

M. Ranke, O. Guilbaud

## РОСТОВОЙ ЭФФЕКТ ПЕРВОГО ГОДА ТЕРАПИИ ГОРМОНОМ РОСТА У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ТЕРНЕРА. АНАЛИЗ МЕЖДУНАРОДНОЙ БАЗЫ ДАННЫХ МОНИТОРИНГА РОСТА ФИРМЫ «КАБИ ФАРМАЦИЯ» (КИГС)<sup>1</sup>

### Аннотация

Для изучения параметров, определяющих эффективность лечения гормоном роста (ГР) при синдроме Тернера (СТ), были проанализированы результаты обследования 175 детей с данным заболеванием, которые были моложе 11 лет и в течение первого года находились на терапии (ГР). Перед началом терапии ГР медиана для возраста составила 7,9 года, а медианы для *SDS* (стандартное отклонение) роста, рассчитанные относительно норм для здоровых детей и больных с СТ, были равны соответственно 2,5 и 0,3. Медиана для дозы ГР составила 0,8 МЕ/кг в неделю, 86% больных получали препарат 6 или 7 раз в неделю. Результаты множественного регрессионного анализа показали, что скорость роста положительно коррелировала с дозой ГР, числом инъекций ГР в неделю и массо-ростовым индексом, но обратно коррелировала с возрастом. Эти четыре наиболее важных показателя прогноза определяют варибельность ростового эффекта терапии в 38% случаев. Имеются существенные различия в такой модели прогнозирования по сравнению с идиопатической недостаточностью ГР, при которой на первом году терапии *SDS* ожидаемого роста является единственным наиболее важным прогностическим фактором. (Полученные данные подтверждают гипотезу, что при СТ отсутствует «ростовой скачок»). Относительная неопределенность прогноза свидетельствует о необходимости дальнейшего поиска показателей, определяющих ростовой эффект терапии при СТ.

**Ключевые слова:** Синдром Тернера, терапия гормоном роста, прогнозирование ростового эффекта терапии.

До недавнего времени недостаточность гормона роста (НГР) различного генеза являлась единственно принятым показанием для терапии гормоном роста (ГР). Последний при НГР назначают в дозах, соответствующих меняющимся возрастным потребностям, для того чтобы попытаться достигнуть нормального роста в период детства и взрослой жизни. До того как был получен рекомбинантный ГР, ограниченная доступность выделенного из гипофиза ГР (гипофизарный ГР) не позволяла всем больным получать оптимальное лечение. Несмотря на то что предпринимались попытки использовать гипофизарный ГР для восстановления роста у детей с различными нарушениями роста, не было получено убедительных данных, свидетельствующих об эффективности его применения при этих состояниях. После создания рекомбинантного ГР были

проведены глубокие исследования влияния его на рост больных при различных ростовых нарушениях. Одной из начальных групп больных, лечившихся ГР, была группа детей с синдромом Тернера (СТ).

Эта группа больных представляла особый интерес для подобного исследования по следующим причинам:

- диагноз СТ можно подтвердить кариотипированием;
- хорошо описана симптоматика при СТ;
- в деталях описан рост у больных с СТ, установлены стандартные показатели роста, скорости роста и других антропометрических показателей при этом заболевании;
- индивидуальный рост взрослых больных с СТ можно прогнозировать с относительно высокой степенью вероятности;
- СТ не ассоциируется с тяжелыми интеллектуальными нарушениями и личностными изменениями;
- нет а priori противопоказаний для лечения ГР.

В настоящее время имеются очевидные данные, что назначение ГР в дозах, несколько превышающих те, что дают детям с недостаточностью ГР, не только вызывает временное увеличение роста, но и приводит к существенному повышению ожидаемого роста у взрослых больных с СТ.

С целью оптимизации терапии детей с идиопатической НГР была разработана математическая прогностическая модель ростового эффекта для первого года лечения ГР на основании антропометрических критериев в начале лечения и различных режимов терапии [1]. Было выявлено, что величина ростового эффекта положительно коррелирует с ростом больного (чем ниже рост, тем лучше эффект), с ожидаемым ростом (чем выше родители больного, тем лучше эффект), возрастом (чем моложе больной, тем лучше эффект), числом инъекций ГР в течение недели (чем чаще, тем лучше эффект) и общей дозой ГР (чем выше, тем лучше эффект).

Настоящая работа была предпринята с целью оценки антропометрических и терапевтических показателей, с помощью которых с определенной долей вероятности можно будет прогнозировать ростовой ответ на ГР у больных с СТ.

