

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. Tokuhiro 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	A	B	D
5—10	B	C	D
>10	D	D	E

Таблица 2
Характеристика больных в группах А — Е

Параметр	Группа				
	А (n=325)	В (n=203)	С (n=184)	Д (n=135)	Е (n=38)
Возраст, годы	6,4 (3,6, 10,3)	8,2 (4,1, 11,2)	8,0 (4,7, 11,0)	8,7 (5,1, 11,0)	8,2 (5,9, 10,3)
Рост, SDS	-3,2 (-4,8, -2,1)	-2,5 (-3,7, -1,8)	-2,5 (-3,4, -1,8)	-2,5 (3,2, -1,9)	-2,8 (-3,5, -1,8)
Ожидаемый рост, SDS	-0,5 (-1,8, 0,9)	-1,0 (-2,1, 0,2)	-1,1 (-2,1, 0,1)	-1,2 (-2,1, 0,1)	-1,0 (-2,3, 0,1)
Число инъекций в неделю	3 (2,7)	6 (2,7)	5 (2,7)	5 (2,7)	6 (2,6)
Доза ГР, ЕД/кг в неделю	0,62 (0,4, 0,9)	0,57 (0,4, 0,8)	0,53 (0,4, 0,7)	0,55 (0,4, 0,8)	0,59 (0,4, 1,2)
Максимальный уровень, нг/мл	2,0 (0,75, 3,8)	5,0 (4,0, 6,1)	7,4 (5,9, 8,6)	9,5 (7,4, 15,4)	17,5 (11,8, 32,5)
HV, см/год	9,0 (7,1, 12,8)	7,5 (5,7, 10,6)	7,0 (5,6, 9,5)	7,2 (5,4, 9,6)	7,0 (5,8, 9,8)
HV, SDS	3,6 (0,2, 8,4)	2,2 (0,2, 5,7)	1,9 (0,1, 4,7)	2,0 (-0,1, 4,8)	1,5 (0,2, 5,6)
ΔHT SDS	0,8 (0,2, 1,5)	0,5 (0,2, 1,0)	0,4 (0, 0,9)	0,4 (0,1, 0,8)	0,4 (0,2, 0,9)
Расчетная скорость роста, см/год	9,1 (7,5, 11,1)	8,3 (6,6, 10,3)	8,0 (6,2, 9,9)	7,9 (6,6, 9,7)	8,5 (6,5, 9,6)
Стандартизованная разность	0,0 (-1,4, 1,6)	-0,3 (-1,4, 0,8)	-0,3 (-1,4, 0,6)	-0,4 (-1,4, 0,6)	-0,4 (-1,5, 0,5)
Изолированная НГР/гипопитуитаризм	232/88	184/12	173/3	103/9	19/0

Примечание. Представлены медианные значения, а также 10-я и 90-я перцентили (в скобках), за исключением показателей изолированная НГР/гипопитуитаризм, где указываются абсолютные значения. Общее количество больных с изолированной недостаточностью и гипопитуитаризмом для каждой группы несколько меньше числа больных в самой группе из-за различных диагностических критериев и/или отсутствия некоторых результатов. Здесь и в табл. 4 для максимального уровня ГР представлены средние значения выброса ГР по двум тестам.

статочность — только НГР, 2) множественная недостаточность — НГР+недостаточность хотя бы одного из других гипофизарных гормонов. Этиология сопутствующих гипофизарных нарушений не уточнялась. Для каждого больного эффективность лечения ГР рассчитывалась по скорости роста (HV) в см/год, SDS (коэффициент стандартного отклонения) для скорости роста по отношению к хронологическому возрасту (CA) (HV_{CA} SDS) и изменению SDS для роста (HT SDS). Кроме этого, с помощью разработанной нами прежде модели [8] вычислялась расчетная скорость роста и определялись стандартизованные разности.

Статистическая обработка проводилась при использовании точного критерия Фишера и парного критерия Вилкоксона. Разница между группами считалась статистически достоверной при $p < 1\%$.

