

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ KIGS

Аннотация

Восьмое сообщение KIGS (Международное исследование по росту фирмы «Каби Фармация») основано на анализе результатов лечения 7083 детей из 18 стран. Из них 3380 имели идиопатическую недостаточность гормона роста (НГР), 1111 — НГР вследствие органических поражений и 2592 — другие причины низкорослости. Все дети находились на различных схемах введения гормона роста. Продолжительность лечения при идиопатической НГР составила в среднем 3,5 года, при органических нарушениях — 4 года, при прочих видах низкорослости — 3,3 года. В начале лечения все дети имели низкий рост: —2,7 SDS (нормативы Таннера) при идиопатической НГР, —2,2 SDS при органической НГР (—1,75 SDS при опухолях мозга, —1,8 SDS при лейкозах), —2,9 SDS при прочих видах низкорослости. Средний возраст детей во всех группах перед началом лечения был около 10 лет. Скорость роста до лечения была низкой по сравнению со здоровыми детьми того же возраста. В большинстве случаев (95 %) лечение гормоном роста проводилось ежедневно или 6 раз в неделю, в то время как доза вводимого гормона в разных странах значительно варьировала (от 0,4 до 0,7 ЕД/кг в неделю). Последующий анализ базы данных KIGS позволит проследить, каким образом эти различия повлияют на темпы роста и конечный результат лечения.

В феврале 1992 г. 7083 ребенка, получающих лечение гормоном роста (ГР), были включены в главную базу данных KIGS (Международного исследования по росту фирмы «Каби Фармация») (табл. 1). Распределение пациентов по трем основным группам: с идиопатической НГР, недостаточностью ГР вследствие органических поражений и с прочими видами низкорослости показано на рис. 1. Благодаря использованию новой классификации 1991 г. процентное соотношение пациентов с НГР

снизилось с 84 до 63 (с идиопатической НГР — с 82 до 75 %, в то время как количество пациентов с органическими поражениями возросло с 18 до 25 %). Группа больных с прочими видами низкорослости также стала более многочисленной: 17—37 % от общего количества больных, включенных в базу данных KIGS. В новой классификации выделена также группа синдромальных форм (синдром Тернера и др.), в которой не учитывается степень недостаточности секреции ГР.

Как и в предыдущих сообщениях, во всех группах, за исключением больных с синдромом Тернера и другими синдромальными формами, мальчиков было больше, чем девочек.

Для базы данных KIGS в целом отношение частоты изолированной НГР к частоте гипопитуитаризма при идиопатической НГР и при органической НГР равно соответственно 6,8 и 1,0. В табл. 2 приведены данные по разным странам.

Рост родителей и ожидаемый рост детей

Со времени последнего сообщения KIGS еще 1700 детей были включены в базу данных. Родители детей во всех группах, за исключением детей с органической НГР, были невысокими (табл. 3). Как уже сообщалось ранее, родители детей с внутриутробной задержкой роста имеют самый низкий рост.

Длительность лечения и распределение по возрасту ко времени данного сообщения

В соответствии с базой данных KIGS к весне 1992 г. средняя длительность лечения детей с идиопатической НГР составляла 3,5 года, с органической НГР — 4 года (рис. 2 и табл. 4).

Таблица 1
Количество больных и отношение мальчиков (М) и девочек (Д) с классической НГР и другими диагнозами

Диагноз	Число больных	Частота, %	М/Д
Идиопатическая НГР	3380	47,7	2,3
Органическая НГР	1111	15,7	1,5
Низкорослость	2592	36,6	2,0
Всего	7083	100,0	1,7
Органическая НГР			
Врожденная	217	3,1	1,7
Гипоталамо-гипофизарные опухоли	349	4,9	1,4
Другие опухоли головного мозга	266	3,8	1,5
Лейкоз	132	1,9	1,3
Прочие приобретенные	147	2,1	2,1
Всего	1111	15,7	1,5
Низкорослость			
Идиопатическая	942	13,3	2,3
Синдром Тернера	476	6,7	
Синдром Рассела — Сильвера	55	0,8	2,2
Прочие синдромы	214	3,0	0,9
Внутриутробная задержка роста	481	6,8	2,0
Другие причины	424	6,0	1,8
Всего	2592	36,6	2,0