### Больные и методы

Анализ основывался на результатах обследования 175 больных с СТ, сведения о которых внесены в международную базу данных мониторинга роста фирмы «Каби Фармация» (КИГС), завершивших первый год лечения ГР. Чтобы уменьшить возможное влияние пубертата, в исследование были включены только больные моложе 11 лет и имеющие в начале терапии ГР стадию полового развития V1 по Таннеру. Только 7 из этих больных вступили в пубертат на первом году лечения. Диагноз СТ был установлен с помощью анализа кариотипа периферических лимфоцитов. Поскольку характер роста у больных с кариотипом 45, X идентичен таковому

<sup>1</sup> Эта статья завершает публикацию приложения «Низкорослость и лечение ее гормоном роста» (Пробл. эндокринологии, 1993, № 5, 1994, № 2, № 4. Материалы предоставлены фирмой «Каби Фармация», Швеция.

у больных с другими кариотипами, сопоставимыми с диагнозом СТ (все больные с Y-хромосомами были исключены), то анализ проводили независимо от различий в кариотипах. Были исключены больные, получавшие до начала терапии ГР или на первом ее году другое ростстимулирующее лечение (т. е. эстрогены или анаболические стероиды).

В исследовании были взяты только те больные, у которых измерение роста проводили до начала терапии ГР и повторно, по крайней мере через  $12 \pm 3$  мес лечения. Скорость роста (в см/год) на первом году лечения ГР определяли для каждого больного по наклону кривой, проведенной между показателем роста в начале терапии и показателем роста ближе к 12 мес терапии. Для оценки ростового эффекта на первом году терапии была также рассчитана динамика показателя стандартного отклонения (*SDS*) роста с учетом нормальных [3] и специфических для СТ [2] ростовых стандартов.

Кроме того, были проанализированы результаты обследования только тех больных, для которых были известны все нижеперечисленные показатели: конституциональные параметры (ожидаемый рост и масса тела при рождении), исходные параметры в начале терапии ГР: возраст, массо-ростовой индекс (МРИ%), доза ГР (МЕ/кг в неделю) и число инъекций ГР в неделю. МРИ рассчитывали по формуле (масса тела больного/медиана для массы тела детей такого же возраста и роста)  $\times 100$ , где медиана для массы тела определялась по нормативам Таннера [3]. В связи с такими ограничениями были подвергнуты анализу результаты лечения лишь 175 (27%) из 640 включенных в базу данных КИГС больных с СТ, завершивших первый год терапии ГР.

При проведении настоящего исследования в связи с отсутствием полных данных и неудовлетворительным временем их определения костный возраст и скорость роста до начала лечения не анализировались. Среди отобранных 175 больных только у 77 был определен костный возраст в начале терапии ГР, и лишь у 91 оценена скорость роста, измеряемая за период  $12 \pm 3$  мес.

Показатели роста и скорости роста были трансформированы в показатель *SDS* при помощи нормальных [3] и специфических для СТ [2] ростовых стандартов;  $SDS = (x - x') / SD$ , где  $x$  — результаты измерения у данного больного;  $x'$  — средний нормативный показатель для данного хронологического возраста;  $SD$  — стандартное отклонение для данного возраста. Аналогичным образом, используя нормативы для здоровых детей [4], рассчитывали показатели *SDS* массы тела и *SDS* длины тела при рождении для данного гестационного возраста. МРИ в начале терапии ГР определяли как массу тела больного, выраженную в процентах от средней массы тела здоровых лиц, имеющих рост, как у больного [3].

Для установления ростового эффекта терапии у больных с СТ использовали три показателя: скорость роста (в см/год), *SDS* скорости роста (по хронологическому возрасту в середине рассматриваемого года лечения), динамику *SDS* роста в течение года. *SDS* скорости роста и *SDS* роста рассчитывали с помощью нормальных [3] и специфических для СТ [2] ростовых стандартов. Представленный здесь регрессионный анализ основывается на определении скорости роста (в см/год) и на прогностических факторах, не влияющих на специфические для СТ ростовые стандарты.

В качестве группы сравнения использовали описанную M. Ranke и O. Guilbaud [1] группу из 257 больных препубертатного возраста с идиопатической НГР (ИНГР).

#### Статистический анализ

Регрессионный анализ был проведен с учетом ростового эффекта, скорости роста (в см/год), а также 10 возможных прогностических факторов: *SDS* роста отца, *SDS* роста матери и *SDS* ожидаемого роста (в соответствии с нормальными ростовыми стандартами [3]), хронологического возраста (в годах), *SDS* роста в начале исследования в соответствии с нормальными стандартами [3], роста в начале исследования (в см), количества инъекций ГР в неделю, дозы ГР (МЕ/кг в неделю), *SDS* массы тела при рождении для гестационного возраста в соответствии с нормальными стандартами [4] и МРИ (в %). Анализ проводили в два этапа: сначала отбирали наиболее значимые прогностические факторы, а затем проводили детальный анализ с отобранными прогностическими факторами.

