

Метаболический эффект гормона роста при гипопитуитаризме у взрослых

Е.В. Нагаева

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов

Резюме. Обзор освещает основные метаболические нарушения, характерные для взрослых пациентов с гипопитуитаризмом (ГП), которые зачастую невозможно решить с помощью традиционной заместительной гормональной терапии. Положительное влияние терапии рекомбинантным гормоном роста (рГР) доказало необходимость ее применения у этих пациентов. Комплексное замещение всех тропных недостаточностей, включая соматотропный гормон (СТГ), позволяет организму работать в условиях гормонального обмена, максимально приближенного к нормальному, полностью нивелируя или сводя к минимуму последствия метаболических нарушений, характерных для взрослых с ГП. *Ключевые слова:* гипопитуитаризм, сердечно-сосудистые заболевания, состав тела, инсулинорезистентность, гормон роста.

Resume. Review covers the basic metabolic disorders, characteristic for adult patients with hypopituitarism which frequently cannot be solved by means of traditional replacement hormonal therapy. Positive influence of rGH therapy has proved necessity of its application for these patients. Complex replacement of all pituitary deficiencies, including GH, allows an organism to work in the conditions of the hormonal metabolism as much as possible similar to normal, completely leveling or reducing to a minimum of metabolic consequences common for adults with hypopituitarism. *Key words:* hypopituitarism, cardiovascular diseases, body structure, insulin resistance, growth hormone.

Синтезирование рекомбинантного гормона роста (рГР) методом генной инженерии открыло новую эру в лечении низкорослости, послужило мощным толчком для исследований в области эффективности его применения при различных заболеваниях, дало возможность осуществления непрерывной заместительной терапии у детей и взрослых, имеющих соматотропную недостаточность.

В связи с тем, что секреция соматотропного гормона (СТГ) продолжается и в зрелые годы, в последнее время интенсивно изучается роль СТГ в организме взрослого человека. В этой связи пациенты с соматотропной недостаточностью представляют собой идеальную модель для проведения исследований в области изучения роли заместительной терапии рГР как в нормализации качества жизни этой категории больных, так и влияния на общую продолжительность жизни.

СТГ оказывает разнообразное влияние на жировой и липидный обмен, метаболизм костной и мышечной ткани, функцию различных органов и систем. Комплекс этих влияний принято обозначать как «метаболический эффект гормона роста». При соматотропной недостаточности у взрослых данный симптомокомплекс выходит на первый план.

Сердечно-сосудистые заболевания при гипопитуитаризме

Качество жизни и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний

Rosen и Bengtsson (1990) [49] первыми продемонстрировали снижение качества жизни у пациентов с ги-

попитуитаризмом (ГП). Ими были проанализированы данные 333 пациентов с ГП, которые посещали эндокринологические клиники в период между 1956 и 1987 гг. За период наблюдения 104 пациента умерли, что соответствовало значительно более высокому уровню смертности по сравнению с общепопуляционными показателями. Превышение смертности выше нормы происходило за счет смертей от сердечно-сосудистых заболеваний, среди которых наиболее частыми причинами были инфаркт миокарда, ИБС, застойная сердечная недостаточность, церебро-вакулярные заболевания.

Аналогичные данные были получены в другом наблюдательном исследовании [14], в котором приняли участие 344 пациента с ГП (диагноз поставлен между 1952 и 1992 гг.). При этом более значительное повышение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний наблюдалось у женщин по сравнению с мужчинами (2:39 и 1:54).

Исследования характера сердечно-сосудистых заболеваний привели к выводу, что частота инфарктов и инсультов у пациентов с ГП значительно выше, чем в общей популяции [60].

Большинство исследователей, занимающихся проблемой ГП констатируют, что у этих больных основной причиной снижения качества жизни и повышенной смертности являются сердечно-сосудистые заболевания.

Сердечная структура и функция при гипопитуитаризме

Хорошо известно, что избыточная секреция СТГ при акромегалии ассоциирована с увеличенной сер-

дечной массой. Она уменьшается вслед за снижением уровня циркулирующего СТГ [31]. У экспериментальных животных случаи гипотизэктомии уменьшали размеры отдельных органов, включая сердце [32], а назначение им гормона роста приводило к противоположному результату [9].

Ряд исследователей, используя эхокардиографию, доплер, контрастную ангиографию, функциональные тесты на толерантность к физическим нагрузкам, показали уменьшение толщины задней стенки левого желудочка, толщину межжелудочковой перегородки, внутреннего диаметра левого желудочка, фракции выброса при ГП [2, 44]. При ГП наблюдается положительная корреляционная связь между массой левого желудочка, жировой массой тела и концентрацией ИРФ-I [8, 52]. Очевидно, что также как ИРФ-I, СТГ оказывает влияние на размер сердца и «состав» тела.

