

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

регистрируется независимо от того, расценивает ли его врач как следствие терапии или нет. Таким образом, это очень широкое определение, которое включает любое простудное заболевание, головную боль и даже травму после падения с велосипеда и может, следовательно, отмечаться у любого ребенка, как у здорового, так и у больного с недостаточностью ГР (НГР). Необходимость регистрации всех подобных осложнений можно обсуждать. Вне сомнения, однако, что все серьезные ПД должны быть зафиксированы. По определению, серьезным считается такое ПД, которое представляет опасность для жизни, является причиной госпитализации или длительной нетрудоспособности. Смерть или онкологическое заболевание также являются серьезными ПД. Все другие ПД могут быть названы несерьезными или, как в старой регистрационной форме KIGS, «упоминаемыми ПД». Термин «непредвиденное ПД» или «неуказанное ПД» означает, что в протоколе KIGS еще отсутствует информация о причине, тяжести и частоте данного ПД. Все ПД могут быть описаны количественно и здесь применимы такие термины, как «легкое», «средней степени» и «тяжелое». Таким образом, несерьезное осложнение может быть тяжелым, но серьезное осложнение — не всегда тяжелым. В настоящее сообщение включены все серьезные осложнения, зафиксированные в базе данных KIGS к 25 марта 1992 г.

Методы

Все данные о детях в KIGS сначала загружаются в рабочий файл. Врачам, работающим по программе, иногда высылаются запросы с целью уточнения того или иного факта. После того как ответы на подобные запросы получены и вся информация проверена различными методами, данные включаются в главную базу данных KIGS, которая является основой для «Сообщений KIGS», публикуемых 2 раза в год. Эта работа является исключением, так как содержит данные из рабочего файла, а не только из главной базы данных. Таким образом, все ПД, занесенные исследователями в регистрационную форму «Серьезные и неожиданные осложнения» к 25 марта 1992 г., составили основу настоящего анализа. Кроме того, в данное сообщение также включены все ПД, которые не подходят под критерии «серьезное» и «неожиданное», но отнесены исследователем к таковым.

Результаты

К 25 марта 1992 г. мы располагали сведениями о 135 серьезных ПД. К этой дате в базу данных KIGS были включены 16 604 ребенка, получавших лечение ГР как минимум в течение полного года. Частота серьезных ПД, таким образом, составила 0,8 %. Все серьезные ПД приведены в табл. 1.

Во время лечения ГР у 5 больных была выявлена опухоль головного мозга, у 2 был диагностирован нейрофиброматоз с вторичной НГР, развившейся после лечения глиомы зрительных нервов. У другого пациента НГР развилась вторично после лечения лейкоза. В этом случае через 1,5 года лечения ГР была выявлена астроцитома мозжечка. У 4-го ребенка НГР сочеталась с синдромом несахарного диабета, и супраселлярная опухоль была диагностирована у него спустя 1,5 года лечения ГР. У 5-го больного, который в течение почти 2 лет получал заместительную терапию по поводу изолированной НГР, при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) в связи

с преждевременным половым развитием была выявлена супраселлярная опухоль, или киста. У 1 ребенка с идиопатической НГР была диагностиро-

Таблица 1
Серьезные ПД терапии ГР, по данным KIGS

ПД	Число слу- чаев
<i>Онкология</i>	
Впервые выявлены на фоне терапии ГР	
Лейкоз	1
Опухоль головного мозга	5
Костной ткани	1
<i>Рецидивы</i>	
Лейкоз	0
Опухоль головного мозга	11
Краниофарингиома	17
<i>Кости, суставы, мышцы</i>	
Эпифизиолиз	6
Сколиоз	3
Артралгия	2
Артрит	1
Прочие	8
<i>Кожа</i>	
Изменения в местах инъекции	10
Витилиго	2
Липоатрофия	2
Пигментные невусы	1
Прочие	3
<i>Сердце, сосуды</i>	
Лимфатический отек	2
Кардиомиопатия	2
Кардиохирургическое вмешательство	2
Аритмия	2
Гипертония	0
Прочие	4
<i>Психоневрология</i>	
<i>Судороги</i>	
Явные	6
Неявные	1
Прочие	4
<i>Углеводный обмен</i>	
Сахарный диабет I типа	5
Сахарный диабет II типа	1
Гипогликемия	2
Нарушение толерантности к углеводам	1
<i>Почки</i>	
Состояния после трансплантации	3
Гематурия	1
Прочие	1
<i>Хирургические вмешательства (за исключением кардиохирургии)</i>	
	5
<i>Легкие</i>	
Пневмония, пневмонит	2
Прочие	1
<i>Кровь, костный мозг</i>	
Прочие	3
<i>Летальность</i>	
Рецидив краниофарингиомы	4*
Рецидив опухоли мозга	1*
Инфекция	2
Сердечная патология	1
Сосудистая патология	9

* Также отмечено в графе «Рецидивы».