Этап отбора основывался на использовании всех возможных регрессионных подходов. Для отбора разных прогностических факторов применялся критерий Mallow в соответствии с методом, описанным S. Weisberg [5]. Второй, более детальный этап, включал расчет стьюдентизированной разницы (термин «разница» подразумевает определяемое с помощью регрессионного уравнения различие между наблюда-

емой скоростью роста и прогнозируемой скоростью роста, посредством деления которого на стандартную ошибку вычисляют стьюдентизированную разницу). Считают, что в правильной регрессионной модели приблизительно в 5% случаев стьюдентизированная разница должна выходить за пределы  $\pm 2$  (учитывая нормальные ошибки). При проведении этого анализа использовали процедуру REG программного пакета SAS, версия 6.07.

#### Результаты

В табл. 1 приведены некоторые показатели больных с СТ ( $n=175$ ) в сравнении с ранее проанализированными величинами, полученными для больных препубертатного возраста с ИНГР ( $n=257$ ).

На рис. 1 представлены показатели роста в зависимости от хронологического возраста в начале терапии в сопоставлении с ростовыми нормативами для здоровых [3] и больных СТ [2]. Прослеживаются явно выявленная тенденция к снижению роста по сравнению с нормальной популяцией лиц женского пола и отсутствие изменений в зависимости от возраста по отношению к нормативам для больных СТ.

Таблица 1

Характеристика 175 больных с СТ и обследованных ранее 257 больных препубертатного возраста с ИНГР [1]

Показатели	СТ		ИНГР	
	n	медиана	n	медиана
<b>При рождении</b>				
Масса	175	-1,0	257	-0,6
Длина	114	-1,0	179	-0,4
Ожидаемый рост	175	0,0	257	-0,8
<b>В начале лечения ГР</b>				
Хронологический возраст	175	7,9	257	6,5
<i>SDS</i> роста	175	-2,5	257	-3,0
<i>SDS</i> * роста	175	-3,0		
МРИ	175	102,7	257	95,7
Доза ГР, МЕ/кг в неделю	175	0,8	257	0,6
Число инъекций в неделю	175	6,0	257	3,0
<b>Эффект первого года терапии</b>				
Скорость роста, см/год	175	7,5	257	8,1
<i>SDS</i> скорости роста	175	1,8	257	2,5
<i>SDS</i> * скорости роста	174	2,7		
Прирост <i>SDS</i> роста	175	0,4	257	0,6
Прирост* <i>SDS</i> роста	175	0,7		

Примечание. Для вычисления показателей использовали парный тест Вилкоксона; звездочкой отмечены стандарты Тернера [2]; достоверность различия показателей между группами  $p < 0,001$ .

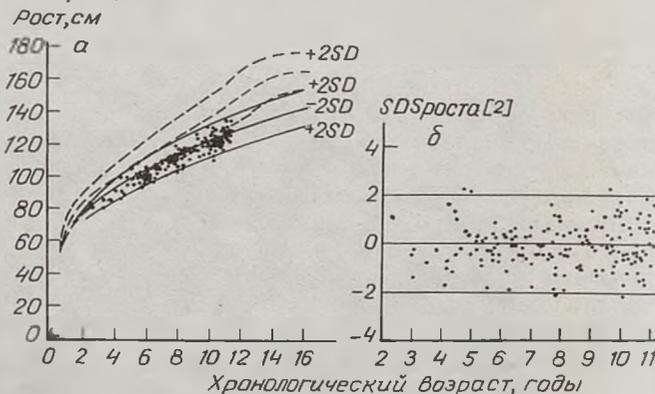


Рис. 1. Сопоставление показателей роста 175 больных с СТ в начале терапии ГР с хронологическим возрастом и ростовыми нормативами для больных СТ [2] (сплошные кривые) и здоровых [3] (пунктирные кривые) — а; сопоставление *SDS* роста с ростовыми нормативами для больных СТ — б.

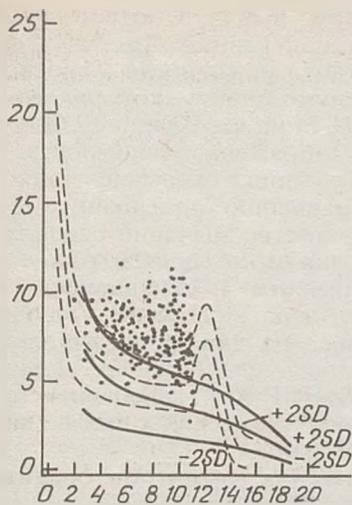


Рис. 2. Изменение скорости роста (в см/год; по оси ординат) у 175 больных после терапии ГР в течение 1 года в зависимости от хронологического возраста (в годах; по оси абсцисс). Сопоставление с нормативами для здоровых [3] (сплошные кривые) и больных СТ [2] (пунктирные кривые).