Анализ диастолической функции левого желудочка при ГП показал ее нарушение (увеличенное время изоволюметрической релаксации, уменьшение наполнения) [8, 58]. Клиническое значение аномальной диастолической функции до конца не ясно, однако предполагается, что она может указывать на миокардиальное заболевание и/или ишемическое повреждение и предшествовать систолическим аномалиям и сердечной недостаточности [20].

Показано, что толерантность к физическим нагрузкам у пациентов с ГП ниже, чем в контроле, однако этот параметр определяется не только сердечной функцией, но и рядом других, в частности мышечной массой.

Повышенная частота депрессии сегмента ST, индуцированная физическими нагрузками, выше у пациентов с ГП, чем у здоровых людей в контроле (74% и 28% соответственно, $p=0,0001$) [8]. Такие электрокардиографические изменения на фоне физической нагрузки ассоциированы с повышенным риском развития ИБС в будущем. Кроме того, у данных больных продемонстрирована аномальная систолическая функция левого желудочка на пике систолической нагрузки по сравнению со здоровым контролем [20, 40]: на фоне физической нагрузки при ГП наблюдается аномальный ответ (снижение) фракции выброса, причем эта аномальность коррелирует с длительностью существования ГП. Показано, что кардиальная дисфункция характерна как для ГП, начавшегося в детстве, так и для ГП с началом во взрослом возрасте [40].

Состояние периферических артерий

Исследования сонных артерий при помощи ультрасонографии с высоким разрешением у пациентов с ГП выявили увеличение толщины интима-медиа по сравнению с контролем. Процент пациентов с одной и более атероматозными бляшками и процент артерий с пятнами также выше в группе пациентов с ГП [17]. В эпидемиологическом плане увеличенная толщина интима-медиа является ранним проявлением развития атеромы, а аномалии в сонных артериях служат признаками заболевания в других артериях, в частности коронарных. Индекс артериальной ригидности (β), зависящий от артериального диаметра и кровяного давления в плечевой артерии,

достоверно выше у пациентов с ГП по сравнению с лицами в контроле [41]. Продemonстрировано, что аортальный индекс растяжимости с поправкой на артериальное давление, измеренный неинвазивным Допплер-УЗ-методом, достоверно выше при ГП, предполагая, что аорта также менее растяжима. Известно, что аортальная растяжимость, оцененная при помощи данной техники, снижена при таких состояниях повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, как сахарный диабет (СД) и семейная гиперхолестеринемия.

В соответствии с современной точкой зрения, развитие метаболических нарушений и патологических сердечно-сосудистых изменений при ГП ассоциировано с такими маркерами сердечно-сосудистого риска, как гомоцистеин, СО, С-реактивный белок, фибриноген [29].

Основная масса имеющихся в распоряжении данных указывает на то, что ГП ассоциирован с аномалиями артериальной стенки, определяя развитие раннего атеросклероза.

Гипертензия

В ранних исследованиях пациентов с ГП (в основном начавшимся во взрослом возрасте) была обнаружена повышенная частота гипертензии (18%), что оказалось достоверно больше, чем в общей популяции. Однако другими авторами повышенная частота гипертензии при ГП выявлена не была. АД в покое было сходно у пациентов и в контроле или ниже в группе пациентов. Dunne с соавт. [26] продемонстрировали тенденцию к более низким значениям средне-суточного, дневного и ночного АД (как систолического, так и диастолического) у данной категории больных.

В ряде работ были изучены кратковременные изменения АД и эффекты адреналовой стероидной терапии. Средне-суточное значение АД у пациентов с ГП достоверно увеличивалось на фоне как однократного, так и двукратного (в сутки) режимов заместительной терапии гидрокортизоном. Однократный прием гидрокортизона в сутки был ассоциирован с достоверными различиями между дневным и ночным АД [43].

Большинство данных свидетельствует о том, что гипертензия не является характерной для ГП. Повышенный процент гипертензий, обнаруженный в ранних исследованиях, может отражать повышенное медицинское внимание к пациенту, дающее возможность лучшей диагностики, по сравнению с общей популяцией.

Факторы сердечно-сосудистого риска при гипопитуитаризме

Ожирение, «композиционный состав тела» и региональное распределение жира

Ожирение является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, хотя распределение жира в теле имеет еще более важное значение. Центральное ожирение ассоциировано с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, такими как гиперлипидемия и инсулинорезистентность.

Ожирение/избыточная масса тела типичны для взрослых с гипопитуитаризмом [7]. Масса тела у паци-

ентов с ГП в среднем составляет 126% от идеальной [51]. ИМТ при ГП, также как и у здоровых людей, достоверно коррелирует с возрастом, отношением «окружность талии/окружность бедер», причем более четко — у пациентов с приобретенным ГП. Более того, ИМТ у взрослых с врожденным ГП достоверно ниже, чем у лиц с приобретенным ГП.

