

Д. А. Прайс

КЛАССИФИКАЦИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ГОРМОНА РОСТА: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ГОРМОНОМ РОСТА

Аннотация

У 3226 больных с идиопатической недостаточностью гормона роста (ГР), включенных в исследование KIGS, проводили сравнительный анализ эпидемиологических факторов и эффективности лечения рекомбинантным ГР в зависимости от наличия или отсутствия родовой травмы. Относительная частота ягодичного предлежания, инструментальных пособий в родах, сниженной балльной оценки по шкале Апгар, неонатальной гипогликемии и встречаемости микрофаллосов была выше в группе с родовой травмой, что проявилось в дальнейшем более тяжелым гипопитуитаризмом и более ранними проявлениями заболевания. Обе группы имели почти однотипную реакцию на терапию ГР. Аналогичное исследование было проведено в группе детей с недостаточностью ГР в сочетании с синдромом пустого турецкого седла, септооптической дисплазией, расщелиной неба, нейросекреторной дисфункцией и секрецией биологически неактивного ГР. Сравнительный анализ проводили с группой детей с идиопатической недостаточностью ГР. Несмотря на различия клинической картины между группами, эффективность лечения ГР была одинаковой. Исследование подтверждает концепцию многофакторной этиологии идиопатической недостаточности ГР. Сравнение с другими группами врожденной недостаточности ГР указывает на то, что осложнения в перинатальном периоде могут возникать вторично по отношению к гипопитуитаризму.

Классификация недостаточности гормона роста (НГР), в особенности идиопатической НГР (ИНГР), в некотором смысле условна. Хотя вторичная НГР может быть легко разделена на подгруппы, и могут отмечаться четкие различия в эпидемиологии и эффективности лечения гормоном роста (ГР), неясно, существуют ли различия между подгруппами ИНГР, например, между ИНГР в сочетании с частичным пустым турецким седлом и НГР в сочетании с расщелиной неба или синдромом пустого турецкого седла. Таким образом, изучение связей и различий между группами больных с НГР в зависимости от клинических особенностей у пациентов и их реакции на лечение ГР имеет большое значение.

В частности, мы проводили сравнение между группами пациентов с ИНГР в зависимости от наличия родовой травмы, а также между группой больных ИНГР и больными с септооптической дисплазией, синдромом пустого турецкого седла, НГР в сочетании с расщелиной неба, нейросекреторной дисфункцией и секрецией биологически неактивного ГР. Все диагнозы были поставлены по классификации KIGS. При исследовании использовали непараметрические тесты, результаты представлены в виде медианных показателей и 10-й и 90-й центилей. Статистическая значимость оценена по результатам двусторонних тестов: критерию знаков Вилкоксона или парному критерию Вилкоксона и точному методу Фишера. Отсутствующие значения принимались во внимание только в связи с соответствующим уменьшением размера группы.

Идиопатическая недостаточность гормона роста

К 6 марта 1992 г. в базу данных KIGS было включено 3226 больных с ИНГР (за исключением

нейросекреторной дисфункции). Отношение мальчиков к девочкам было 2,29. Основные параметры при рождении суммированы в табл. 1 и 2, данные о росте родителей представлены в табл. 3, о росте и секреции ГР у больных до начала лечения — в табл. 4, характеристика терапии и ее результаты в течение 1-го года лечения — в табл. 5. Из-за отсутствия данных общее количество пациентов отличается от значений, приведенных в табл. 1 и 3—5. Например, данные о костном возрасте в начале лечения ГР имеются примерно у $1/3$ пациентов.

Масса и рост детей при рождении были значительно ниже нормы в популяции ($p=0,000$) и доля детей, родившихся в ягодичном предлежании (7,9%), была выше, чем в популяции в целом. Различные акушерские показания к пособиям в родах (кесарево сечение, другие инструментальные вмешательства) затрудняют анализ частоты этих данных. Рост родителей и ожидаемый рост детей были снижены ($p=0,000$), как уже описано в предыдущих исследованиях. Средняя длительность лечения ГР равнялась 3,6 года с колебаниями от 1,6 до 7,9 года (10-я и 90-я центили). SDS (коэффициент стандартного отклонения) для скорости роста в течение первых 5 лет лечения ГР показан на рис. 1.

Осложнения перинатального периода при ИНГР

Сравнивали две группы детей с ИНГР: имеющие родовую травму (относящиеся к категории

Таблица 1
ИНГР. Данные при рождении у 3226 пациентов

Показатель	Число больных	Медиана	Центили	
			10-я	90-я
Масса, г	3079	3126*	2450	3800
Рост, см	2112	49,0*	45,7	52,0
Гестационный возраст, нед	2993	40	37	41

* Значительно отличаются от нормы ($p=0,000$).

Таблица 2
ИНГР. Перинатальные осложнения у 3226 пациентов

Осложнение	Число больных	Частота перинатальных осложнений, %
Ягодичное предлежание	3074	7,9
Кесарево сечение	3074	9,0
Вакуум-экстракция	2114	2,4
Наложение щипцов	2114	2,5
Низкая оценка (0—7 баллов) по шкале Апгар на 5-й минуте жизни	3226	2,0
Гипогликемия	3144	4,0
Микрофаллос	2190*	3,3

* Общее число мальчиков 2276. Однако доля больных с микрофаллосом определялась для 2190 мальчиков, данные о которых были получены.

Таблица 3

ИНГР. Рост родителей и SDS для ожидаемого роста детей у 3226 больных

Показатель	Число больных	Среднее	Центили	
			10-я	90-я
Рост отца, SDS (а)	3060	-0,71*	-2,21	0,80
Рост матери, SDS (б)	3089	-0,90*	-2,37	0,68
Ожидаемый рост ребенка, SDS	3048	-0,85*	-1,98	0,51
а/б	3048	0,07	-1,41	1,70

* Значительно отличаются от нормы ($p=0,000$).

1.1.2 по классификации KIGS) и не имеющие родовой травмы (категория 1.1.1). Результаты суммированы в табл. 6—10 и рис. 2, 3.

Частота ягодичного предлежания, наложения щипцов и вакуум-экстракции, а также низкой оценки по шкале Апгар на 5-й минуте жизни была значительно выше в группе больных с родовой травмой. Частота кесарева сечения не отличалась в двух группах. Процент детей с гипогликемией и микрофаллосом был значительно выше в группе больных с родовой травмой.

Несмотря на то что ожидаемый рост больных был ниже в группе детей без родовой травмы, разница между ростом отца и матери была выше в группе больных с родовой травмой. Связь между разницей роста родителей (с превалированием отцовского роста) и родовой травмой уже отмечалась ранее при анализе настоящей базы данных.