Результаты

Средние значения, а также 10-я и 90-я перцентили для наиболее информативных показателей по всем группам представлены в табл. 2, тогда

как соответствующие значения p для попарных сопоставлений групп А—Е даны в табл. 3. Следует отметить, что антропометрические показатели в группе А значительно отличались от таковых во всех остальных группах. В группе А возраст в начале лечения и рост в начале лечения (HT SDS) были ниже, тогда как ожидаемый рост выше, чем в группах В—Е. Эти 3 параметра практически не различались в группах В—Е. Число инъекций в неделю в группе А было значительно меньшим по сравнению с группой В, в то время как между группами В—Е подобных различий не наблюдалось. Несмотря на то что нами были выявлены различия в дозах ГР между некоторыми группами, схема лечения, по-видимому, была одна и та же (см. табл. 2 и 3). В то время как показатели, характеризующие эффективность лечения ГР, имели тенденцию к снижению

Таблица 3
Значения p по двум тестам* при сравнительном анализе групп А—Е

Сравниваемые группы	Возраст	Рост (SDS)	Ожидаемый рост (SDS)	Число инъекций в неделю	Доза, ЕД/кг в неделю	Скорость роста, см/год	Расчетная скорость роста, см/год	Стандартизованная разность	Изолированная НГР/гипопитуитаризм
А—В	.000	.000	.000	.001	.002	.000	.000	.001	.000
А—С	.000	.000	.000	.081	.000	.000	.000	.000	.000
А—Д	.000	.000	.000	.039	.001	.000	.000	.000	.000
А—Е	.001	.000	.001	.283	.750	.000	.001	.002	.005
В—С	.882	.590	.321	.091	.005	.015	.041	.282	.035
В—Д	.317	.897	.177	.134	.446	.015	.039	.115	.639
В—Е	.974	.260	.508	.297	.196	.089	.918	.112	.606
С—Д	.217	.742	.684	.864	.072	.803	.969	.555	.013
С—Е	.875	.083	.937	.937	.004	.776	.188	.303	1.0
Д—Е	.401	.100	.898	.977	.085	.885	.199	.556	.356

* По парному критерию Вилкоксона, в последней колонке — по точному критерию Фишера.

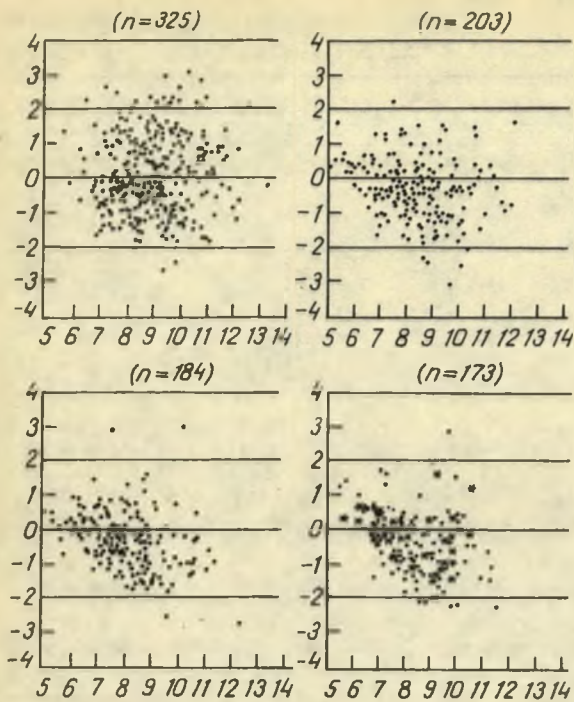


Рис. 1. Стандартизованная разность достигнутой и расчетной скорости роста для больных в группах А, В (вверху), для групп С, D+E (внизу).

На графике внизу справа: точки — группа Д, звездочки — группа Е. Здесь и на рис. 1: по оси ординат — стандартизованная разность, по оси абсцисс — расчетная скорость роста (в см/год).

от группы А к группе С (при сравнении абсолютных значений HV, HV SDS и HT SDS различий между группами С и D не было), стандартизованные разности для модели прогнозирования динамики скорости роста были значительно выше в группе А по сравнению с другими группами. Эти показатели не различались в группах В—Е. Соотношение больных с гипопитуитаризмом и больных с изолированной НГР было значительно выше в группе А по сравнению с группами В—Е, в то время как между группами В—Е большой разницы не наблюдалось.

На рис. 1 показаны графики зависимости расчетной скорости роста от стандартизованной разности для расчетной скорости роста для групп А—Е. В группе А мы видим нормальное распределение около нулевой линии, что свидетельствует о схожести данной группы с использованной нами моделью. В группах В—Е определяется тенденция к увеличению стандартизованной разности в сторону отрицательных значений по сравнению с расчетной скоростью роста.