В табл. 1 представлены рассчитанные на основании нормативов для больных СТ [2] показатели скорости роста (в см/год), *SDS* скорости роста и прироста *SDS* роста, отражающие ростовой эффект первого года терапии ГР. Более того, на рис. 2 отражено изменение скорости роста у больных с СТ под влиянием терапии по сравнению с ростовыми стандартами для здоровых детей [3] и больных СТ [2]. Из представленных

ных данных следует, что в целом скорость роста превышает обычную как для здоровых девочек, так и для больных с СТ.

На рис. 3 отражена взаимосвязь скорости роста в процессе лечения (в см/год) и потенциальных прогностических факторов. Значения коэффициентов корреляции приведены в подписи к рисунку. Пять потенциальных прогностических факторов, отраженных на рис. 3, соответствуют прогностическим факторам ИНГР [1], выявленным для детей препубертатного возраста. Необходимо отметить, что представленная на рис. 3 взаимосвязь терапевтического эффекта и каждого прогностического фактора в отдельности не обязательно отражает влияние вместе взятых прогностических факторов.

На этапе отбора при проведении детального регрессионного анализа изменения скорости роста у больных с СТ в течение первого года терапии ГР учитывали следующие 10 возможных прогностических факторов: *SDS* ожидаемого роста, *SDS* роста отца, *SDS* роста матери, начальный хронологический возраст, *SDS* роста в начале терапии, рост в начале терапии (в см), количество инъекций ГР в неделю, дозу ГР (в МЕ/кг в неделю), *SDS* массы тела при рождении, МРИ (%). При расчете *SDS*, как упоминалось ранее, не принимали во внимание нормативы для больных СТ. Проведение регрессионного анализа всевозможными способами способствовало отбору следующих четырех прогностических показателей: хронологический возраст в начале исследования, число инъекций ГР за неделю, доза ГР (в МЕ/кг в неделю) и МРИ.

В табл. 2 представлены значения  $r^2$  для четырех наиболее весомых прогностических факторов