Отношение мальчики/девочки было 2,17 в группе больных без родовой травмы и 3,09 в группе больных с родовой травмой. Изолированная НГР встречалась значительно чаще в группе больных без родовой травмы, отношение частоты изолированной НГР к частоте гипопитуитаризма равно соответственно 8,9 и 2,3.

В группе больных с родовой травмой лечение было начато относительно более высокой дозой и в более раннем возрасте, поэтому неудивительно, что дети в данной группе в течение 1-го года лечения росли лучше. Тем не менее, если мы проанализируем все параметры, влияющие на скорость роста в течение 1-го года лечения, т. е. SDS для роста, SDS для ожидаемого роста, возраст, доза ГР и частота инъекций, то получится, что ответ на терапию ГР в обеих группах был практически одинаковым (см. рис. 2). SDS для скорости роста в течение первых 5 лет лечения ГР показаны на рис. 3, где видны более высокие значения в течение 1-го года лечения в группе больных с родовой травмой (см. табл. 10).

Так как термин «родовая травма» может пониматься по-разному, все больные с ИНГР были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия одного из следующих осложнений: инструментального вмешательства (наложение щипцов или вакуум-экстракция), кесарева сечения, ягодичного предлежания или низкой оценки (0—7 баллов) по шкале Апгар на 5-й минуте жизни. 708 больных имели не менее одного из указанных выше осложнений и у 2392 больных не отмечалось этих осложнений.

Таблица 4

ИНГР. Уровень ГР в момент установления диагноза и основные показатели роста в начале лечения ГР у 3226 больных

Показатель	Число больных	Среднее	Центили	
			10-я	90-я
Максимальный уровень ГР при постановке проб, мМЕ/л	3160	11,6	2,8	18,6
Максимальный уровень ГР на ГР РФ, мМЕ/л	461	24,0	4,6	76,0
Возраст в начале лечения, годы	3226	10,0	4,3	14,3
Костный возраст в начале лечения, годы	1061	7,8	2,5	12,5
Рост, SDS _{CA}	3210	-2,7	-4,2	-1,8
Скорость роста, SDS	2945	-1,8	-4,1	0,8
Отношение массы к росту, %	3104	99,5	86,5	121,8

Примечание. Здесь и в табл. 9: ГР РФ — рилизинг-фактор ГР, CA — хронологический возраст.

Сравнение других подгрупп с ИНГР

Характеристика больных в подгруппах с различными диагнозами в зависимости от даты рождения, роста родителей, различных показателей роста, уровня ГР до лечения и эффективности лечения ГР в течение 1-го года и в дальнейшем суммирована в табл. 11—17 и на рис. 4, 5.

Синдром пустого турецкого седла (СПТС)

Масса, рост и гестационный возраст при рождении у детей с СПТС и ИНГР были одинаковыми. И в той и в другой группе преобладали мальчики. Частота ягодичного предлежания и инструментальных вмешательств была промежуточной между значениями больных с ИНГР с родовой травмой и без нее. Соответственно встречаемость (6,3 %) низкой оценки по шкале Апгар на 5-й минуте жизни превышала таковую у больных с ИНГР без родовой травмы, но была ниже, чем у больных с ИНГР с родовой травмой (11,7 %). Частота гипогликемий и встречаемости

Таблица 5

ИНГР. Доза ГР, частота инъекций и результат 1-го года лечения у 3226 больных

Показатель	Число больных	Среднее	Центили	
			10-я	90-я
Доза ГР, ЕД/кг в неделю	2279	0,50	0,31	0,76
Частота инъекций в неделю	2314	6	2	7
Скорость роста за 1 год, SDS	2280	2,16	-0,79	6,75
Изменение роста, SDS	2267	0,44	0,03	1,23

Таблица 6

Родовая травма и ИНГР. Основные показатели при рождении у 184 больных с родовой травмой и 2395 больных без родовой травмы

Показатель	Больные с родовой травмой		Больные без родовой травмы	
	медиана	n	медиана	n
Масса тела, г	3080	181	3120*	2330
Длина тела, см	49	128	49	1692
Гестационный возраст, нед	40	172	40	2263

* Статистически значимо ($p=0,039$).

Таблица 7

Перинатальная травма и ИНГР. Осложнения перинатального периода у 184 больных с родовой травмой и 2395 больных без родовой травмы

Осложнение	Больные с родовой травмой		Больные без родовой травмы	
	п	%	п	%
Ягодичное предлежание	181	38,6	2326	5,7*
Кесарево сечение	18	9,8	2326	9,0
Вакуум-экстракция	164	17,4	1497	1,4*
Наложение шипцов	164	17,9	1497	0,8*
Низкая оценка (0—7 баллов) по шкале Апгар на 5-й минуте жизни	184	14,7	2395	1,5*
Гипогликемия	176	6,0	2324	3,7
Микрофаллос	133**	7,2	1595**	3,7

* Статистически значимо ($p < 0,001$).

** Число мальчиков с родовой травмой и без таковой было равно соответственно 139 и 1639; процент больных с микрофаллосом вычислен соответственно для 133 и 1595 мальчиков, по которым имелись данные.

микрофаллоса была высокой (16,7 и 8,3 % соответственно) и отношение частоты изолированной НГР к частоте гипопитуитаризма было низким (0,9 %).

Рост матерей у детей с СПТС был не настолько низок, как при ИНГР, и если в последнем случае рост отца, как правило, был выше роста матери, при СПТС отношение было обратным (так же как и при септооптической дисплазии).

Максимальный выброс ГР после провокационных проб и введения рилизинг-фактора ГР у детей с СПТС был ниже, чем у больных с ИНГР, не отличаясь, однако, от такового в группе с септооптической дисплазией. Как при любом состоянии, проявляющемся более выраженной, чем при ИНГР, недостаточностью ГР, срок постановки диагноза и начало лечения были более ранними. В данной группе мы наблюдали очень хорошие результаты при назначении ГР как в течение 1-го года, так и в дальнейшем.

Септооптическая дисплазия (СОД)

При рождении дети с СОД имели большую массу и длину тела, чем новорожденные с ИНГР и СПТС. Число мальчиков и девочек было одинаковым. Ягодичное предлежание встречалось реже, чем при ИНГР, однако 18 % детей перенесли инструментальное вмешательство в родах (наложение шипцов или вакуум-экстракцию), что значительно превышает подобный показатель при ИНГР. Новорожденных с гипопитуитаризмом было в 2 раза больше, чем детей с изолированной НГР. Процент гипогликемий и наличия микропениса также был высоким. Ожидаемый рост детей был незначительно ниже нормы, причем рост отца был чаще более низким, чем рост матери (как и при СПТС). Уровень ГР соответствовал более тяжелой степени гипопитуитаризма, и лечение было начато в раннем возрасте. Эффект лечения был очень хорошим, однако если сравнивать больных, сопоставимых по возрасту, ожи-

даемому росту и дозе получаемого гормона, то он был таким же, как и при лечении детей с ИНГР и СПТС.