Соотношение больных с изолированной НГР и больных гипопитуитаризмом в группе А показано в табл. 4. Соответствующие графики с использованием расчетных значений представлены на рис. 2. В группе больных с гипопитуитаризмом ожидаемый конечный рост и максимальный выброс ГР при постановке проб со стимуляцией были значительно ниже и, соответственно, стандартизованная разность по скорости роста — значительно выше по сравнению с группой больных с изолированной НГР.

В соответствии с современными представлениями можно сказать, что НГР — это состояние, в основе которого лежат различные этиологические и патогенетические причины. Общими для разных форм НГР являются характерные клинические симптомы и однотипные изменения ростовых параметров. Учитывая неоднородность этиологии идиопатической НГР, использование нормативных показателей для максимальных уровней ГР при постановке проб со стимуляцией с целью определения степени гормональной недостаточности, по-видимому, не совсем правомочно [2, 3]. Кроме того, нормы, установленные эмпирически, могут зависеть от препарата, применяемого во время пробы, метода определения ГР, а также длительности заболевания.

Учитывая тот факт, что наши данные были получены из различных центров, распределение больных по группам на основании результатов проб со стимуляцией ГР не может считаться методически правильным. То же относится и к результатам исследования других тропных гормонов гипофиза. Заместительная гормональная терапия также может дополнительно влиять на эффективность терапии ГР. Тем не менее, эти незначительные методические погрешности скорее всего компенсируются относительно большим числом обследованных больных.

Признавая существование методологических погрешностей, интересно отметить, что нами была выявлена определенная закономерность. Как мы теперь знаем, больные с более выраженным дефицитом ГР отличаются низкими темпами роста с раннего возраста, и вследствие этого диагноз в таких случаях ставится раньше. Между тем неожиданным для нас был тот факт, что в группе больных с более выраженной НГР рост родителей был выше. Это отличие от других групп может быть частично объяснено наличием больных с гипопитуитаризмом. У больных с гипопитуитаризмом (подгруппа в группе А) рост родителей значительно выше, чем у родителей детей с НГР во всех группах, а также по сравнению с родителями детей с изолированной НГР (другая подгруппа в группе А). Тенденция к низкорослости у родителей детей с НГР [2] может быть отражением влияния на рост наследствен-

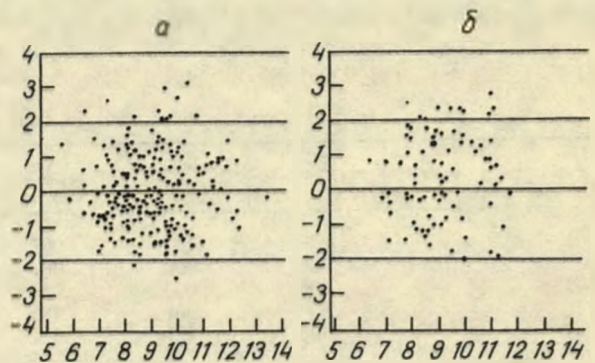


Рис. 2. График стандартизованной разности по отношению к расчетной скорости роста у больных в двух подгруппах группы А.

а — изолированная НГР (n=232), б — гипопитуитаризм (n=88).

Т а б л и ц а 4
Характеристика двух подгрупп в группе А

Параметр*	Изолированная НГР (n=232)	Гипопитуитаризм (n=88)	p
Возраст, годы	6,6 (3,6, 10,4)	6,4 (3,4, 10,3)	.687
Рост, SDS	-3,2 (-4,8, -2,1)	-3,2 (-5,0, -2,2)	.591
Ожидаемый рост	-0,7 (-1,8, 0,9)	-0,3 (-1,7, 1,0)	.004
Число инъекций в неделю	4 (2,7)	3 (2,7)	.011
Доза ГР, ЕД/кг в неделю	0,6 (0,4, 1,0)	0,6 (0,4, 0,9)	.443
Максимальный уровень ГР, нг/мл	2,2 (0,8, 3,6)	1,5 (0,6, 3,1)	.000
HV, см/год	8,8 (0,6, 12,7)	9,8 (6,4, 12,9)	.048
HV SDS	3,5 (0,2, 7,9)	4,1 (0,6, 9,3)	.068
ΔHT SDS	0,8 (0,2, 1,5)	0,9 (0,3, 1,7)	.092
Расчетная скорость, см/год	9,1 (7,4, 11,2)	9,1 (7,6, 11,1)	.796
Стандартизованная разность	-0,1 (-1,4, 1,3)	0,3 (-1,4, 2,1)	.017

Примечание. Даны средние значения и значения 10-й и 90-й перцентилей (в скобках). Значения *p* рассчитаны по парному критерию Вилкоксона.