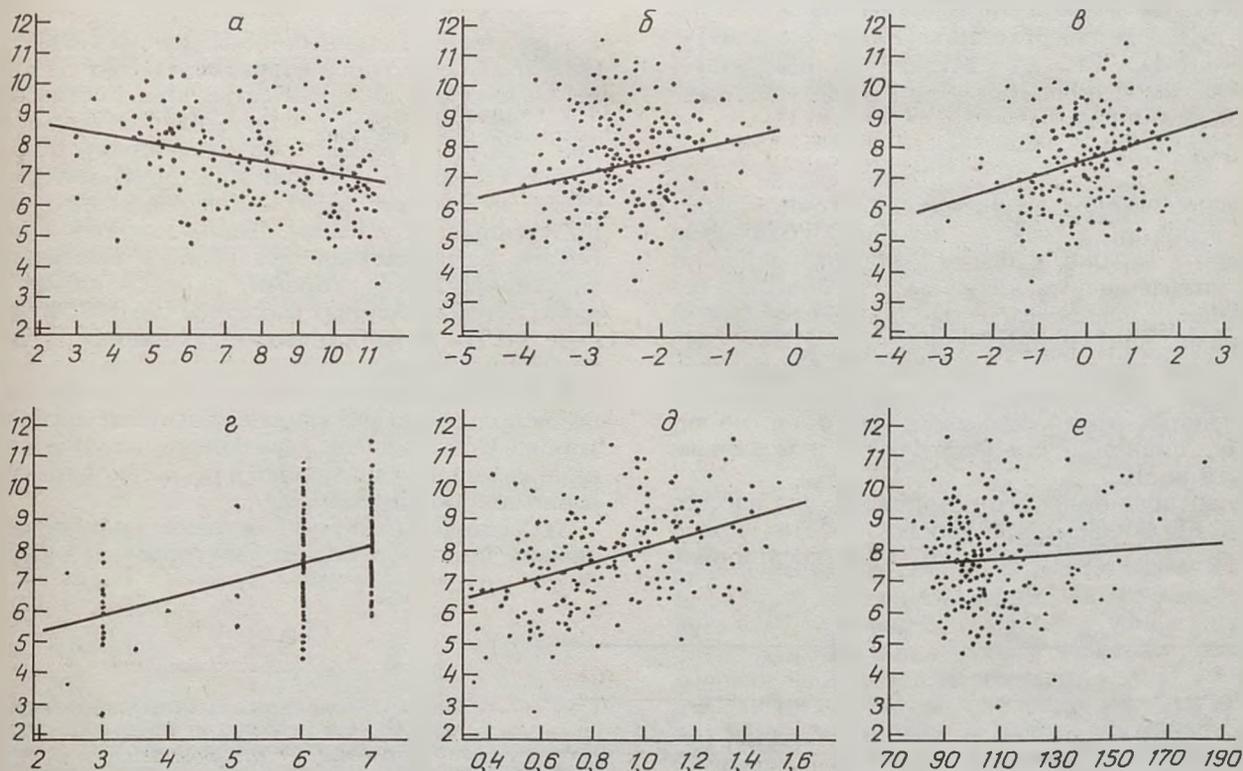


Рис. 3. Взаимосвязь изменения скорости роста (в см/год) в процессе первого года терапии ГР у 175 больных с СТ и потенциальных прогностических факторов.

а — хронологический возраст в начале исследования ( $r = -0,288$ ); б — начальный *SDS* роста в соответствии с нормальными стандартами [3] ( $r = 0,204$ ); в — *SDS* ожидаемого роста ( $r = 0,288$ ); г — число инъекций в неделю ( $r = 0,436$ ); д — доза ГР (в МЕ/кг в неделю;  $r = 0,267$ ); е — начальный МРИ (в %;  $r = 0,079$ ).

Таблица 2

Значения  $r^2$ , полученные при определении скорости роста, для четырех наиболее весомых прогностических факторов и для десяти рассматриваемых возможных прогностических показателей

Подгруппа прогностических факторов	$r^2$
Количество инъекций	0,191
Количество инъекций + доза ГР	0,271
Доза ГР + хронологический возраст + МРИ	0,310
Количество инъекций + доза ГР + хронологический возраст + МРИ	0,382
Все десять возможных прогностических факторов	0,399

из рассматриваемых возможных прогностических показателей, а также значение  $r^2$  для всех десяти прогностических факторов. Однако, как можно видеть, рассматриваемые прогностические факторы не способны полностью объяснить вариабельность  $r^2$ .

Среди отобранных четырех прогностических факторов отсутствует *SDS* ожидаемого роста, который был наиболее значимым прогностическим фактором при проводимом ранее анализе у больных с ИНГР [1]. Это свидетельствует о низкой относительной значимости *SDS* ожидаемого роста как прогностического фактора у больных с СТ по сравнению с группой больных с ИНГР.

С учетом четырех отобранных прогностических факторов выведено регрессионное уравнение для вычисления скорости роста на первом году терапии больных с СТ ( $n = 175$ ):

$$\begin{aligned} \text{Скорость роста (в см/год)} &= 2,61 - [0,24 \times \text{хронологический возраст (в годах) в начале терапии}] + \\ &+ [0,36 \times \text{количество инъекций в неделю}] + \\ &+ [1,99 \times \text{доза ГР (в МЕ/кг в неделю)}] + \\ &+ [0,028 \times \text{МРИ (в \%)}] \\ r^2 &= 0,38; \text{ ошибка } SD = 1,26. \end{aligned}$$

В регрессионном уравнении для хронологического возраста в начале терапии, количества инъекций в неделю и дозы ГР использованы такие же коэффициенты, какие были включены в регрессионное уравнение с пятью прогностическими факторами для группы больных с ИНГР. На самом деле, численные значения коэффициентов идентичны. Это означает, что изменения показателей данных прогностических факторов, по-видимому, приводят к аналогичным изменениям скорости роста.

Для каждого больного различие между наблюдаемой и ожидаемой скоростью роста можно вычислить по установленному регрессионному

уравнению (см. выше). Соответствующая студентизированная разница рассчитывается путем деления каждого различия на относящуюся к нему стандартную ошибку, которая приблизительно равна *SD* ошибки, заданной для уравнения. На рис. 4 изображена зависимость студентизированной разницы от вычисленной по регрессионному уравнению прогнозируемой скорости роста. Большинство значений располагается около нулевой линии, которая отражает соответствие наблюдаемого и ожидаемого показателя, и находятся, как и должны, внутри  $\pm 2$ . На рис. 4, б приведена для сравнения соответствующая зависимость для больных препубертатного возраста с ИНГР [1], выявленная с помощью регрессионного уравнения с пятью прогностическими факторами.