При ГП наблюдается преимущественно центральное отложение жировой ткани, следствием чего является значительное повышение соотношения «окружность талии/окружность бедер». Увеличение абдоминального жира подтверждено при использовании DEXA и MPT [55, 61].

Снижение мышечной массы, являющейся основным компонентом «тощей» массы тела, у пациентов с ГП по сравнению со здоровыми людьми того же возраста и пола продемонстрировано во многих исследованиях [4, 11, 16]. Это снижение зеркально отражает увеличение жировой массы, иными словами, частичное замещение мышц жировой тканью. Показано, что у взрослых с ГП мягкие ткани бедра в среднем состоят на 65% из мышечной ткани и на 35% — из жировой, тогда как у здоровых людей это соотношение в среднем составляет 85/15 [37]. Attanasio с соавт. на большой когорте пациентов (n=173) продемонстрировали, что «тощая» масса тела более значительно снижена у пациентов с врожденным ГП [5]. Среди пациентов с врожденным ГП степень снижения «тощей» массы тела достоверно больше у женщин по сравнению с мужчинами.

Вторичные метаболические изменения, в частности абдоминальное ожирение, развивающееся в результате длительного существования дефицита СТГ, имеют важное значение в патогенезе атеросклероза у пациентов с ГП.

Глюкозотолерантность и инсулинорезистентность

В ранних исследованиях было продемонстрировано большее снижение уровня глюкозы в плазме и более длительное восстановление уровня глюкозы после внутривенного введения инсулина у пациентов с ГП. У детей с дефицитом гормона роста встречаются спонтанные гипогликемии, а гипогликемии после длительно голодания могут наблюдаться как у детей, так и у взрослых с соматотропной недостаточностью. Лечение рГР нормализует уровень глюкозы в плазме натощак. СД наблюдается со схожей частотой как у пациентов с ГП, так и в общей популяции.

Было показано, что концентрации инсулина в плазме натощак достоверно коррелируют с жировой массой тела [61]. В ходе орального глюкозотолерантного теста пациенты имели более высокие уровни постпрандиальной глюкозы и инсулина, чем соответствующий контроль. Используя индекс НОМА, было определено, что инсулиновая чувствительность у пациентов с ГП снижена на 43% от нормы, а клеточная функция, соответственно, компенсаторно повышена (174%) [61].

Данные о нарушенной глюкозотолерантности, инсулиновой резистентности и постпрандиальной гиперинсулинемии могут рассматриваться как факторы, способствующие повышенному сосудистому риску.

Циркулирующие липиды и липопротеиды

Одним из объяснений развития раннего атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к повышенной смертности, является наличие гиперлипидемии у данной категории больных.

Известно, что СТГ оказывает значительное влияние на продукцию и секрецию липопротеидов в печени и их выведение из циркуляторного русла. Под влиянием СТГ катаболизм липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в печени увеличивается. Более того, СТГ усиливает липолиз в жировой ткани и стимулирует синтез и секрецию липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в печени. Таким образом, СТГ увеличивает метаболизм как ЛПНП, так и ЛПВП.

Наличие повышенных концентраций общего холестерина, триглицеридов (ТГ), ЛПНП признается большинством авторов. Уровни ЛПВП либо снижены, либо нормальные, причем в последних случаях их значения располагаются ближе к нижней границе нормы. Повышенные концентрации ТГ в большей степени характерны для пациентов с приобретенным ГП. Проведение рутинной заместительной терапии (адекватное замещение всех имеющихся тропных недостаточностей, за исключением СТГ) не способно полностью ликвидировать эти аномалии, что свидетельствует о непосредственном влиянии СТГ-дефицита в развитии гипер- и дислипидемии. Статистические данные свидетельствуют: 77% взрослых пациентов с ГП имеют аномальную липидограмму (68% — гипертриглицеридемию, 42% — гиперхолестеринемию (главным образом за счет ЛПНП)), и этот процент достоверно выше, чем в общей популяции.

Такой липидный профиль плазмы является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Семейный анамнез, курение и физическая активность

Случаи преждевременного атеросклероза в семье — важный фактор сосудистого риска. В приведенных исследованиях по данному признаку не было достоверных различий между пациентами и контролем. Пациенты с ГП так же курили, как соответствующие им по возрасту и полу лица в контроле или даже меньше, чем люди в общей популяции. Как правило, физическая активность пациентов с ГП ограничена, мышечная масса и сила снижены. Ощущение недостатка энергии может снижать способность к физическим нагрузкам.

Таким образом, для ГП характерны признаки, схожие с метаболическим синдромом. Показано, что метаболический синдром при ГП встречается с частотой 42,3% (51,8% — в США и 28,6% — в Европе), что достоверно выше, чем в соответствующих общих популяциях [3].