Таблица 2
Частота изолированной НГР и гипопитуитаризма и распределение больных по полу в различных странах

Страна	Идиопатическая НГР			Органическая НГР			Прочие	
	%	М/Д	И/Г	%	М/Д	И/Г	%	М/Д
Ав	22	3,0		18	1,6		59	1,2
Бе	59	1,2	3,8	32	1,7	1,0	9	0,8
Ге	50	2,6	3,5	21	2,0	1,1	29	1,3
Ис	53	2,5	7,7	7	1,7	1,5	40	1,3
Фи	41	1,9	3,9	31	1,2	1,0	28	1,0
Фр	64	2,1	13,8	10	1,6	0,9	26	0,7
Вб	40	1,9	5,2	22	1,7	1,1	38	0,7
Яп	44	2,3	13,0	9	1,1	0,5	47	2,1
Шв	54	3,0	8,0	20	1,3	1,1	26	1,1
Всего...	48	2,3	6,8	16	1,5	1,0	37	1,2

Примечание. Ав — Австралия, Бе — Бельгия, Ге — Германия, Ис — Испания, Фи — Финляндия, Фр — Франция, Вб — Великобритания, Яп — Япония, Шв — Швеция. М/Д — мальчики/девочки, И/Г — отношение частоты изолированной НГР к частоте гипопитуитаризма. Для Австралии данные по идиопатической НГР и гипопитуитаризму не были получены.

Таблица 3

Рост родителей и ожидаемый рост детей

Диагноз	Число больных	Средний SDS для роста		
		мать	отец	ожидаемый рост
Идиопатическая НГР	3182	-0,9	-0,7	-0,8
Органическая НГР	987	-0,2	-0,1	-0,2
Низкорослость	2422	-1,0	-0,8	-0,9
Всего...	6591	-0,8	-0,7	-0,7

Органическая НГР

Врожденная	190	-0,3	-0,4	-0,3
Гипоталамо-гипофизарные опухоли	304	-0,3	-0,2	-0,3
Другие опухоли головного мозга	245	0,0	0,1	0,1
Лейкоз	118	-0,1	0,1	0,0
Прочие приобретенные	130	-0,5	-0,3	-0,4
Всего...	987	-0,2	-0,1	-0,2

Низкорослость

Идиопатическая	899	-1,2	-1,0	-1,1
Синдром Тернера	448	-0,3	-0,3	-0,4
Синдром Рассела — Сильвер	49	-0,7	-0,4	-0,5
Прочие синдромы	205	-0,3	-0,3	-0,3
Внутриутробная задержка роста	449	-1,5	-1,3	-1,4
Другие причины	372	-1,2	-1,0	-1,0
Всего...	2422	-1,0	-0,8	-0,9

Распределение по возрасту ко времени данного сообщения

Средний возраст детей в большинстве групп базы данных KIGS к моменту публикации настоящего сообщения превысил 14 лет (табл. 5).

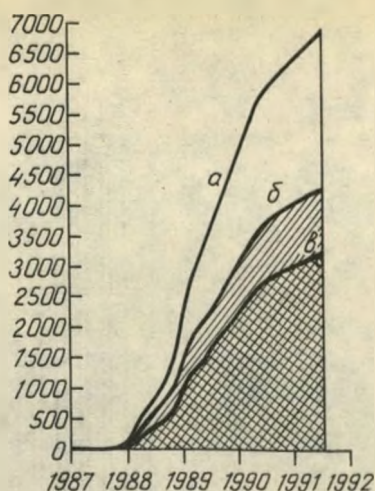


Рис. 1. Число больных, включенных в сообщение № 8.

а — дети с низкорослостью; б — дети с органической НГР; в — дети с идиопатической НГР.

Возраст начала пубертата

Дети с идиопатической НГР, как мальчики, так и девочки (рис. 3) имели более поздние сроки начала пубертата. За начало пубертата принимались стадия II для молочных желез и объем тестикулов более 4 мл. 10, 50 и 90-я перцентили для возраста начала пубертата (по Таннеру) показаны на рис. 3.