Руководство KIGS для регистрации случаев выявления судорог у детей, получающих терапию ГР

1. Опишите тип судорог (Grand mal, миоклонические, локальные, абсанс, другие), их длительность, исход.
2. Это первый подобный случай?
3. Хронологический возраст на момент возникновения данного приступа?
4. Длительность лечения ГР на момент возникновения данного приступа?
5. Указания в анамнезе относительно подобных явлений? Да? Нет?
6. Сопутствующая патология (опухоль мозга, состояние после нейрохирургического вмешательства, облучение головного мозга, травма, гипертермия, гипогликемия, прочие).
7. Применялась ли противосудорожная терапия на момент возникновения данного приступа? Если да, укажите!
8. Результаты ЭЭГ: норма? изменения? (опишите)
9. КТ- или МРТ-исследование головного мозга: сделано впервые? повторно? результаты?
10. Каков окончательный диагноз? Является ли этот диагноз точно установленным, вероятным или предположительным?
11. Решение относительно терапии ГР:
Прекратить?
Приостановить? На какой период?
Продолжить?

вана хондросаркома спустя более чем 4 года лечения ГР. 4 смертельных случая были связаны с трудностями терапии рецидива краниофарингиомы, 1 — с рецидивом супраселлярной герминомы. Один ребенок умер от менингита. У другого ребенка проводилась химиотерапия по поводу нейроблейкоза, и он умер на фоне присоединения сепсиса и менингита (химиотерапия уже проводилась, когда эта девочка была включена в KIGS).

Обсуждение

Частота ПД, составившая 0,8 %, согласуется с данными, ранее представленными проф. Ranke [1].

Онкология

Следует обратить внимание на 7 впервые выявленных опухолей. Были зафиксированы 1 случай лейкоза, 1 случай хондросаркомы и 5 опухолей головного мозга. Принимая во внимание особенности развития опухолей головного мозга, вероятность того, что ГР может оказывать дополнительное влияние, чрезвычайно мала [2—4]. Представляется более важным уточнить, когда и каким образом эти 5 случаев были обнаружены по отношению к моменту начала лечения ГР. Так как дебют опухоли мозга может сопровождаться лишь минимальной симптоматикой, с тем, чтобы исключить данное заболевание, при возникновении показаний к назначению ГР необходимо более широко практиковать проведение КТ (компьютерная томография) - или МРТ-исследований, даже если неврологические проявления отсутствуют. Должны ли данные исследования повторяться и с какой частотой? На эти вопросы должны ответить дальнейшие исследования, так как информация в настоящей базе данных пока не позволяет нам получить ответ на этот вопрос. Пример с опухолями мозга представляет особенный интерес, так как он наводит на мысль, что лечение ГР не связано с развитием опухоли мозга, но может повлиять на более раннее выявление последней.

Суставы

Проблема выявления суставных симптомов затрагивает несколько вопросов. Врач, встречающий подобные ПД, может руководствоваться специальным вопросником (табл. 2), который поможет сделать правильное заключение. В связи с тем что терапия ГР приводит к ускорению роста, вполне логично было бы ожидать, что она может повысить риск возникновения суставных осложнений. Умеренная боль в суставах нередко встречается у растущего здорового ребенка и не связана с каким-либо заболеванием. При этом обычно отсутствуют общие и местные симптомы и признаки воспаления. Вопрос о том, может ли терапия ГР увеличивать частоту и интенсивность подобных явлений, остается открытым. Также трудно ответить и на другой вопрос, касающийся возможности продолжения терапии ГР при возникновении суставной симптоматики. Данные, которыми располагает KIGS, пока не являются причиной для беспокойства. Более того, лечение ГР применялось для ускорения роста у небольшого числа детей с тяжелым хроническим ювенильным артритом и выраженной низкорослостью [5], и при этом не отмечалось каких-либо заметных суставных осложнений. Поэтому мы полагаем, что тактика должна основываться на выраженности проявлений в каждом конкретном случае. При наличии воспаления следует уточнить причину последнего (вирусная или бактериальная инфекция, ревматоидный артрит, хронический ювенильный артрит и т. д.), и терапия ГР может быть временно прекращена. Специальные меры должны приниматься в зависимости от этиологии заболевания. При отсутствии воспаления, как в случае умеренной изолированной боли в суставах, решение вопроса о возможном продолжении терапии ГР проводится в зависимости от выраженности функциональных изменений. Тщательное катамnestическое наблюдение и точные регистрации случаев в KIGS представляются необычайно важными.