Метаболический эффект заместительной терапии рГР

Стратегия заместительной терапии рГР при соматотропной недостаточности заключается в достижении оптимального физического развития в детском и пубертатном возрасте и поддержании этого состояния в зрелые годы.

Изменения «композиционного состава тела» на фоне заместительной терапии рГР

Проведенные исследования показали, что длительная терапия рГР не оказывает достоверного влияния на вес и ИМТ, однако предупреждает дальнейшее увеличение централизации жира в теле (оцениваемое по соотношению «талия/бедро»), которое имеет место у пациентов, не получающих лечение рГР [18].

Достоверное снижение жировой массы тела на фоне заместительной терапии рГР наблюдалось в большинстве исследований [19, 24, 27, 33, 46, 57]. Используя компьютерную томографию, Bengtsson с соавт. продемонстрировали, что терапия рГР приводит к более выраженному снижению висцеральной (30%), чем подкожной, жировой ткани (13%). Исследования с использованием денситометрии (DEXA) показали, что при этом уменьшаются не только абсолютные показатели жировой массы, но и содержание жировой ткани в теле (процент жировой ткани). Данный эффект наблюдается как при краткосрочных [5, 22, 33, 56], но и при длительных многолетних наблюдениях применения рГР [18, 60]. Более выраженные изменения жировой ткани на фоне лечения рГР наблюдаются у лиц с изначально большими показателями жировой ткани. Ряд исследователей сообщают об одинаковом снижении жировой ткани у лиц с врожденным и приобретенным ГП, другие — о более выраженной потере жира при приобретенном ГП, поскольку последние характеризуются изначально большей жировой массой. В некоторых работах отмечается, что потеря жировой массы более эффективно происходит у мужчин по сравнению с женщинами, несмотря на то, что мужчины исходно имеют более низкие показатели жировой массы [15, 34].

Во всех работах, исследующих влияние терапии рГР на «состав тела», уже через 6 месяцев лечения было получено достоверное увеличение «тощей» массы тела примерно на 2–2,5 кг [5, 27, 30, 39, 56]. Схожие изменения наблюдаются как у пациентов с врожденным ГП, так и с приобретенным. Следствием данного эффекта рГР является бесспорное увеличение толерантности к физическим нагрузкам у данных пациентов.

Изменения «состава тела», особенно уменьшение центрального ожирения при терапии рГР, несомненно, является благоприятным фактором в отношении сердечно-сосудистого риска, имеющегося у данной категории пациентов.

Эффективность заместительной терапии рГР в отношении предотвращения переломов у лиц с ГП в настоящее время не доказана. Традиционная заместительная гормональная терапия тиреоидными препаратами, глюкокортикоидами и половыми стероидами достоверно не уменьшает риск развития переломов у данной категории больных [63]. В то же время рГР играет важную роль в увеличении костной массы, достижении ее пика, что, вероятно, способно помочь снизить риск переломов при длительном непрерывном его применении [46].

Гомеостаз глюкозы и метаболизм липидов на фоне терапии рГР

Основной физиологический эффект СТГ на гомеостаз глюкозы заключается в его антиинсулиновой активности. Терапия рГР приводит к незначительному

повышению концентрации глюкозы и инсулина, которые, тем не менее, остаются в пределах нормальных значений. Достоверных изменений гликированного гемоглобина на фоне терапии рГР не получено. Многолетние наблюдения, проведенные на больших группах пациентов, получающих терапию рГР, не зафиксировали возрастания у них частоты развития СД.

Результатом заместительной терапии рГР в большинстве случаев является достоверное снижение уровней общего холестерина и ЛПНП [10, 48, 50]. Показано, что снижение этих показателей на фоне лечения рГР обусловлено восстановлением регуляции экспрессии ЛПНП-рецепторов в печени [54]. Уровень ЛПВП либо повышается, либо остается без изменений. Современные данные свидетельствуют, что сведения о снижении содержания ТГ транзиторны. У пациентов с ГП в ходе терапии рГР увеличивается липопротеин (а), являющийся одним из независимых факторов сердечно-сосудистого риска. Показано, что назначение рГР здоровым лицам также сопровождается увеличением липопротеина (а), свидетельствуя о том, что рГР — важный регулятор липопротеина (а). Данная активность наблюдается только при назначении рГР. Применение ИРФ-I приводит к снижению липопротеина (а) [47].

Положительные эффекты терапии рГР на спектр липопротеидов сохраняются на протяжении всего времени лечения [21, 53].