Возраст и рост детей к началу терапии ГР

Возраст детей в большинстве групп к началу терапии ГР был около 10 лет. Как и ожидалось, самые младшие дети были в группах больных с врожденной НГР и среди больных с внутриутробной задержкой роста (как в сочетании с синдромальными формами, так и без таковых), (рис. 4 и табл. 6).

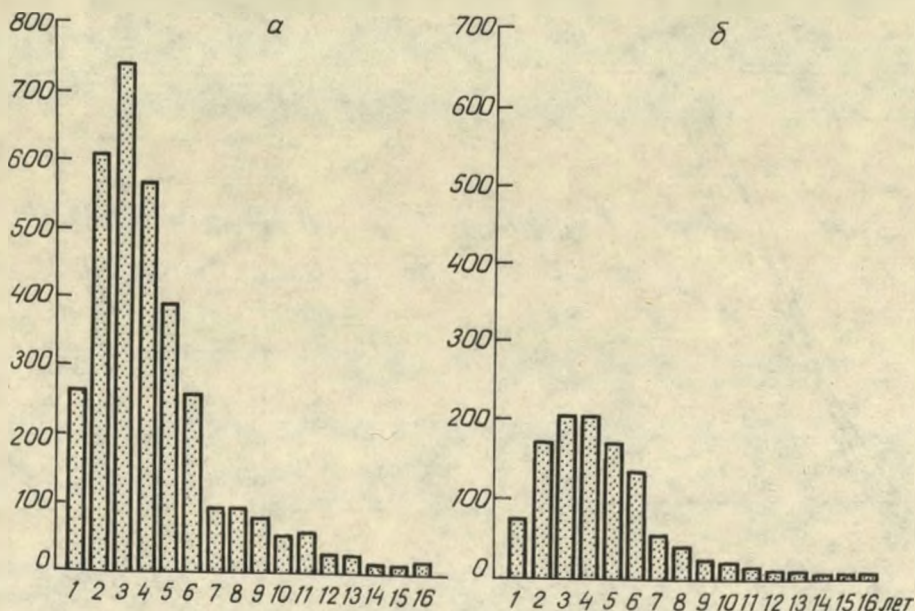


Рис. 2. Длительность лечения детей с НГР.

а — дети с идиопатической НГР; б — дети с органической НГР.

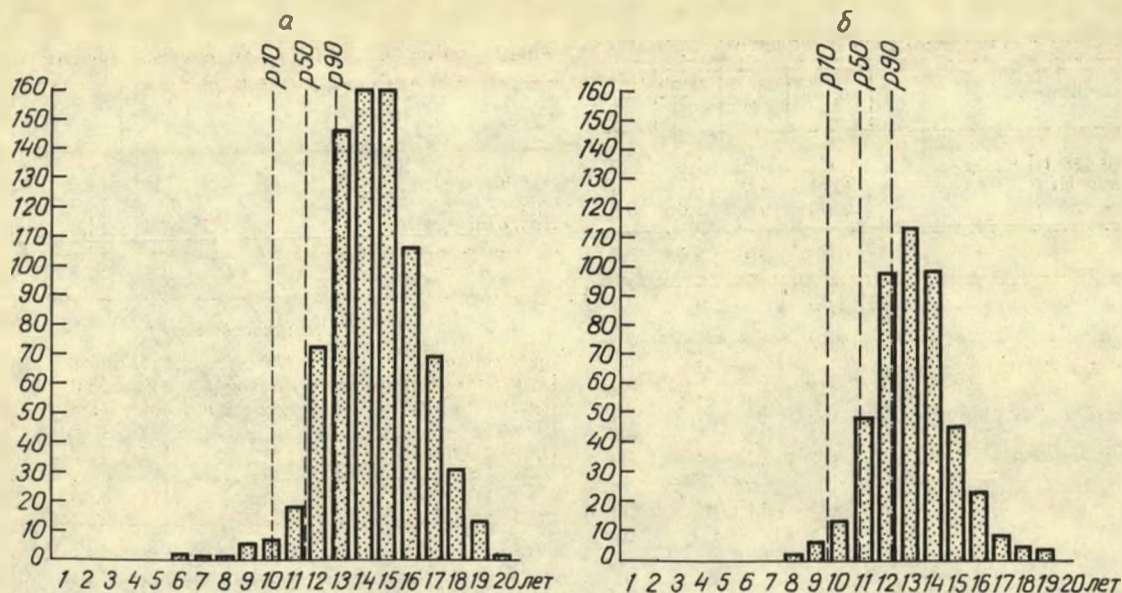


Рис. 3. Возраст начала пубертата у пациентов с идиопатической НГР.