Недостаточность ГР в сочетании с расщелиной неба

Несмотря на то что результаты обследования данной группы из-за ее малочисленности (20 больных) следует трактовать с осторожностью, нами было обнаружено несколько интересных закономерностей. В этой группе дети имели более низкие массу и длину тела при рождении, чем дети с ИНГР. Отмечалась также более высокая частота ягодичного предлежания и инструментального вмешательства в родах. Постнатальная гипогликемия была диагностирована у 4 из 20 детей, 4 из 13 мальчиков имели микрофаллос, и, наконец, наблюдалась более высокая частота гипопитуитаризма (все 3 наблюдения в группе достоверно отличались от случаев ИНГР). SDS для ожидаемого роста детей был снижен до $-0,53$, но не настолько, как у детей с ИНГР. Несмотря на это, среди детей, у которых низкорослость была диагностирована в раннем возрасте, эта группа имела один из наиболее низких показателей роста (медиана для SDS по росту $-3,89$).

Несмотря на то что лечение было начато в раннем возрасте, медиана для скорости роста (SDS) на 1-м году терапии в этой группе была наиболее низкой среди всех других групп. Только 6 детей могли быть включены в статистическую обработку (кратный регрессионный анализ), предсказывающую эффект лечения в течение 1-го года, при этом у 5 стандартизованная разность была меньше средней (см. рис. 4).

Таблица 8

Родовая травма и ИНГР. Рост родителей и ожидаемый рост детей у 184 больных с родовой травмой и 2395 больных без родовой травмы

Показатель	Больные с родовой травмой		Больные без родовой травмы	
	медиана	*	медиана	п
Рост отца, SDS (а)	$-0,61$	178	$-0,83^*$	2302
Рост матери, SDS (б)	$-0,70$	179	$-1,03^*$	2321
Ожидаемый рост ребенка, SDS	$-0,56$	178	$-0,83^*$	2293
а/б	0,33	178	$-0,07$	2293

* Статистически значимо ($p < 0,005$).

Таблица 9

Родовая травма и ИНГР. Уровень ГР и показатели роста до начала лечения ГР у 184 больных с родовой травмой и 2395 больных без родовой травмы

Показатель	Больные с родовой травмой		Больные без родовой травмы	
	медиана	п	медиана	п
Максимальный выброс ГР на пробах, мЕД/л	8,6	178	12,2*	2358
Максимальный выброс ГР после ГР РФ, мЕД/л	19,7	36	27,3	317
Возраст в начале лечения, г	8,5	184	10,3*	2395
Рост, SDS _{CA}	$-2,9$	182	$-2,6^*$	2385
Скорость роста, SDS	$-1,9$	170	$-1,8$	2197
Отношение массы к росту, %	98,7	180	99,7	2341

* Статистически значимо ($p < 0,005$).

Таблица 10

Родовая травма и ИНГР. Доза ГР, частота введения и результат лечения на 1-м году терапии у 184 больных с родовой травмой и 2395 больных без родовой травмы

Показатель	Больные с родовой травмой		Больные без родовой травмы	
	медиана	л	медиана	л
Доза ГР, ЕД/кг в неделю	0,54	135	0,48**	1709
Частота инъекций в неделю	6	138	6	1714
Скорость роста на 1-м году, SDS	3,1	134	2,0*	1689
Изменение роста, SDS	0,68	137	0,41	1672

* Статистически значимо ($p=0,000$).

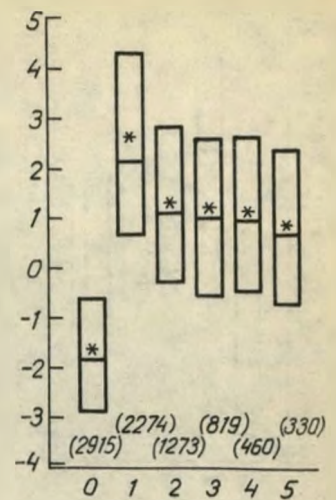
** Статистически значимо ($p=0,012$).

Нейросекреторная дисфункция (НД)

НД была диагностирована у 78 детей, при этом имело место небольшое преобладание мальчиков (мальчики/девочки — 1,4). Частота ежегодного предлежания в этой группе была самой низкой среди всех групп, и другие осложнения в родах встречались также нечасто. Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни не была снижена и встречаемость гипогликемий была также невысокой (1,3 %) по сравнению с группой ИНГР (4 %). В целом дети с НД имели меньшие массу и длину тела при рождении, чем дети с ИНГР. Ожидаемый рост детей и рост родителей были, как минимум, на 1 стандартное отклонение ниже нормы, поэтому генетическая или семейная причины низкорослости в этой группе были наиболее вероятны. По сравнению с группой ИНГР лечение было начато в более поздние сроки (медиана для возраста — 11,5 года; 10-я и 90-я перцентили — 6,5 и 14,7 года), однако начальный рост (SDS для роста от -3,9 до -1,9) и скорость роста (от 2,9 до 6,3 см/год) были приблизительно такими же. Эффект от лечения ГР, представленный в виде SDS для скорости роста за 1-й год терапии в сопоставлении с ожидаемой скоростью роста, а также в виде SDS для скорости роста на 2-м году лечения, не отличался от такового в группе ИНГР. Мы не располагали достаточным числом наблюдений для проведения сравнительного анализа скорости роста в последующие годы лечения (см. рис. 5).

Рис. 1. ИНГР: скорость роста (SDS) в течение первых 5 лет лечения ГР.

Здесь и на рис. 3 и 5: в скобках — число больных. По оси ординат — скорость роста, SDS; по оси абсцисс — годы.



Синдромы, связанные с секрецией биологически неактивного ГР

Несмотря на такой большой объем данных, только у 12 детей, включенных в базу данных KIGS, было заподозрено наличие биологически неактивного ГР. Группа отличалась более ранними сроками гестации и низким ростом родителей. Родовая травма и низкая оценка по шкале Апгар встречались довольно редко. Лечение ГР было начато относительно поздно (в среднем в 12 лет, 10-я и 90-я перцентили — 5,5 и 16,3 года). Доза ГР и частота инъекций были наиболее высокими. Наблюдения, касающиеся эффекта лечения, были получены только у 4 больных, которые имели хороший результат в течение 1-го года терапии.