Кроме того, для того чтобы оценить, насколько ранее разработанное для больных с ИНГР уравнение с пятью прогностическими факторами будет информативно для больных с СТ, для последних вычисляли показатели студентизированной разницы, используя уравнение для больных с ИНГР с пятью прогностическими факторами (рис. 5). Значения 175 таким образом рассчитанных студентизированных разниц были соотнесены на графике с показателями студентизированных разниц (см. рис. 4, а), определенных по уравнению с четырьмя прогностическими факторами, разработанному для группы больных с СТ. Эта зависимость представлена на рис. 6. Как видно, при использовании регрессионного уравнения для ИНГР с пятью прогностическими факторами в группе больных с СТ наблюдается тенденция к увеличению ожидаемой скорости роста.

При анализе данных обследования 257 больных препубертатного возраста с ИНГР [1] МРИ не использовали в качестве прогностического фактора. Был проведен простой повторный анализ данных ранее обследованных больных с ИНГР, для того чтобы установить, каким образом включение МРИ сможет изменить ранее полученные результаты. Таким образом, разработано регрессионное уравнение с шестью прогностическими факторами, включающими пять ранее использованных факторов и МРИ. Включение МРИ способствовало созданию лучшего уравнения (данные не приведены). Знаки и числовые значения коэффициентов соответствовали ранее используемым для пяти прогностических факторов. Коэффициент, связанный с МРИ, имел положительный знак, как и в регрессионном уравнении для больных с СТ.

*SDS* ожидаемого роста оставался наиболее значимым прогностическим фактором для группы

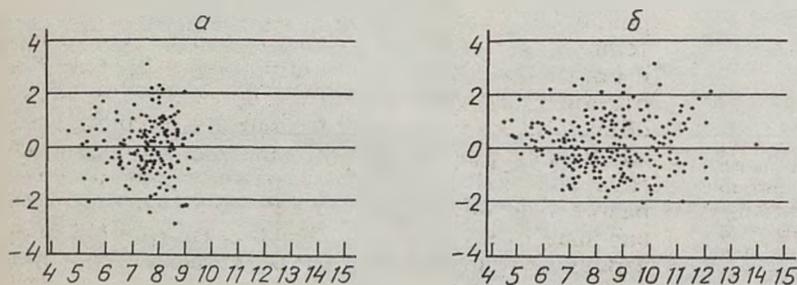


Рис. 4. Зависимость студентизированной разницы (по оси ординат) от прогнозируемого изменения скорости роста (в см/год; по оси абсцисс) у 175 больных с СТ, вычисленной по регрессионному уравнению с четырьмя прогностическими факторами (а) и по регрессионному уравнению с пятью прогностическими факторами для 257 больных препубертатного возраста с ИНГР [1] (б).

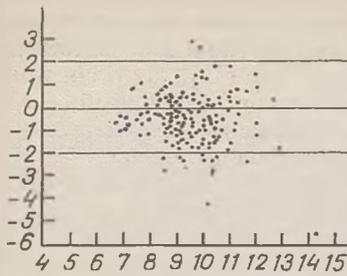


Рис. 5. Зависимость студентизированных разниц (по оси ординат) 175 больных с СТ от показателей ожидаемой скорости роста (в см/год; по оси абсцисс), рассчитанных с помощью ранее полученного для больных с ИНГР регрессионного уравнения с пятью прогностическими факторами [1].

больных с ИНГР даже после включения МРИ как вероятного прогностического фактора.

### Обсуждение

Низкорослость является неотъемлемым признаком СТ. Несмотря на многочисленные хромосомные нарушения, ведущие к потере или повреждению структуры одной из X-хромосом, отсутствуют доказательства того, что особенности изменений кариотипа определяют различия в росте у этих больных [6]. Конечный рост варьирует в зависимости от исследуемой этнической популяции, при этом средние показатели роста у больных с СТ на 20 см ниже средних для соответствующей популяции. Вариабельность показателей роста у лиц заданного возраста аналогична таковой для нормальной популяции [7]. Хотя существует положительная корреляция между конечным достигаемым ростом и средней величиной роста родителей, влияние на рост материнских и отцовских факторов [8, 9] у больных с СТ отличается от такового в нормальной популяции. Это может быть обусловлено отсутствием парной X-хромосомы у больных с СТ [7]. Индивидуальный рост взрослого человека при СТ, используя метод «прогнозирования роста», можно прогнозировать с такой же степенью вероятности, как и для здорового ребенка [6, 10—12].