а — мальчики ($n=831$); б — девочки ($n=464$). p10, p50, p90 — перцентили 10, 50, 90-я соответственно

Коэффициент стандартного отклонения (SDS) для роста (по Таннеру) показан в табл. 7. Средний рост больных с идиопатической НГР ($-2,7$ SDS) не изменился со времени предыдущего сообщения KIGS. Тем не менее средний SDS для роста у детей с НГР вследствие органических нарушений теперь ниже $-2,7$ SDS, за исключением детей с прочими опухолями ЦНС ($-1,7$ SDS) и детей с лейкозом ($-1,8$ SDS) (рис. 5).

Средняя скорость роста до начала лечения, представленная в табл. 8, была приблизительно одинаковой во всех группах. У самых старших детей, которые оказались в группе больных с органическими причинами НГР, прибавка роста составила 2,8 см в год, а у самых младших (из группы больных с синдромом Рассела — Сильвера) —

4,9 см в год. Это отражает нормальное для детей снижение скорости роста с возрастом.

Режим введения ГР: доза и число инъекций в неделю

Динамика кратности введения ГР в неделю за период 1988—1991 гг. представлена на рис. 6.

Считается общепризнанным, что эффективность ГР повышается с увеличением частоты его введения (т. е. 6—7 раз в неделю). В 1991 г. более чем 90 % детей получали инъекции ежедневно или 6 раз в неделю. Следует заметить, что общее количество пациентов за каждый год есть число пациентов, обратившихся к врачу как минимум 1 раз в течение этого года.

Как видно на рис. 7, в странах, принимающих

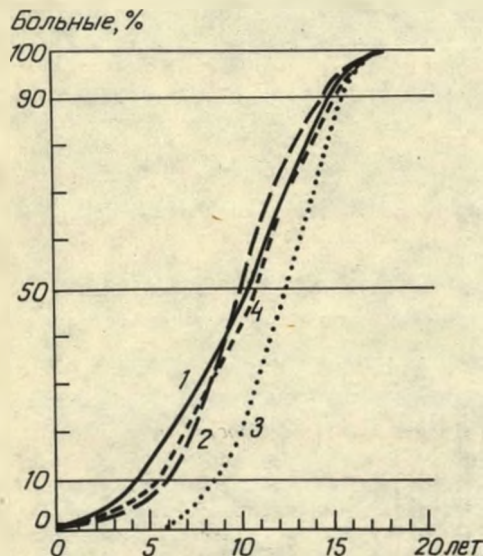


Рис. 4. Возраст к началу терапии ГР.

Здесь и на рис. 5: 1 — больные с идиопатической НГР; 2 — больные с краниофарингиомой; 3 — больные с опухолями ЦНС; 4 — больные лейкозом

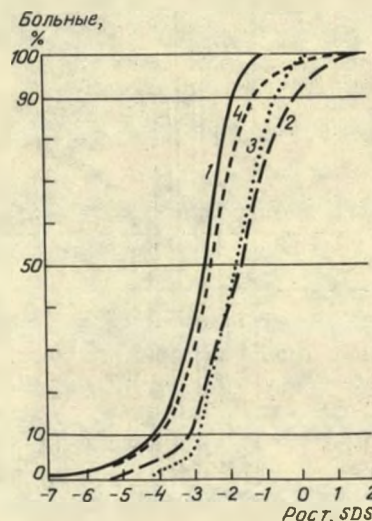


Рис. 5. Общие данные по SDS для роста к началу лечения ГР.