Обсуждение

R. J. Rona и J. M. Tanner [1] предполагали, что этиология ИНГР имеет мультифакторный характер. Настоящее исследование также подтверждает эту гипотезу. Так, у 2395 детей с ИНГР родовая травма не была доказана и 184 ребенка имели перинатальные осложнения, рассматриваемые врачами как родовая травма. Оценить роль перинатальных осложнений в этиологии и патогенезе ИНГР чрезвычайно сложно. С одной стороны, не совсем ясно, что включает в себя сам термин «перинатальные осложнения», и в то же

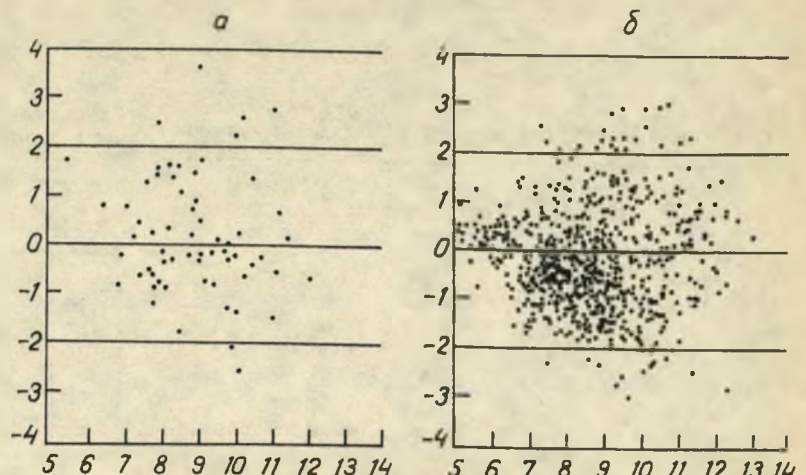


Рис. 2. Родовая травма и ИНГР. Соотношение достигнутой скорости роста к расчетной в зависимости от их стандартизированной разности (по методу Стьюдента) в течение 1-го года лечения ГР у больных с родовой травмой ($n=66$, а) и без родовой травмы ($n=704$; б).

Здесь и на рис. 4: по оси ординат — стандартизованная разность, по оси абсцисс — расчетная скорость роста, см/год

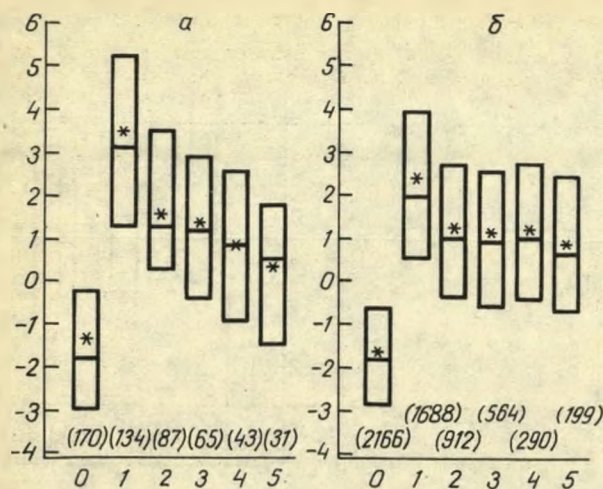


Рис. 3. Родовая травма и ИНГР. Скорость роста (SDS) в течение первых 5 лет лечения ГР у больных с родовой травмой (а) и без родовой травмы (б).

время невозможно доказать, являются ли настоящие осложнения причиной ИНГР или ее эпифеноменом.

В качестве примера можно рассмотреть кесарево сечение. В разных центрах и в разные периоды времени кесарево сечение применялось неодинаково часто. Одним из показаний для кесарева сечения может быть предотвращение тяжелых перинатальных осложнений, с другой стороны, операция может быть назначена также при выявлении дистресс-синдрома и острой гипоксии плода. При проведении настоящего анализа у детей с родовой травмой не отмечалось увеличения числа кесаревых сечений, между тем количество вакуум-экстракций, наложения щипцов и ягодичных предлежаний было значительно выше. Сопоставление данных по группе больных с ИНГР и сведений текущего государственного регистра в Швеции показало, что у детей с ИНГР в анамнезе более часто отмечались ягодичное предлежание (7,1 % против 2,8 %) и кесарево сечение (16,6 % против 10,4 %). По результатам того же исследования, низкая оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни (<7 баллов) определялась у 5,2 % больных с ИНГР и лишь у 1,2 % детей в общей популяции.

Нельзя считать доказанным, что плод, имеющий изменения гипоталамо-гипофизарной системы,

подвержен более высокому риску развития перинатальных осложнений. Последние могут считаться эпифеноменом или даже рассматриваться как фактор, предрасполагающий к повреждению целостности гипоталамо-гипофизарных связей. Более высокая встречаемость микрофаллоса у новорожденных с родовой травмой и более частое использование инструментальных вмешательств у детей с СОД подтверждают это предположение.

Несмотря на то что у обоих родителей, по нашим данным, имелась тенденция к низкорослости, рост матери обычно был ниже. Ранее мы показали, что чем больше разница между ростом отца и матери, тем чаще встречаются перинатальные осложнения [3]. Взаимосвязь с данным показателем была более выраженной, чем при сопоставлении только с одним ростом матери. Возможно, различие роста родителей определяет несоответствие размеров матери и плода, что определяет более высокий риск в родах для плода.

Можно предположить, что дети, пострадавшие от родовой травмы, имеют более тяжелую форму гипопитуитаризма. Об этом свидетельствует более высокая частота недостаточности других тропных гормонов, а также тот факт, что лечение ГР этим больным назначается в более раннем возрасте.

Наиболее рано лечение ГР было начато у детей с СПТС, которые по определенным параметрам имели сходство с группой детей с ИНГР в сочетании с родовой травмой (в обеих группах отмечалось преобладание мальчиков, а также частая встречаемость инструментальных вмешательств, ягодичных предлежаний и низкой оценки по шкале Апгар). Соотношение больных с ги-

Таблица 12
Сравнительный анализ подгрупп. Патология в родах

Группа	Ягодичное предлежание	Кесарево сечение	Наложение щипцов	Вакуум-экстракция
ИНГР	7,9	9,0	2,5	2,4
СПТС	14,6	10,4	4,2	2,1
СОД	4,0	8,0	10,0*	8,0
РН	15,0	10,0	5,0	5,0
НД	1,3	6,4	2,6	2,6
БНГР	0	0	0	8,3

* Достоверно отличается от группы ИНГР ($p < 0,02$).