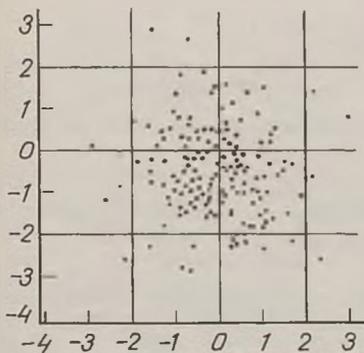


Рис. 6. Соотношение значений студентизированных разниц рис. 5, полученных для 175 больных с СТ с помощью ранее созданного для ИНГР регрессионного уравнения с пятью прогностическими факторами (по оси ординат) с соответствующими показателями студентизированных разниц рис. 4, а, рассчитанных с помощью регрессионного уравнения для больных с СТ с четырьмя прогностическими факторами (по оси абсцисс).

Причина нарушения роста при СТ остается неясной. Представлены доказательства того, что патогенетически наблюдается сходство с костной дисплазией, а не с недостаточностью ростстимулирующих гормонов [13]. С другой стороны, гипопункция яичников приводит к нарушению секреции ГР у детей старше 9—10 лет [14]. Поэтому в детском возрасте терапия ГР не является заместительной, но может оказывать положительное действие [15].

По сравнению с ранее обследованными больными препубертатного возраста с ИНГР [1] имеются различия в характеристике больных (см. табл. 1). Больные с СТ в среднем были на 1,4 года старше, но моложе по гестационному возрасту, имели нормальный ожидаемый рост и более высокий МРИ. Больные с СТ получали более высокую дозу ГР за неделю при частоте инъекций ГР 6—7 раз в неделю.

При сравнении результатов регрессионного анализа были выявлены определенные количественные и качественные различия. Основными прогностическими факторами эффективности терапии ГР в течение 1 года, подобно ИНГР препубертатного возраста, явились хронологический возраст, общая доза ГР за неделю и частота инъекций ГР. Было обнаружено, что при СТ дополнительным прогностическим фактором эффективности терапии является МРИ. Результаты предварительного анализа показали, что этот МРИ может быть информативным и для больных препубертатного возраста с ИНГР. Подтверждением этого предположения явились результаты последующего анализа показателей обследованных больных. По результатам анализа с использованием прогностических факторов при СТ можно прогнозировать только одну треть вариабельности ростового эффекта по сравнению с половиной у больных с ИНГР.

Однако имеются различия в значимости прогностических факторов между СТ и ИНГР. В то время как для ИНГР *SDS* ожидаемого роста (либо, возможно, разница между *SDS* роста и *SDS* ожидаемого роста, которая определяет различие между настоящим ростом и индивидуальным нормальным ростом) является наиболее значимым прогностическим фактором ростового эффекта терапии, для СТ терапевтические показатели (доза ГР и частота инъекций) имеют наибольшее значение. Эти данные позволяют предположить, что в процессе терапии ГР у больных с СТ отсутствует «ростовой скачок». Терапия ГР при СТ, по-видимому, не является заместительной в отличие от терапии при ИНГР. При ИНГР в результате нарушения секреции ГР увеличивается количество жировой ткани по отношению к содержанию мышечной ткани. На первом году терапии ГР у больных с ИНГР выявлена положительная корреляция между степенью ожирения и ростовым эффектом терапии [16, 17]. При СТ отклонения МРИ от нормального нельзя легко объяснить возможными изменениями состава тела. В настоящее время можно только предполагать, что МРИ при СТ отражает каким-то образом чувствительность к ГР. Более того, учитывая высказанное предположение, что при СТ рост взрослого коррелирует с размерами тела при рождении [18], необходимо отметить, что *SDS*

массы тела при рождении не является значительным прогностическим фактором ростового эффекта терапии ГР (значение SDS длины тела при рождении не рассматривали из-за отсутствия полной информации).

В заключение необходимо отметить, что всегда очень трудно решить, какие из антропометрических показателей или их производных следует использовать при поиске прогностических ростовых факторов. На самом деле, по-видимому, нужно применять производные антропометрических показателей (SDS), полученные с помощью нормативов, характерных для заболевания, а не для здоровых лиц. Например, в аналитической модели будет более уместным использовать различия массы тела, роста, скорости роста или костного возраста со стандартами Тернера, а не их абсолютные значения или различия с неспецифическими стандартами. Однако нормативы, характерные для заболевания, установлены менее четко, чем для здоровой популяции, что может оказать специфическое влияние на стандартные отклонения параметров для данного возраста. Настоящий анализ следует провести повторно, используя специфические для заболевания параметры в качестве возможных прогностических факторов ростового эффекта терапии ГР, хотя при прогнозировании ростового эффекта у больных с НГР, проводимого в клинических целях (а именно для изменения режима терапии), вероятно, следует использовать регрессионное уравнение. Относительно низкий процент прогнозирования ростового эффекта при СТ свидетельствует о необходимости продолжения поиска наиболее значимых ростовых прогностических факторов. Накопленный клинический опыт позволяет пред-