ных факторов, не связанных с секрецией ГР (как это предполагается при «семейной форме низкорослости»), однако она также может свидетельствовать о существовании определенных генетических связей между НГР у детей и секрецией ГР у их родителей. Таким образом, одной из следующих наших задач является изучение у родителей детей с НГР состояния системы гормон роста — инсулиноподобный фактор I.

Анализ графиков стандартизованной разности дает дополнительные сведения о различиях в представленных группах. В целом сдвиг по оси X свидетельствует о количественном соотношении 5 прогностических параметров в обследованных нами группах. Сдвиг по оси Y может отражать различия эффективности лечения ГР в данной

группе по сравнению с использованной нами статистической моделью. Кроме того, неравномерное облако точек в пределах одного графика может указывать на гетерогенность в группе. Если в группе А, несмотря на разделение на подгруппы больных с изолированной НГР и гипопитуитаризмом, имеет место равномерное распределение точек, то во всех других группах формируется определенная тенденция: у больных с прогнозируемым низким эффектом лечения ГР достигнутый результат выше.

Таким образом, в результате настоящего анализа мы можем предположить (но не можем четко доказать), что в течение I года терапии ГР ростовой эффект зависит от величины секреции ГР. Несмотря на то, что ответ на данный вопрос представляется чрезвычайно важным с клинической точки зрения, он может быть разрешен лишь после того, как мы будем располагать достоверными методами оценки секреции ГР. Незначительная разница, наблюдаемая между группами с НГР (группа В) и без НГР (группа Е), ставит под сомнение правильность подхода к распределению больных по данным диагностическим категориям. Использование более тонких диагностических методов (таких, например, как исследование спонтанной секреции ГР и оценка реакции инсулиноподобного ростового фактора I на введение ГР) позволит более четко определить показания к лечению ГР и наиболее оптимальную схему терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Frasier S. D. // *Pediatrics*.— 1974.— Vol. 53.— P. 929—937.
2. Ranke M. B., Haber P. // *Functional Endocrinologic Diagnostics in Children and Adolescents* / Ed. M. B. Ranke.— Mannheim, 1992.— P. 63—75.
3. Albertsson-Wikland K., Rosberg S. // *Ibid* — P. 76—101.
4. Brook C. G. D., Hindmarsh P. C. // *Arch. Dis. Child* — 1991.— Vol. 66.— P. 85—87.
5. Bercu B. B., Shulman D., Root A. W., Spiliotis B. E. // *J. clin. Endocr.*— 1986 — Vol. 63.— P. 709—716.
6. Job J. C. // *Pediatric Endocrinology* / Eds J. C. Job, M. Pierson.— New York, 1981.
7. Ranke M. B. // *Acta paediat. scand.*— 1991.— Suppl. 379.— P. 87—92.
8. Ranke M. B., Guilbaud O. // *Ibid*.— 1990.— Suppl. 370.— P. 122—130.
9. Price A. D. Analysis of parental height of children with idiographic growth hormone deficiency. Kabi International Growth Study (KIGS). Biannual Report.— 1992.— N 2.

УДК 615.357:577.175.322].065.07

П. Ж. Шатлейн, П. Вилтон

ВТОРОЕ СООБЩЕНИЕ KIGS О ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЯХ ТЕРАПИИ ГОРМОНОМ РОСТА

Аннотация

К 25 марта 1992 г. среди 16 604 больных, включенных в базу данных KIGS и получавших лечение гормоном роста (ГР) как минимум в течение I года, у 135 были зарегистрированы серьезные побочные действия (ПД). К числу наиболее частых ПД относятся рецидивы краниофарингиомы (у 17) и других опухолей мозга (у 11). Более редко наблюдались изменения костной ткани, суставов и мышц. У 7 больных был судорожный синдром. Чтобы оценить влияние терапии ГР на эти осложнения, требуется дополнительная информация.

По протоколу KIGS обязательна регистрация осложнений во время лечения гормоном роста (ГР). Организаторами KIGS разработаны инструкции по регистрации побочного действия (ПД). По определению, ПД — непредвиденное неблагоприятное изменение структуры или функции органов, а также биохимических параметров, которое возникает на фоне лечения лекарственным средством. Следует подчеркнуть, что ПД