Таблица 11

Сравнительный анализ групп: данные при рождении и соотношение мальчиков (М) и девочек (Д) (медианные значения)

Группа	Число больных	Масса, г	Длина тела, см	Гестационный возраст, нед	М/Д
ИНГР	3226	3126	49,0	40	2,3
СПТС	48	3185	49,0	40	3,0
СОД	50	3350*	50,0*	40	1,1*
РН	20	2975	48,0	40	1,9
НД	78	3010	48,3*	40	1,4
БНГР	12	2820	49,0	39	1,4

Примечание. Звездочкой отмечены достоверные отличия от группы ИНГР ($p < 0,01$). Здесь и в табл. 12—17: РН — недостаточность ГР в сочетании с расщелиной неба, БНГР — биологически неактивный ГР.

Таблица 13

Сравнительный анализ групп. Патология периода новорожденности и отношение частоты изолированной НГР к частоте гипопитуитаризма

Группа	Изолированная НГР/гипопитуитаризм	Микрофаллос	Гипогликемия	Низкая оценка по шкале Апгар
ИНГР	6,6	3,3	4,0	2,0
СПТС	0,9*	8,3	16,7	6,3
СОД	0,5*	26,9*	40,0	4,0
РН	1,9*	30,8*	20,0*	—
НД	35,0*	0	1,3	—
БНГР	**	0	—	8,3

* Достоверно отличается от группы ИНГР ($p < 0,01$).

** Случаев гипопитуитаризма не было.

Таблица 14

Сравнительный анализ групп. SDS для ожидаемого роста детей и роста родителей (медианные значения)

Группа	Рост отца, SDS	Рост матери, SDS	Ожидаемый рост, SDS	Рост отца, SDS/рост матери, SDS
ИНГР	-0,71	-0,9	-0,85	0,07
СПТС	-0,63	-0,37*	-0,47**	-0,29
СОД	-0,33	-0,12*	-0,11*	-0,31
РН	-0,69	-0,18	-0,53	0,01
НД	-1,01	-1,30	-1,10	-0,11
БНГР	-0,76	-0,67**	-0,62	0,08

* Достоверно отличается от группы ИНГР ($p < 0,002$).** Достоверно отличается от группы ИНГР ($p < 0,02$).

погликемией, микрофаллосом и гипопитуитаризмом было тоже высоким. Между тем необходимо уточнить критерии для установления диагноза «пустое турецкое седло» в этой группе. Высказывается предположение, что у взрослых пустое и увеличенное турецкое седло является результатом спонтанного некроза ранее существовавшей аденомы гипофиза [4, 5]. Другими причинами, которые могут быть также применимы и для больных детей, могут быть врожденная недостаточность диафрагмы седла и повышенное внутричерепное давление. Что касается пустого турецкого седла с нормальными или даже уменьшенными размерами, то оно является более характерной находкой у детей с ИНГР [6, 7] и связывается с перенесенной родовой травмой [6]. Есть мнение также о том, что у детей с ИНГР эта распространенная находка при компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии является ничем иным, как первичным пустым турецким седлом [8—11]. По-видимому, целесообразнее иметь более документированные результаты КТ- и МРТ-исследований, которые должны включать данные о размерах турецкого седла, степени его заполненности, структуре гипофиза и целостности его ножки [6, 11—15], а не использовать термин, который может быть неправильно понят. Наша база данных, таким образом, может включать случаи первичного пустого турецкого седла, которые невозможно дифференцировать от случаев ИНГР в сочетании с аналогичными данными КТ и МРТ.

СОД (синдром ДеМорсьера) [16—18] в этом исследовании представлена небольшим числом случаев. Только 50 детей были включены в базу данных. Как это характерно для состояния, которое может сочетаться с выраженными проявлениями гипопитуитаризма, нами нередко отмечалось выпадение функций нескольких гипофизарных гормонов, а также частая встречаемость случаев неонатальной гипогликемии и микрофаллоса. Примечательно, что при данном состоянии, характеризующемся ранними эмбриональными нарушениями, частота использования инструментальных пособий в родах была довольно высока. Это может свидетельствовать о том, что движения плода с гипопитуитаризмом во время родов недостаточно активны. При сравнении с другими группами эти новорожденные были самыми крупными при рождении, и рост их родителей практически не отличался от нормы.

Таблица 15

Сравнительный анализ групп. Максимальный выброс ГР при стандартных пробах и после введения релизинг-фактора ГР (медианные значения)

Группа	Максимальный выброс ГР	
	при стандартных пробах, мЕД/л	после введения релизинг-фактора ГР
ИНГР	11,6	24,0
СПТС	5,0*	11,0**
СОД	4,3*	14,7
РН	10,5	19,8
НД	30,0*	60,0*
БНГР	33,0*	38,2

* Достоверно отличается от группы ИНГР ($p < 0,001$).** Достоверно отличается от группы ИНГР ($p < 0,010$).

Напротив, дети с НГР в сочетании с расщелиной неба [19, 20] имели самый низкий рост при рождении, но частота использования у них инструментальных вмешательств, а также встречаемость неонатальной гипогликемии и микрофаллоса были тоже высокими. Несмотря на то что лечение ГР было начато в раннем возрасте, дефицит роста оставался значительным. Это указывает на то, что в данном случае результаты лечения ГР не достигли желаемого эффекта по сравнению с другими группами. Возможно, что какие-то другие, не связанные с гипопитуитаризмом, проблемы препятствуют нормальному росту в этой группе. Кормление этих детей представляет определенные сложности, что может привести к нарушению питания и гипотрофии. Кроме того,

Таблица 16

Сравнительный анализ групп (показатели роста и возраст в начале лечения ГР, медианные показатели)

Группа	Возраст	Рост, SDS	Скорость роста, SDS	Масса/рост, %
ИНГР	10,0	-2,7	-1,8	99,5
СПТС	8,5	-3,1	-2,0	104,6
СОД	5,5*	-2,8	-2,1	97,8
РН	5,9*	-3,9*	-2,3	97,2
НД	11,5*	-2,8	-1,7	102,9
БНГР	12,0	-2,7	-1,5	96,4

* Достоверно отличается от группы ИНГР ($p < 0,005$).

Таблица 17

Сравнительный анализ групп. Лечение ГР в течение 1-го года: доза, частота инъекций и ростовой эффект (медианные значения)

Группа	Доза ГР, ЕД/кг в неделю	Частота инъекций в неделю	Скорость за 1-й год, SDS	Прибавка в росте, SDS
ИНГР	0,50	6	2,2	0,44
СПТС	0,55	6	2,5	0,67
СОД	0,60	5	2,7	0,76*
РН	0,58	5	1,6	0,55
НД	0,52	6	2,1	0,33*
БНГР	0,70	7	4,1	0,53

* Достоверно отличается от группы ИНГР ($p < 0,01$).