Сердечно-сосудистые эффекты рГР

Несмотря на антинатрийуретический эффект гормона роста, большинство исследований продемонстрировало отсутствие или минимальное влияние терапии рГР на АД в покое. Задержка жидкости — неизменная особенность терапии рГР. Антинатрийуретический эффект был отмечен у животных, здоровых мужчин, пациентов с ГП. Задержка жидкости встречается даже у пациентов, которые ранее перенесли билатеральную адреналэктомию, что свидетельствует о существовании прямого влияния на почки как рГР, так и ИРФ-I. Эффект рГР на метаболизм кортизола также свидетельствует о его опосредованном вкладе в задержку жидкости. Терапия рГР приводит к увеличению массы левого желудочка, его размеров в диастолу, а также усилению ударного объема сердца. Изменения диастолической функции левого желудочка на фоне рГР непостоянны.

Последние исследования у взрослых с ГП показали, что заместительная терапия рГР способна уменьшить толщину интима-медиа, снизить скорость артериальной пульсовой волны и улучшить эндотелиальную функцию, что в сочетании со снижением уровня С-реактивного белка теоретически ведет к снижению сердечно-сосудистого риска у данных больных [12, 29].

Тактика лечения рГР у взрослых с соматотропной недостаточностью

В ранних исследованиях было показано, что непрерывная инфузия рГР оказывает более выраженные метаболические эффекты по сравнению с одноразовыми ежедневными инъекциями [36]. Однако, в связи с технической невозможностью ее осуществления, такая схема терапии

не применяется. В соответствии с клинической практикой лечения детей с соматотропной недостаточностью, у взрослых рекомендуется введение рГР ежедневно в виде подкожных инъекций в вечерние часы [23].

В настоящее время не вызывает сомнений положительное влияние заместительной терапии рГР у взрослых с ГП, однако накопленный опыт свидетельствует о том, что выраженность этого влияния различна. Индивидуальная чувствительность зависит от таких факторов, как пол, возраст, время дебюта заболевания.

В литературе имеются сведения о различиях в эффективности рГР между пациентами с врожденным и приобретенным ГП [5].

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что мужчины более чувствительны к лечению рГР, отвечают на нее выраженным ответом ИРФ-1 и значительными изменениями «композиционного состава тела» по сравнению с женщинами [6, 15, 25, 38]. Половые различия, по-видимому, обусловлены известными различиями в эндогенной секреции СТГ между здоровыми мужчинами и женщинами [1, 42]. Известно, что пременопаузальные здоровые женщины секретируют больше СТГ, чем соответствующие по возрасту здоровые мужчины. У здоровых женщин 30–50 лет ежедневная продукция СТГ составляет приблизительно 0,6 МЕ/сут, тогда как уровень секреции у мужчин соответствует 0,2 МЕ/сут [1, 23]. Расчет, основанный на весе или площади поверхности тела, обеспечивает мужчин более высокими дозами СТГ по сравнению с женщинами. При использовании индивидуального подбора доз, базирующегося на основе нормализации уровней ИРФ-1, показано, что женщины нуждаются в более высоких, по сравнению с мужчинами, дозах рГР [6, 35]. С другой стороны, существует мнение, что различия в эффективности лечения рГР между мужчинами и женщинами отчасти объясняются влиянием заместительной терапии половыми стероидами. Показано, что оральные эстрогены, назначаемые женщинам с ГП, снижают метаболический эффект рГР по сравнению с трансдермальными эстрогенами. В первом случае ИРФ-1 увеличивается в меньшей степени, а уровень окисления липидов и синтез протеинов происходит медленнее. Таким образом, оральные эстрогены являются антагонистами метаболической активности рГР. Они могут затруднять нормализацию «состава тела» у женщин с ГП, препятствовать положительному эффекту рГР. Существует мнение, что у женщин, получающих терапию рГР, эстрогены не должны вводиться оральным путем [62].

Рекомбинантный ГР имеет структуру, идентичную человеческому ГР, и не ассоциирован с рисками, характерными для ГР человеческого или животного происхождения. Большинство побочных эффектов, связанных с заместительной терапией рГР у взрослых с ГП, вызваны антинатрийуретическим эффектом ГР.

Дозы, используемые в ранних исследованиях (приблизительно 0,023 мг/кг/сут) [10], базировались на расчете секреции СТГ у молодых взрослых и лечебных дозах, используемых в педиатрической практике. Такая дозировка и схема введения (без постепенного увеличения, как при терапии Т4 при гипотиреозе) приводили к клинически выраженным побочным эффектам,

требующим снижения дозы примерно у 40% пациентов. В схожем проценте случаев эти дозы вызвали избыточное повышение концентраций циркулирующего ИРФ-1, свидетельствуя о том, что замещение ГР шло в супрафизиологических дозах. В современной практике применяется постепенное повышение и более низкие дозы (0,0033–0,004 мг/кг/сут). Они более физиологичны и лучше переносятся [4].

В соответствии с единоголасным мнением всех авторов, во избежание появления нежелательных явлений критерием безопасности терапии рГР является поддержание уровней ИРФ-1 в нормальных для соответствующего возраста и пола пределах [28, 45].