Таблица 4

Длительность лечения (в годах) ко времени данного сообщения

Диагноз	Число пациентов	Ме-диана	Перцентили	
			10-я	90-я
Идиопатическая НГР	3380	3,5	1,6	7,9
Органическая НГР	1111	4,0	1,7	7,4
Низкорослость	2592	3,3	1,6	5,8
Всего...	7083	3,4	1,6	7,1
<i>Органическая НГР</i>				
Врожденная	217	3,9	1,6	7,7
Гипоталамо-гипофизарные опухоли	349	4,3	2,1	7,6
Другие опухоли головного мозга	266	4,2	1,5	7,4
Лейкоз	132	3,9	1,7	5,6
Прочие приобретенные	147	3,5	1,7	7,8
Всего...	1111	4,0	1,7	7,4
<i>Низкорослость</i>				
Идиопатическая	942	3,2	1,9	5,2
Синдром Тернера	476	2,7	1,1	5,0
Синдром Рассела — Сильвера	55	3,2	1,8	7,2
Прочие синдромы	214	3,4	1,6	5,1
Внутриутробная задержка роста	481	3,5	2,0	6,2
Прочие	424	3,5	1,9	7,8
Всего...	2592	3,3	1,6	5,8

участие в KIGS, не было принято общей стратегии по поводу недельной дозы ГР. Хотя различия в недельной дозе ГР были уже заметны в допубертатной группе детей, они были еще в большей

Таблица 6

Возраст к началу терапии ГР

Диагноз	Число пациентов	Медиана	Перцентили	
			10-я	90-я
Идиопатическая НГР	3380	10,0	4,3	14,3
Органическая НГР	1111	10,3	4,7	14,6
Низкорослость	2592	10,7	5,2	14,6
Всего...	7083	10,3	4,7	14,4
<i>Органическая НГР</i>				
Врожденная	217	7,6	2,0	14,1
Гипоталамо-гипофизарные опухоли	349	11,0	5,9	15,2
Другие опухоли головного мозга	266	9,7	5,9	14,1
Лейкоз	132	12,1	8,2	15,2
Прочие приобретенные	147	10,3	5,5	14,6
Всего...	1111	10,3	4,7	14,6
<i>Низкорослость</i>				
Идиопатическая	942	11,1	6,1	14,6
Синдром Тернера	476	11,6	5,9	15,0
Синдром Рассела — Сильвера	55	7,3	2,6	12,5
Прочие синдромы	214	9,9	3,9	12,8
Внутриутробная задержка роста	481	9,2	4,5	13,8
Прочие	424	10,7	5,4	15,4
Всего...	2592	10,7	5,2	14,6

Таблица 5

Распределение по возрасту ко времени данного сообщения

Диагноз	Число пациентов	Ме-диана	Перцентили	
			10-я	90-я
Идиопатическая НГР	3380	14,1	8,2	18,6
Органическая НГР	1111	14,6	8,8	19,4
Низкорослость	2592	14,2	8,6	18,3
Всего...	7083	14,2	8,4	18,6
<i>Органическая НГР</i>				
Врожденная	217	12,1	5,7	18,2
Гипоталамо-гипофизарные опухоли	349	15,6	10,1	20,2
Другие опухоли головного мозга	266	13,8	9,5	19,3
Лейкоз	132	15,6	11,9	19,2
Прочие приобретенные	147	14,8	9,0	18,5
Всего...	1111	14,6	8,8	19,4
<i>Низкорослость</i>				
Идиопатическая	942	14,2	9,6	18,1
Синдром Тернера	476	14,5	8,3	18,3
Синдром Рассела — Сильвера	55	10,9	6,3	15,4
Прочие синдромы	214	13,6	6,8	17,6
Внутриутробная задержка роста	418	13,4	7,9	18,1
Прочие	424	15,0	9,4	19,5
Всего...	2592	14,2	8,6	18,3

степени выражены в группе детей пубертатного возраста. В то время как в некоторых странах использовалось введение фиксированной недельной дозы, в других доза заместительной терапии рассчитывалась на 1 кг массы тела или на 1 м² поверхности тела. Эти различия проиллюстрированы на рис. 8.