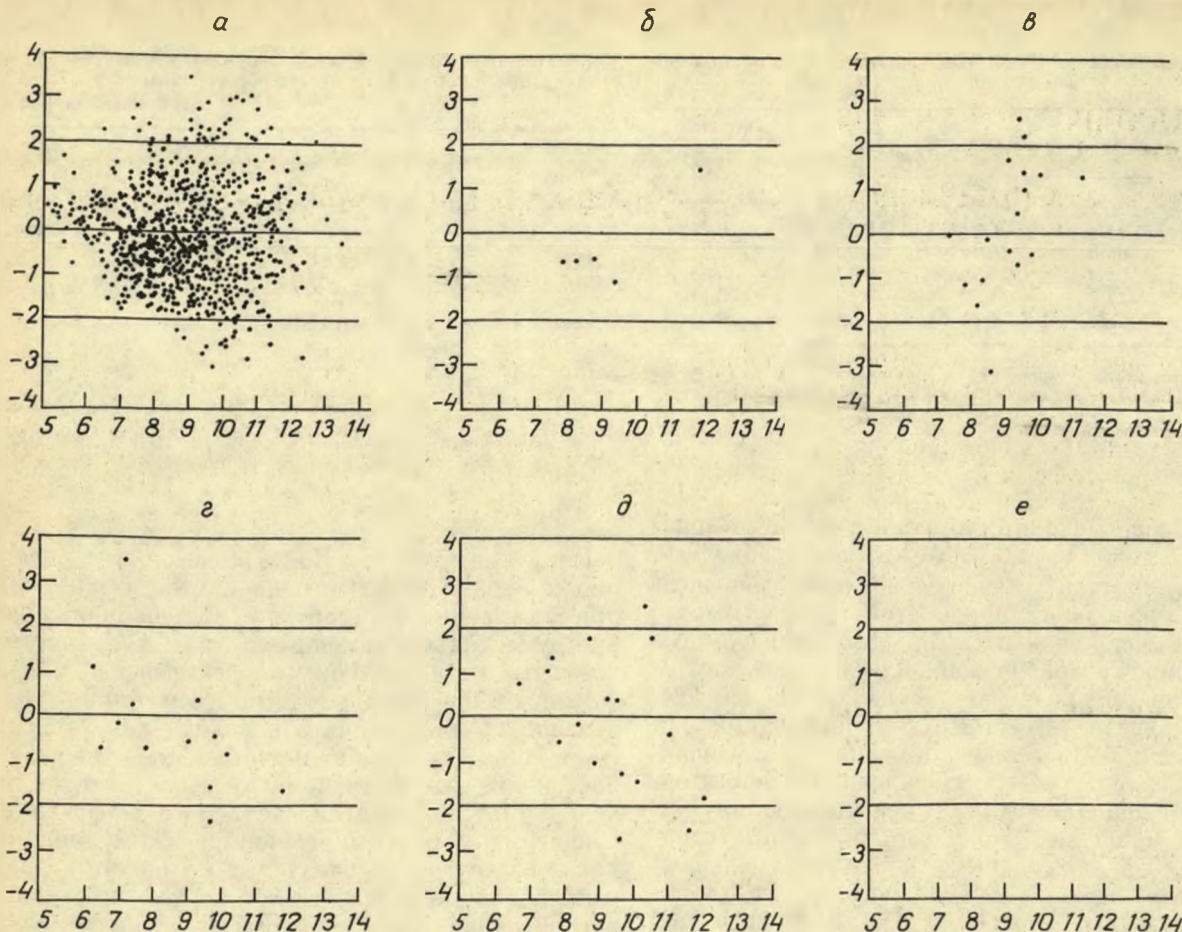


Рис. 4. Сравнительный анализ групп. Соотношение фактической скорости роста к расчетной (стандартизованная разность) в течение 1-го года лечения.

а — ИНГР ($n=957$), б — расщелина неба ($n=6$), в — синдром пустого турецкого седла ($n=19$), г — нейросекреторная дисфункция ($n=15$), д — септооптическая дисплазия ($n=17$), е — биологически неактивный ГР ($n=1$).

может возникнуть необходимость в хирургических вмешательствах.

НД была диагностирована у 78 детей [21, 22]. Несмотря на гетерогенность, эта группа детей имеет определенные отличия от группы детей с ИНГР. В этой группе, немногочисленной по количеству наблюдений, мы не отметили явного повышения частоты перинатальных осложнений, хотя масса и длина тела при рождении были ниже, чем у детей с ИНГР. Клинически НД, по-видимому, представляет наибольшие трудности в диагностике. SDS для ожидаемого роста в этой группе был равен лишь $-1,1$, а средний возраст начала лечения — 11,5 года. Последнее указывает на то, что многие больные уже вступили в период препубертатного замедления роста, во время которого обычно выявляется семейная низкорослость в сочетании с задержкой роста. В. В. Вегси [23] предложил следующие критерии для диагноза НД: рост ≤ 1 -й перцентили, скорость роста ≤ 4 см/год, задержка костного возраста > 2 лет, нормальные результаты проб со стимуляцией ГР и нарушение суточного ритма ГР. В целом, эта группа в начале лечения препаратами ГР не отличалась по росту и скорости

роста от детей с ИНГР, однако некоторые дети не имели характерных для ИНГР ростовых параметров. Несмотря на это, эффект лечения ГР в течение 2 лет в группе с НД не отличался от такового у детей с ИНГР.

Другая интересная группа — дети с секрецией биологически неактивного ГР. Эта группа имеет много общего с группой детей с НД. Если учитывать число публикаций, посвященных этой проблеме [24—31], можно было бы ожидать, что эта группа будет более многочисленной, однако нами было выявлено лишь 12 больных. Критерии диагноза, представленные в литературе, включают нормальный уровень ГР в крови (оцененный по РИА), низкое соотношение активности ГР, определенной радиорецепторным методом, к активности по данным РИА, а также низкий уровень инсулиноподобного фактора роста I, восстанавливаемый на фоне введения экзогенного ГР. Анализ результатов радиорецепторного анализа не входил в задачу настоящего исследования и, таким образом, не может быть здесь представлен. Для этой небольшой группы были характерны тенденция к родам на более ранних сроках гестации, наличие низкорослости у родителей,