Повышенный риск развития побочных эффектов при заместительной терапии рГР имеют пациенты с ожирением, с большим ответом СТГ на провокационные тесты, используемые для диагностики соматотропной недостаточности, более высоким уровнем ИРФ-1, а также пожилые [6]. Некоторые авторы сообщают о более высокой частоте встречаемости побочных эффектов при приобретенном ГП [4].

Большинство побочных эффектов возникает за счет физиологической активности СТГ в регуляции задержки натрия и воды, что приводит к восстановлению нормального объема внеклеточной жидкости после ее длительной нехватки. Могут встречаться отеки под глазами, отечность кистей и стоп, компрессионный туннельный симптом с длительностью от нескольких дней до нескольких недель.

В ходе терапии рГР у некоторых пациентов наблюдаются артралгии, затрагивающие мелкие и крупные суставы, однако обычно нет доказательств наличия выпота или воспаления, рентгенограмма показывает отсутствие аномалий [51]. Данная симптоматика исчезает спонтанно или при снижении дозы и, вероятно, вызвана набуханием синовиального хряща.

Наибольший интерес касается потенциальных эффектов терапии рГР в отношении опухолевого развития. Связь между лечением рГР и развитием онкологических заболеваний, включая лейкемию, остается спорной. Риск малигнизации, в особенности рака прямой кишки, увеличен при акромегалии, однако эти данные не подходят для экстраполяции на заместительную терапию рГР при ГП. Существуют данные, показывающие отсутствие хромосомных аномалий у пациентов, длительно получавших терапию рГР, по сравнению с соответствующей по возрасту контрольной группой [13].

Обнадеживающие данные длительных исследований у детей с солитарными опухолями свидетельствуют, что терапия рГР не ассоциирована с повышенным риском развития онкологических заболеваний [54, 59].

Многочисленные исследования, проведенные с участием взрослых пациентов с ГП, продемонстрировали, что данная категория больных имеет целый комплекс метаболических проблем, которые зачастую невозможно решить с помощью традиционной заместительной гормональной терапии. Вместе с тем положительное влияние терапии рГР доказало необходимость ее применения у этих пациентов. Комплексное замещение всех тропных недостаточностей, включая СТГ, поз-

воляет организму работать в условиях гормонального обмена, максимально приближенного к нормальному, полностью нивелируя или сводя к минимуму последствия метаболических нарушений, характерных для

взрослых с ГП. Успешность и безопасность применения лечения рГР у взрослых с ГП дали возможность ее применения в настоящее время в рутинной практике эндокринолога.