Таблица 7

SDS Для роста по отношению к хронологическому возрасту к началу терапии ГР

Диагноз	Число пациентов	Медиана	Перцентили	
			10-я	90-я
Идиопатическая НГР	3364	-2,7	-4,2	-1,8
Органическая НГР	1093	-2,2	-3,8	-0,5
Низкорослость	2438	-2,9	-4,3	-2,0
Всего...	6995	-2,7	-4,2	-1,7
<i>Органическая НГР</i>				
Врожденная	213	-3,0	-4,7	-1,7
Гипоталамо-гипофизарные опухоли	337	-2,0	-3,6	-0,2
Другие опухоли головного мозга	265	-1,7	-3,2	-0,1
Лейкоз	132	-1,8	-2,9	-0,5
Прочие приобретенные	146	-2,5	-4,0	-1,2
Всего...	1093	-2,2	-3,8	-0,5
<i>Низкорослость</i>				
Идиопатическая	935	-2,6	-3,7	-1,9
Синдром Тернера	449	-3,1	-4,4	-2,0
Синдром Рассела — Сильвера	55	-3,5	-5,1	-2,3
Прочие синдромы	213	-3,1	-4,6	-1,9
Внутриутробная задержка роста	477	-3,0	-4,5	-2,1
Прочие	409	-3,0	-4,6	-2,0
Всего...	2538	-2,9	-4,3	-2,0

Таблица 8

Скорость роста до лечения (см/год)

Диагноз	Число пациентов	Медиана	Перцентили	
			10-я	90-я
Идиопатическая НГР	3129	4,3	2,5	6,7
Органическая НГР	1024	3,6	1,4	6,6
Низкорослость	2437	4,3	2,3	6,6
Всего	6590	4,2	2,2	6,7
<i>Органическая НГР</i>				
Врожденная	194	4,5	2,3	8,3
Гипоталамо-гипофизарные опухоли	316	2,8	0,8	5,5
Другие опухоли головного мозга	254	3,6	1,8	6,0
Лейкоз	124	3,8	2,0	6,6
Прочие приобретенные	136	3,7	1,4	7,6
Всего	1024	3,6	1,4	6,6
<i>Низкорослость</i>				
Идиопатическая	895	4,5	2,0	6,4
Синдром Тернера	451	3,9	1,8	6,2
Синдром Рассела — Сильвера	52	4,9	2,6	8,3
Прочие синдромы	206	4,4	2,1	7,9
Внутриутробная задержка роста	439	4,4	2,3	6,9
Прочие	394	4,0	1,8	6,4
Всего	2437	4,3	2,3	6,6

Новая классификация KIGS по этиологии НГР — как она повлияет на демографию?

Главная наша цель — получить как можно более детальную и полную информацию о больных, включенных в это исследование. Это важно для выполнения основных задач KIGS: наблюдение за эффективностью лечения ГР различных нарушений роста и выявление всех возможных по-

Таблица 9

«Эффект» новой классификации в отношении количественного перераспределения больных из разных стран в трех главных группах

Диагноз	Сообщение KIGS	Частота, %									
		всего	Ав	Бе	Ге	Ис	Фи	Фр	Вб	Яп	Шв
Идиопатическая НГР	5	68	12	60	70	80	54	86	52	89	56
	6	69	24	60	70	76	52	86	49	90	57
	7	48	6	57	57	56	41	67	42	44	49
	8	48	22	59	50	53	41	64	40	44	54
Органическая НГР	5	17	24	32	20	3	27	9	24	10	20
	6	15	13	32	18	5	26	9	22	10	21
	7	16	21	32	20	7	11	22	9	22	
	8	16	18	32	21	7	31	10	22	9	20
Низкорослость	5	16	64	8	9	17	19	5	24	0	24
	6	17	63	8	12	19	22	5	29	0	23
	7	36	73	11	23	37	30	22	36	47	29
	8	37	59	9	29	40	28	26	38	47	26

Примечание. Объяснение обозначений см. примечание к табл. 2.

бочных эффектов, которыми может сопровождаться подобное лечение.

Следует отметить, что построение новой классификации на основании патогенетического принципа, а не степени НГР, как это было прежде, повлияло на количественное распределение больных по группам. Так, нарушения, связанные с низкорослостью, классифицируются по группам независимо от степени НГР. Например, девочка с синдромом Тернера теперь сразу попадает в группу больных с синдромом Тернера без учета наличия НГР. Эти изменения и являются причиной количественных перераспределений больных в трех главных группах KIGS (табл. 9).