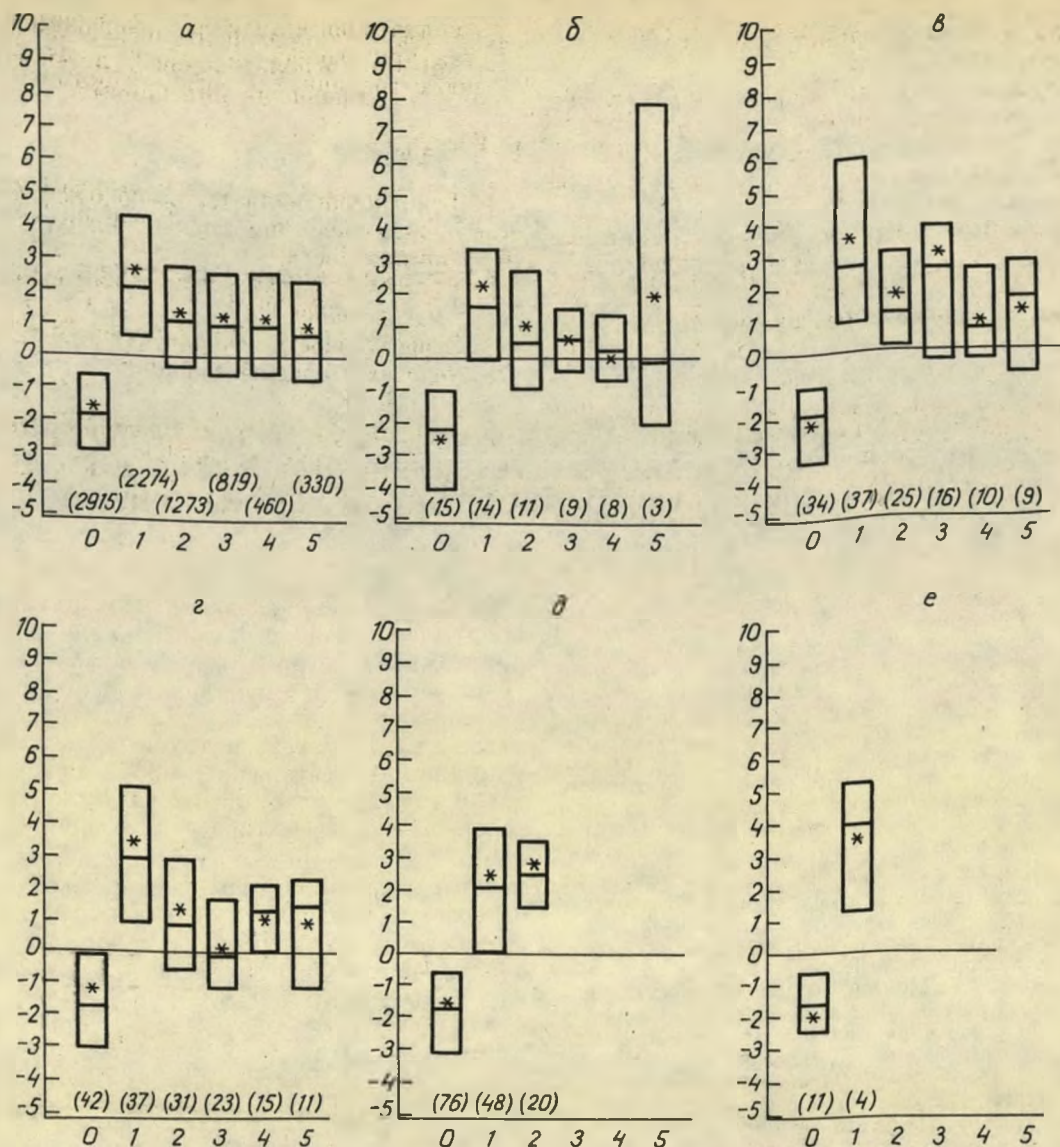


Рис. 5. SDS для скорости роста в течение первых 5 лет лечения ГР в разных группах.

а — ИНГР, б — расщелина неба, в — синдром пустого турецкого седла, г — септооптическая дисплазия, д — нейро-секреторная дисфункция, е — биологически неактивный ГР.

а также поздние сроки диагностики и начала лечения ГР. Результаты после 1-го года лечения ГР в этой группе комментировать пока рано.

ЛИТЕРАТУРА

- Rona R. J., Tanner J. M. // Arch. Dis. Child.— 1977.— Vol. 52.— P. 197—208.
- Albertsson-Wikland K., Niklasson A., Karlberg P. // Acta paediat. scand.— 1990.— Suppl. 370.— P. 115—120.
- International Board, Kabi International Growth Study > Parental heights of children with idiopathic growth hormone deficiency: analysis from the Kabi International Growth Study // Ibid.— 1989.— Suppl. 356.— P. 178—180.
- Bjerre P., Gyldensted C., Riishede J., Lindholm J. // Acta neurol. scand.— 1982.— Vol. 66.— P. 82—92.
- Bjerre P. // Ibid.— 1990.— Suppl. 130.— P. 1—25.
- Surtees R. A. H., Adams J., Price D. A. et al. // Horm. Res.— 1987.— Vol. 28.— P. 5—12.
- Poecco M., de-Campo C., Marinoni S. et al. // Helv. paediat. Acta.— 1989.— Vol. 43.— P. 295—301.
- Scire G., Cianfarani G. L. et al. // Europ. J. Pediat.— 1988.— Vol. 147.— P. 665—666.
- Delcros B., Campagne D., Bratos M. et al. // Ann. Pediat.— 1988.— Vol. 35.— P. 123—128.
- Stanhope R., Adlard P. // Develop. Med. Child Neurol.— 1987.— Vol. 29.— P. 397—399.
- Shuman D. I., Martinez C. R., Bercu B. B., Root A. W. // J. Pediat.— 1986.— Vol. 108.— P. 540—544.
- Pellini C., di-Natale B., De-Angelis R. et al. // Europ. J. Pediat.— 1990.— Vol. 149.— P. 536—541.
- Maghnie M., Triulzi F., Larizza D. et al. // Pediat. Radiol.— 1990.— Vol. 30.— P. 229—235.
- Kikuchi K., Fujisawa I., Momoi T. et al. // J. clin. Endocr.— 1988.— Vol. 67.— P. 817—823.
- Maghnie M., Triulzi F., Larizza D. et al. // Ibid.— 1991.— Vol. 73.— P. 79—83.
- Rush J. A., Bajandas F. J. // Amer. J. Ophthal.— 1978.— Vol. 86.— P. 202—205.
- Hoyl W. F., Kaplan S. L., Grumbach M. M. et al. // Lancet.— 1970.— Vol. 1.— P. 893—894.
- Brook C. G. D., Sanders M. D., Hoare R. D. // Brit. med. J.— 1972.— Vol. 3.— P. 811—812.
- Rudman D., Davis T., Priest J. H. et al. // J. Pediat.— 1978.— Vol. 93.— P. 378—382.
- Roitman A., Laron Z. // Arch. Dis. Child.— 1978.— Vol. 53.— P. 952—955.
- Spiliotis B., August G., Hung W. et al. // J. A. M. A.— 1984.— Vol. 251.— P. 2223—2230.
- Bercu B. B., Diamond F. // Clin. Endocr. Metab.— 1986.— Vol. 15.— P. 537—590.