Литература

- Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. Москва, «ИндексПринт». 1998.
- Amato G., Carella C., Fazio S. Body composition, bone metabolism and heart structure and function in growth hormone (GH) deficient adults before and after GH replacement therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993, 77: P. 1671–1676.
- Attanasio A., Mo D., Erfurth E. Prevalence of metabolic syndrome in adult hypopituitarism growth hormone (GH)-deficient patient before and after GH replacement // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009, 95: P. 74–81.
- Attanasio A., Lamberts S., Matranga A. Adult growth hormone (GH)-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, 82(1): P. 82–88.
- Attanasio A., Lamberts S., Matranga A. Adult growth hormone (GH)-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, 82(1): P. 82–88.
- Bengtsson B., Abs R., Bennmarker H. The effects of treatment and the individual responsiveness to growth hormone (GH) replacement therapy in 665 GH-deficient adults // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 84(11): P. 3929–3935.
- Beshyah S., Freemantle C., Thomas E. Abnormal body composition and reduced bone mass in growth hormone deficient hypopituitary adults // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995, 42: P. 178–189.
- Beshyah S., Shahi M., Mayet J. Growth hormone and the cardiovascular system. (eds. Ranke M.), 1996, P. 131–155. J and J-Verlag, Mannheim.
- Beznak M. The restoration of cardiac hypertrophy and blood pressure in hypophysectomized rats by large doses of lyophilized anterior pituitary and growth hormone // *J. Physiology.* 1954, 124: P. 64–74.
- Binnerts A., Swart G., Wilson J. The effect of growth hormone administration in growth hormone deficient adults on bone, protein, carbohydrate and lipid homeostasis, as well as body composition // *J. Clin. Endocrinol.* 1992, 37: P. 79–87.
- Binnerts A., Deurenberg P., Swart G. Body composition in growth hormone-deficient adults // *Am. J. Clin. Nutr.* 1992, 55: P. 918–923.
- Boschetti M., Gloglia U., Teti C. Replacement therapy and cardiovascular disease // *J. Endocrinol. Invest.* 2008, 31(9 Suppl): P. 85–90.
- Bozzola M., Tettoni K., Severi F. Does growth hormone treatment increase chromosomal abnormalities? // *J. Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1997, 47: P. 363–366.
- Bulow B., Hagmar L., Mikoczy Z. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, 46: P. 75–81.
- Burman P., Johansson A., Siegbahn A. Growth hormone (GH)-deficient men are more responsive to GH replacement therapy than woman // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, 82: P. 550–555.
- Burman P., Johansson A., Siegbahn A. Growth hormone (GH)-deficient men are more responsive to GH replacement therapy than women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997 Feb., 82(2): P. 550–555.
- Capaldo B., Patti L., Oliviero U. Increased arterial intima-media thickness in childhood-onset growth hormone deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, 82: P. 1378–1381.
- Chrisoulidou A., Beshyah S., Rutherford O. Effects of 7 year of growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85(10): P. 3762–3769.
- Christopher M., Hew F., Oakley M. Defects of insulin action and skeletal muscle glucose metabolism in growth hormone-deficient adults persist after 24 months of recombinant human growth hormone therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998 May, 83(5): P. 1668–1681.
- Cittadini A., Cuocolo A., Merola B. Impaired cardiac performance in GH-deficient adults and its improvement after GH replacement // *J. Physiology.* 1994, 267: E219–E225.
- Colao A., di Somma C., Cuocolo A. Improved cardiovascular risk factors and cardiac performance after 12 months of growth hormone (GH) replacement in young adults patients with GH deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86: P. 1874–1881.
- Conceicao F., Jorgensen J., Vahl N. Evidence-based approach to growth hormone replacement therapy in adults, with special emphasis on body composition // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2000, 13(Suppl 6): P. 1353–1358.
- Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on adult hormone deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83: P. 379–381.
- Davies J., Obuobie K., Smith J. A therapeutic trial of growth hormone in hypopituitary adults and its influence upon continued prescription by general practitioners // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2000, 52: P. 295–303.
- Drake W., Rodriguez-Arnan J., Weaver J. The influence of gender on the short and long-term effects of the growth hormone replacement on bone metabolism and bone mineral density in hypopituitary adults: a 5-years study // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2001, 54: P. 525–532.
- Dunne F., Elliot P., Gammage M. Cardiovascular function and glucocorticoid replacement in patients with hypopituitarism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995, 43: P. 623–629.
- Fernholm R., Brammert M., Hagg E. Growth hormone replacement therapy improves body composition and increases bone metabolism in elderly patients with pituitary disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85: P. 4104–4112.
- Gibney J., Johansson G. Safety of growth hormone replacement therapy in adults // *Expert. Opin. Drug. Saf.* 2004, 3: P. 305–316.
- Graham M., Evans P., Thomas N. Changes in endothelial dysfunction and associated cardiovascular disease morbidity markers in GH-IGF axis pathology // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2009, 9: P. 371–381.
- Hansen T., Vahl N., Jorgensen J. Whole body and regional soft tissue changes in growth hormone deficient adults after one year of growth hormone treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1995, 43: P. 689–696.
- Hirsch E., Sloman J., Vartin F. Cardiac function in acromegaly // *J. Medical Science.* 1969, 257: P. 1–8.
- Hjalmarson A., Isaksson O., Ahren K. Effect of growth hormone and insulin on amino acid transport in perfused rat heart // *J. Physiology.* 1969, 217: P. 1795–1802.
- Janssen J., van Der Toorn F., Hofland L. Systemic ghrelin levels in subjects with growth hormone deficiency are not modified by one year of growth hormone replacement therapy // *Eur. J. Endocrinol.* 2001, 145: P. 711–716.
- Johansson A. Gender difference in growth hormone response in adults // *J. Endocrinol. Invest.* 1999, 22 (Suppl 5): P. 58–60.
- Johansson A. Gender difference in growth hormone response in adults // *J. Endocrinol. Invest.* 1999, 22 (Suppl 5): P. 58–60.
- Johansson J., Oscarsson J., Bjarnason R. Two weeks of daily injections and continuous infusion of recombinant human growth hormone (GH) in GH-deficient adults: effects on insulin-like growth factor-I (IGF-I), GH and IGF binding proteins, and glucose homeostasis // *J. Metabolism.* 1996, 45: P. 352–359.
- Jorgensen J., Pedersen S., Thuesen L. Beneficial effects of growth hormone treatment in growth hormone deficient adults // *J. Lancet.* 1989, 1: P. 1221–1225.
- Kehely A., Birkett M., Weatherall R. The hypopituitary control and complications study (HypoCCS): baseline data // *Topical Endocrinol.* 1999, (Suppl. 5), P. 1–28.
- Lisett C., Shalet S. Effects of growth hormone on bone and muscle // *Growth horn IGF Res.* 2000, 10 Muscles: S95–S101.
- Longobardi S., Cuocolo A., Merola B. Left ventricular function in young adults with childhood and adulthood onset growth hormone deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 48: P. 137–144.
- Markussis V., Beshyah S., Fisher C. Abnormal carotid wall arterial wall dynamics in symptom-free hypopituitary adults // *Eur. J. of Endocrinology.* 1997, 136: P. 157–164.
- Marta P., Rogol A., Veldhuis J. Alteration in the pulsatile properties of circulating GH concentration during puberty in boys // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989, 69: P. 563–570.
- Matsumura K., Abe I., Fukuhara M. Modulation of circadian rhythm of blood pressure by cortisol in patients with hypopituitarism // *J. Clin. Exper. Hypertension.* 1994, 16: P. 55–66.
- Merola B., Cittadini A., Colao A. Cardiac structural and functional abnormalities in adults patients with growth hormone deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993, 77: P. 1658–1661.
- Mukherjee A., Shalet S. The value of IGF1 estimation in adults with GH deficiency // *Eur. J. Endocrinol.* 2009, 161 Suppl.
- Mukherjee A., Murray R., Shalet S. Impact of growth hormone status on body composition and the skeleton // *Horm. Res.* 2004, 62 Suppl 3: P. 35–41.
- Olivecrona H., Johansson A., Lindh E. Hormonal regulation of serum lipoprotein (a) levels: contrasting effects of growth hormone and insulin like growth factor-I // *J. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.* 1995, 15: P. 847–849.