положить, что чувствительность к ГР может коррелировать со степенью нарушения дизэмбриогенеза, однако это требует доказательств.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ranke M. B., Guilbaud C. // Acta paediat. scand.—1990.— Suppl. 370.—P. 122—130.
2. Ranke M. B., Stubbe P., Majewski F., Bierich J. R. // Ibid.—1988.— Suppl. 343.—P. 22—30.
3. Tanner J. M., Whitehouse R. H., Takaishi M. // Arch. Dis. Child.—1966.— Vol. 41.—P. 613—ff.
4. Wälli R., Stettler T., Largo R. H. et al. // Helv. paediat. Acta.—1980.— Vol. 35.—P. 397—418.
5. Weisberg S. Applied Linear Regression.—2-nd Ed.—Chichester, 1985.
6. Ranke M. B. // J. clin. Endocr.—1992.— Vol. 31.—P. 603—619.
7. Ranke M. B. // Acta paediat. jap.—1992.— Vol. 34.—P. 183—194.
8. Brook C. G. D., Gasser T., Werder E. A. et al. // Ann. hum. Biol.—1977.— Vol. 4.—P. 17—22.
9. Lenko H. L., Perheentupa J., Söderholm A. // Acta paediat. scand.—1979.— Suppl. 277.—P. 57—63.
10. Lyon A. J., Preece M. A., Grant D. B. // Arch. Dis. Child.—1985.— Vol. 60.—P. 932—935.
11. Joss E. // Turner Syndrome: Growth Promoting Therapies / Eds M. B. Ranke, R. G. Rosenfeld.—Amsterdam, 1991.—P. 83—88.
12. Naeraa R. W., Eiken M., Legarath E. G., Nielsen J. // Ibid.—P. 113—116.
13. Rappaport R., Sauvion S. // Acta paediat. scand.—1989.— Suppl. 356.—P. 82—86.
14. Ranke M. B., Blum W. F., Haug F. et al. // Acta endocr. (Kbh.).—1987.— Vol. 117.—P. 305—312.
15. Rosenfeld R. G. // Turner Syndrome: Growth Promoting Therapies / Eds M. B. Ranke, R. G. Rosenfeld.—Amsterdam, 1991.—P. 221—224.
16. Tanner J. M., Whitehouse R., Hughes P., Vince F. // Arch. Dis. Child.—1971.— Vol. 46.—P. 745—782.
17. Wit J. M., Faber J. A. J., van den Brande J. L. // Acta paediat. scand.—1986.— Vol. 75.—P. 767—773.
18. Park E., Bailey J. D., Cowell C. A. // Pediat. Res.—1983.— Vol. 17.—P. 1—7.

## ◆ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© ДЖ. ФИГГЕ, Г. А. ГЕРАСИМОВ, 1994

УДК 616.441-008.61-07:616.154:577.175.44

Дж. Фигге, Г. А. Герасимов

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ГИПЕРТИРЕОЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ТТГ В КРОВИ: КЛИНИЧЕСКИЙ ОБЗОР И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ В РОССИИ И США

Отделение эндокринологии Медицинского колледжа Олбани, штат Нью-Йорк, США и терапевтическое отделение Института клинической эндокринологии Эндокринологического научного центра РАМН, Москва, Россия

#### Введение

Высокочувствительные методы определения уровня ТТГ, осуществляемые с помощью тест-наборов второго и третьего поколения [1], дают возможность с высокой точностью дифференцировать нормальный и субнормальный уровень ТТГ в крови и в настоящее время широко применяются для обследования больных с патологией щитовидной железы [2, 3]. Эти методы достаточно давно используются в клинической практике в Соединенных Штатах Америки, а в последнее время находят все более широкое применение также в России. Уровень ТТГ ниже нормальных величин определяется прак-

тически при всех случаях гипертиреоза (за исключением случаев ТТГ-секретирующей аденомы гипофиза или резистентности гипофиза к тиреоидным гормонам), что позволяет обойтись без дополнительного проведения теста с тиролиберином (ТРГ) [1, 4]. Методы определения ТТГ второй генерации обычно имеют нижний предел чувствительности около 0,1 мЕД/л [1]. При использовании методов третьей генерации возможно точное определение уровня ТТГ до 0,01 мЕД/л [1]. Методы четвертой генерации, находящиеся пока еще в стадии разработки, будут иметь нижний предел определения 0,001 мЕД/л, но они в ближайшее время вряд ли станут использоваться для рутинного клинического исследо-