Таблица 2

Руководство KIGS для регистрации случаев выявления суставной симптоматики у детей, получающих терапию ГР

1. Отмечалась ли у данного ребенка или у членов его семьи какая-либо суставная симптоматика в прошлом? Если да, что известно о их причинах?
2. Связано ли это проявление с одним или несколькими суставами?
3. Вовлечен ли в настоящий процесс один и тот же сустав или несколько суставов попеременно?
4. Есть ли признаки воспаления? Исследования СОЭ, протейнограммы, С-реактивного белка помогут верифицировать воспаление.
5. Имеются ли проявления со стороны других органов?
6. Если есть признаки воспаления, должно быть проведено обследование для исключения ревматоидного артрита, хронического ювенильного артрита, реактивного артрита при вирусных и бактериальных инфекциях, и аутоиммунного заболевания.
7. Каков окончательный диагноз? Является ли этот диагноз точно установленным, вероятным или предположительным?
8. Решение относительно терапии ГР:
Прекратить?
Приостановить? На какой период?
Продолжить?

Эта группа осложнений, возникающих у низкорослого ребенка на фоне терапии ГР, ставит очень трудный вопрос о предполагаемой их связи с лечением. Судороги нередко отмечаются у детей с низкорослостью, возникающей вследствие опухоли головного мозга, леченных как хирургически, так и путем рентгенотерапии. Накопленный практический опыт по использованию заместительной терапии ГР у таких больных не позволяет сделать заключение о влиянии ГР как на тяжесть, так и на частоту судорог. Все больше данных в настоящее время свидетельствует о существовании экспрессии генов инсулиноподобного ростового фактора (ИРФ) на уровне ЦНС [6]. Их специфическая функция остается неясной, но плейотропное влияние ИРФ на функцию соматических клеток хорошо документировано [7]. Вопрос о том, может ли терапия ГР в каких-то случаях изменить порог судорожной активности путем непосредственного влияния на мозг или опосредованно через ИРФ, остается нерешенным. Подобный эффект не был описан даже при заместительной терапии тиреоидными гормонами, несмотря на известный факт о прямом воздействии последних на ткань мозга. НГР может провоцировать гипогликемические судороги [8], и в то же время известно, что акромегалия не повышает риск возникновения судорог [9]. Таким образом, мы имеем косвенные доказательства того, что терапия ГР, как прямо, так и через ИРФ, не повышает вероятность развития судорожного синдрома. Тем не менее, чтобы сделать более определенное заключение о безопасности лечения ГР, необходимо продолжить четкую регистрацию всех случаев выявления подобных ПД в рамках KIGS. С этой целью мы предлагаем воспользоваться

специальным вопросником KIGS (табл. 3), который поможет собрать наиболее полную информацию о каждом случае выявления судорог.

Заключение

Представленное второе сообщение KIGS о побочных действиях терапии ГР подчеркивает необходимость регистрации дополнительной информации по таким разделам, как опухоли головного мозга, суставной синдром и судороги. Безопасность терапии ГР на долгосрочном этапе может быть достигнута только при полном взаимодействии лечащих врачей. При катamnестическом наблюдении такого большого контингента больных, как тот, который включен в базу данных KIGS, мы можем получить новые сведения о влиянии ГР на организм ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ranke M. Adverse Events (AE) reported during growth hormone therapy. Results of the Kabi International Growth Study (KIGS). Biannual Report.— 1991.— N 6.
2. Arslanian S. A., Becker D. J., Lee P. A. et al. // Amer. J. Dis. Child.— 1985.— Vol. 139.— P. 347—350.
3. Clayton P. E., Shaler S. M., Gattelman H. R., Price D. A. // Lancet.— 1987.— Vol. 1.— P. 711—713.
4. Rodens K., Kaplan S. L., Grumbach M. M., Teller W. N. // Acta endocr. (Kbh.).— 1987.— Vol. 114, Suppl. 283.— P. 188—189.
5. Butenandt O. // Europ. J. Pediat.— 1979.— Vol. 130.— P. 15—28.
6. Judson J., Wyk V., Casella S. J. et al. // Human Growth Hormone / Ed. L. E. Underwood.— New York; Basel, 1988.— P. 25—62.
7. Chatelain P., Penhoat A., Perrard-Sapori M. H. et al. // Acta paediat. scand.— 1988.— Suppl. 347.— P. 104—109.
8. Frasier D. S. // Growth Abnormalities / Eds R. L. Hintz, R. G. Rosenfield.— New York, 1987.— P. 41—58.
9. Daughaday W. H. // Textbook of Endocrinology / Ed. E. R. H. William.— Philadelphia, 1974.— P. 68—74.