от 0,3 до 18,6 года (в среднем 10,4 года, $n=258$). Лечение ГР было начато в среднем через 0,8 года после установления диагноза КФ (максимально через 9,8 года). У некоторых детей лечение ГР было начато до установ-

Таблица 1

Случаи рецидивов КФ на фоне лечения Генотропином® и Соматонормом® после операции, рентгенотерапии и комбинированного лечения

Возраст в момент выявления КФ, годы	Пол	Метод лечения КФ	Возраст в начале лечения ГР, годы	Возраст в момент выявления рецидива, годы
2	М.	Х	3,4	6,5
4	М.	Х	4,6	4,8
5	М.	Х	6,2	10,9
6	Ж.	Х+Р	6,3	6,8
6	М.	Х	8,9	10,2*
6	Ж.	Х	8,6	13,5
8	М.	Р	12,8	16,6**
9	М.	Х+Р	9,8	11,6
9	М.	Х+Р	9,1	12,1
9	Ж.	Х	12,3	13,1
10	М.	Х+Р	14,6	15,3*
10	Ж.	Х	12,2	15,3
10	М.	Х+Р	11,7	15,8
11	М.	Х	11,5	12,8
11	Ж.	Х+Р	15,0	17,8
13	М.	Х	17,5	18,3
13	М.	Х	14,2	16,4*

Примечание. * Один рецидив до лечения ГР. ** Два рецидива до лечения ГР. Х — хирургический метод лечения, Р — рентгенотерапия.