Данный метод классификации будет способство-

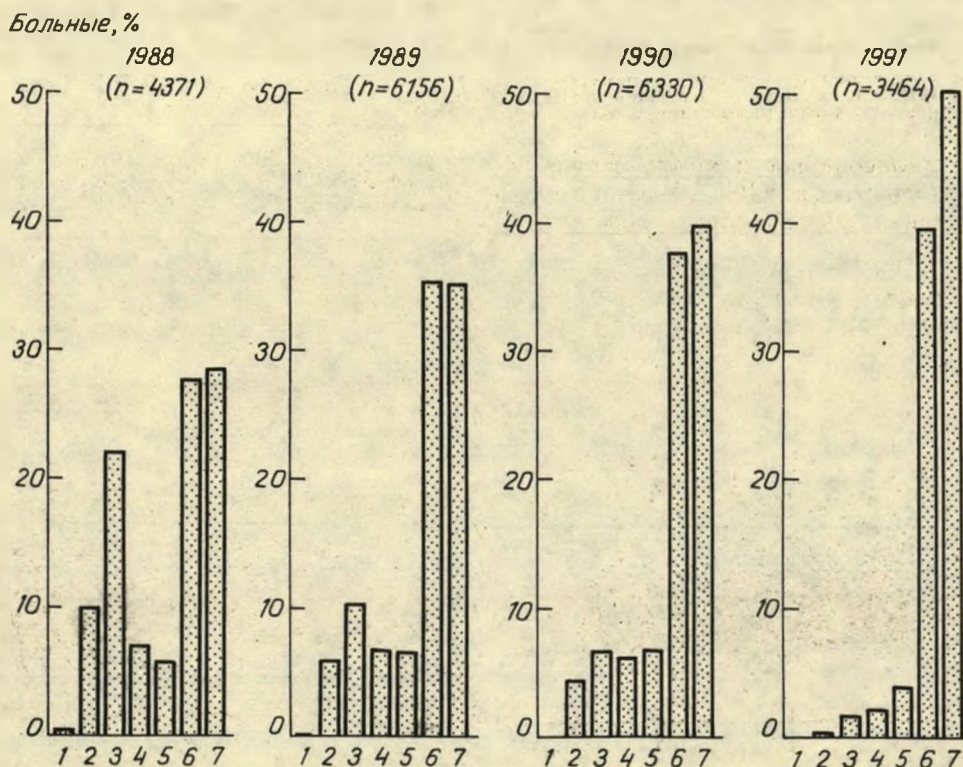


Рис. 6. Динамика кратности введения ГР в неделю за период 1988–1991 гг.