23. Bercu B. B. // Pediatric Endocrinology / Ed. F. Lifshitz — 2-d Ed.— New York, 1990.— P. 43—60.
24. Rudman D., Kutner M. H., Blackston R. D. et al. // J. clin. Endocr.— 1979.— Vol. 49.— P. 92—99.
25. Hayek A., Peake G. T. // J. Pediat.— 1981.— Vol. 99.— P. 868—872.
26. Frazer T., Gavin J. R., Daughaday W. H. et al. // Ibid.— 1982.— Vol. 101.— P. 12—15.
27. Kowarski A. A., Schneider J., Ben-Galim E., Daughaday W. H. // J. clin. Endocr.— 1983.— Vol. 57.— P. 461—464.
28. LaFranchi S., Hanna C. E., Jaden B. // Amer. J. Dis. Child.— 1984.— Vol. 138.— P. 23—27.
29. Tokuhiko E., Dean H. J., Friesen H. G., Rudman D. // J. clin. Endocr.— 1984.— Vol. 58.— P. 549—554.
30. Igrashi N., Minami S., Kajiwara S., Sato T. // Acta paediat. jap.— 1987.— Vol. 29.— P. 269—276.
31. Bright G. M., Rogol A. D., Johanson A. J., Blissard R. M. // Pediatrics.— 1983.— Vol. 71.— P. 576—580.

УДК 616-056.232-053.2-085.357:577.175.322

М. Б. Ранке, О. Гилбод

УРОВЕНЬ ГОРМОНА РОСТА НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ СТИМУЛЯЦИОННЫХ ПРОБ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ГОРМОНОМ РОСТА У ДЕТЕЙ С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ГОРМОНА РОСТА И ИДИОПАТИЧЕСКОЙ НИЗКОРОСЛОСТЬЮ

Аннотация

Впервые предпринимается широкое изучение эффективности лечения гормоном роста (ГР) у больных с различной степенью нарушения секреции ГР. В настоящей работе обследовано 885 больных допубертатного возраста, получавших лечение в течение 1 года. Всем детям были проведены 2 стандартные пробы со стимуляцией секреции ГР. Были установлены следующие диагнозы: идиопатическая недостаточность ГР (номер по классификации 1.1) или идиопатическая низкорослость (3.1). В зависимости от максимального выброса ГР при постановке проб пациенты были разделены на группы: А — в обеих пробах <5 нг/мл, В — в одной пробе <5 нг/мл, в другой — 5—10 нг/мл, С — в обеих пробах 5—10 нг/мл, D — в одной пробе 5—10 нг/мл, в другой ≥ 10 нг/мл, Е — в обеих пробах ≥ 10 нг/мл. Во всех группах оценивались антропометрические показатели, основные параметры терапии и результаты лечения ГР по сравнению с предварительно разработанной моделью (ожидаемыми результатами). По данным исследования, больные с наиболее тяжелой недостаточностью ГР (группа А) имели лучшие результаты лечения, в то время как другие группы почти не отличались друг от друга. Разделение группы А на подгруппу с изолированной недостаточностью ГР и подгруппу с дефицитом других тропных гормонов (гипопитуитаризмом) показало, что в первой подгруппе рост родителей был значительно ниже. Таким образом, несмотря на то что стандартные пробы со стимуляцией ГР могут использоваться для диагностики недостаточности ГР, результаты этих проб не всегда позволяют прогнозировать эффективность лечения ГР в течение 1 года. Следует также отметить, что низкорослость родителей, в особенности рост матери, может свидетельствовать о наличии дополнительного наследственного фактора в генезе низкорослости у этих больных.

Нарушение секреции гормона роста (ГР) ведет к замедлению роста детей, что обуславливает формирование низкорослости в зрелом возрасте. Исторически, нарушение секреции ГР определялось как отсутствие определенного уровня его повышения на фоне стимуляционных проб [1]. Этот уровень, разграничивающий нормальную и недостаточную секрецию ГР, неоднократно обсуждался на протяжении 30-летней истории применения препарата в клинической практике. Если максимальный выброс ГР был ниже 5 или 7 нг/мл — «полная» недостаточность ГР (НГР) считалась доказанной, в то время как термин «частичная» НГР использовался при выбросе от 5—7 до 10 нг/мл. Так как в настоящее время мы считаем, что к НГР относятся состояния, характеризующиеся как полным отсутствием секреции ГР (например, при делеции гена ГР), так и с сохранной, но недостаточной секрецией ГР, вся идея использования этого пограничного уровня

становится сомнительной [2—5]. Тем не менее пока еще общепринято обоснование лечения препаратами ГР по результатам проб. Так как эти тесты нередко дают ошибочные результаты (обычно ложноотрицательные), рекомендовано подтверждать НГР результатами двух проб со стимуляцией (за исключением пробы с рилизинг-фактором ГР). Несмотря на то что было общепринято связывать эффективность лечения ГР со степенью нарушения его секреции (оцененной по результатам проб), это положение никогда не было изучено на большой группе больных. Целью настоящего исследования, таким образом, является анализ данной гипотезы с использованием большой базы данных KIGS.

Больные и методы

В исследование включены 885 больных из базы данных KIGS. По классификации KIGS, больные были разделены на две группы: с идиопатической НГР (номер по классификации 1.1) и идиопатической низкорослостью (номер по классификации 3.1) [7]. Все больные в конце 1-го лечения ГР были в препубертатном возрасте, и во всех случаях мы располагали антропометрическими данными, необходимыми для прогнозирования ростового эффекта терапии [8]. У всех больных по месту жительства были проведены 2 стандартных пробы со стимуляцией ГР. При этом использовались различные виды стимуляции и методы лабораторного определения ГР. По результатам исследования максимального уровня ГР при постановке двух проб все больные были разделены на 5 групп: А — при обеих пробах <5 нг/мл, В — в одной пробе <5 нг/мл, в другой — 5—10 нг/мл, С — при обеих пробах 5—10 нг/мл, D — в одной пробе 5—10 нг/мл, в другой ≥ 10 нг/мл, Е — в обеих пробах ≥ 10 нг/мл (табл. 1). По общепринятым критериям результаты обследования в группах А, В и С укладывались в диагноз НГР.

Кроме этого, больные группы А были разделены на 2 подгруппы в зависимости от наличия сопутствующей недостаточности других тропных гормонов: 1) изолированная недо-

Таблица 1

Распределение больных препубертатного возраста на 5 групп (А—Е) в зависимости от максимального выброса ГР (в нг/мл) в двух пробах

Тест 1	Тест 2		
	ГР, нг/мл		
	<5	5—10	≥ 10
ГР, нг/мл			
<5	А	В	Д
5—10	В	С	Д
>10	Д	Д	Е