48. Roemmler J., Kuenkler M., Schneider H. Comparison of glucose and lipid metabolism and bone mineralization in patients with growth hormone deficiency with and without long-term growth hormone replacement // *J. Metabolism*. 2010, 59: P. 350–358.
49. Rosen T., Bengtsson B. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism // *J. Lancet*. 1990, 336: P. 285–288.
50. Russell-Jones D., Watts G., Weissberger A. The effect of growth hormone replacement on serum lipids, lipoproteins, apolipoproteins and cholesterol precursors in adults growth hormone deficient patients // *J. Clin. Endocrinol.* 1994, 41: P. 345–350.
51. Salomon F., Cuneo R., Hesp R. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency // *N. Engl. J. Med.* 1989, 321: P. 1719–1803.
52. Shahi M., Beshyah S., Hackett D. Myocardial dysfunction in treated adult hypopituitarism: a possible explanation for increased cardiovascular mortality // *British Heart J.* 1992, 67: P. 92–96.
53. Shoumer K., Gray R., Anyaoku V. Effects of four years treatment with biosynthetic human growth hormone (GH) on glucose homeostasis, insulin secretion and lipid metabolism in GH-deficient adults // *Clin. Endocrinol.* 1998, 48: P. 795–802.
54. Smith R., Thorner M. Human growth hormone: research and clinical practice // Humana Press Totowa New Jersey. 2000, P. 221–228.
55. Snel Y., Brummer R., Doerga M. Adipose tissue assessed by magnetic resonance imaging in growth hormone-deficient adults: the effect of growth hormone replacement and comparison with control subjects // *American J. of Clinical Nutrition*. 1995, 61: P. 1290–1294.
56. Sneppen S., Hoeck H., Kollerup G. Bone mineral content and bone metabolism during physiological GH treatment in GH-deficient adults. An 18-month randomised. Placebo-controlled, double blinded trial // *Eur. J. of Endocrinol.* 2002, 146(2): P. 187–195.
57. Vahl N., Jorgensen J., Hansen T. The favourable effect of growth hormone (GH) substitution hypercholesterolaemia in GH-deficient adults are not associated with concomitant reductions in adiposity. A 12 month placebo-controlled study // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998, 22: P. 529–536.
58. Valcavi R., Gaddi O., Zini M. Cardiac performance and mass in adults with hypopituitarism: effect of one year of growth hormone treatment // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995, 80: P. 659–666.
59. Valcavi M., Mauras N. Growth hormone therapy in adults and children // *The New Engl. J. of Medicine*. 1999, 341: P. 1206–1216.
60. Verhelst J., Abs R. Cardiovascular risk factors in hypopituitary GH-deficient adults // *Eur. J. Endocrinol.* 2009, 161 Suppl.
61. Weaver J., Manson J., Noonan K. The effect of low dose recombinant human growth hormone replacement on regional fat distribution, insulin sensitivity and cardiovascular risk factors in hypopituitary adults // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995, 80: P. 153–159.
62. Wolthers T., Hoffman D., Nugent A. Oral estrogen antagonizes the metabolic actions of growth hormone in growth hormone-deficient woman // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001, 281: E1191–1196.
63. Wuster C., Abs R., Bengtsson B. The KIMS Study Group and the KIMS International Board. Pharmacia & Upjohn International Metabolic Database. The influence of growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy, and other aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density // *J. Bone Miner. Res.* 2001, 16: P. 398–405.

Нараева Е.В.

к.м.н., ведущий научный сотрудник Института детской эндокринологии
ФГУ Эндокринологический научный центр
E-mail: nagaeva_ev@mail.ru