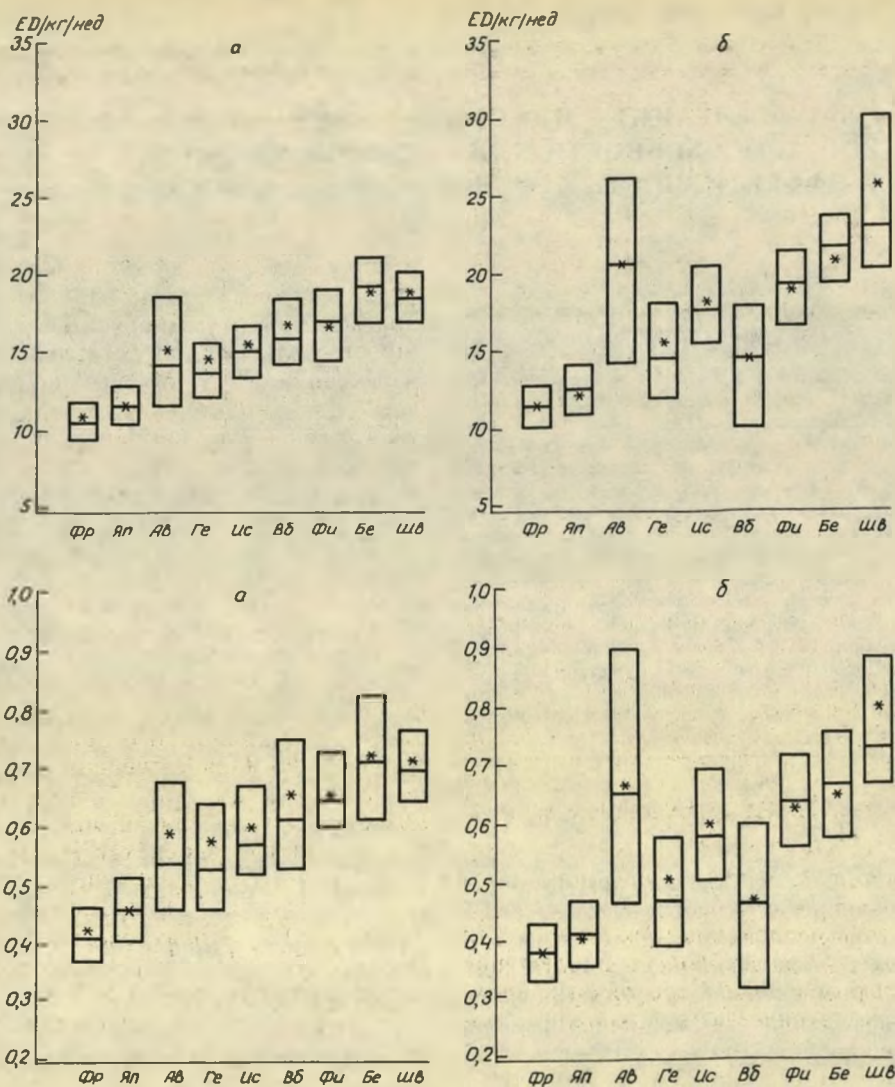


Рис. 7. Доза ГР по возрастным группам у больных с НГР в различных странах.

а — возраст 0—10 лет; б — возраст 11—20 лет. Обозначения см. примечание к табл. 2. Прямоугольники — верхняя планка — 75-я перцентиль, звездочка — среднее значение, средняя планка — 50-я перцентиль (медиана), нижняя планка — 25-я перцентиль.

вать большей согласованности между странами, принимающими участие в KIGS. Мы надеемся, что это будет также способствовать пополнению

базы данных более подробной информацией, необходимой в последующем для эффективного анализа.

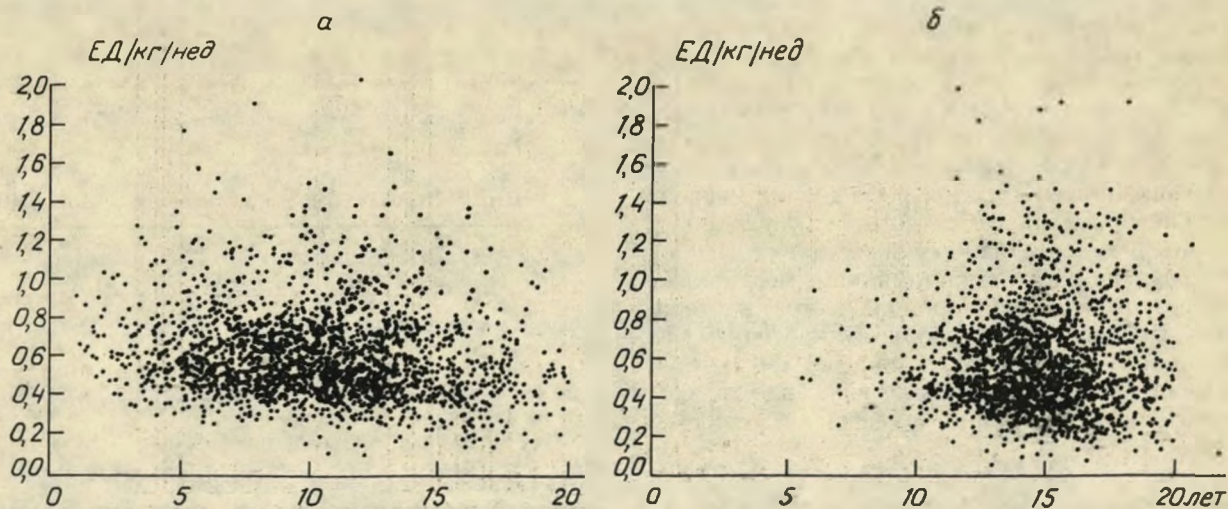


Рис. 8. Доза ГР у всех детей, включенных в базу данных KIGS ко времени настоящего сообщения.

а — все больные препубертатного возраста ($n=2822$); б — все больные пубертатного возраста ($n=2640$)