

УДК 616.8+616.43:616.1:612.433.65

ИСМАИЛОВ С.И.*, ГРОССМАН А.Б.***, ШАКИРОВА М.Ю.*, УРМАНОВА Ю.М.**

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии, г. Ташкент

**Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан

***Центр эндокринологии Оксфордского университета, Оксфорд, Великобритания

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА У ВЗРОСЛЫХ С ГИПОФИЗАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ГОРМОНА РОСТА (Обзор литературы)

Резюме. Авторы привели результаты литературного обзора, посвященного изучению различных осложнений дефицита гормона роста взрослых, ссылаясь на литературные источники последних 10–15 лет. На основании данного анализа авторы приходят к выводу, что у взрослых с дефицитом гормона роста имеется неблагоприятный профиль сердечно-сосудистого риска. Пациенты с дефицитом гормона роста имеют неблагоприятный липидный профиль, повышенный индекс массы тела, увеличенную окружность талии и высокий риск возникновения артериальной гипертензии. Эти нарушения, вероятно, объясняют повышенную сердечно-сосудистую летальность, наблюдаемую у больных с гипопитуитаризмом независимо от этиологии дефицита гормона роста взрослых.

Ключевые слова: дефицит гормона роста взрослых, гипопитуитаризм, осложнения.

Введение

Гормон роста (ГР) необходим для продольного роста, и уже больше 40 лет дети с недостатком ГР лечатся заместительной терапией. ГР имеет важное биологическое значение и у взрослых, что подтверждают экспериментальные исследования и эксперимент природы с акромегалией.

В 1989 году было продемонстрировано, что недостаток ГР у взрослых со сниженной функцией гипофиза связан с различными отклонениями, которые нивелировались заместительной терапией ГР. Однако в этой области все еще имеются многие нерешенные проблемы. Статья включает в себя обновленную информацию о некоторых нерешенных проблемах, связанных с нейроэндокринными и сердечно-сосудистыми осложнениями дефицита гормона роста у взрослых (ДГРВ).

Эпидемиология ДГРВ

На сегодня имеется только одно популяционное исследование, которое оценивало распространенность гипопитуитаризма [11]. Среди взрослого белого населения северо-западной Испании два перекрестных исследования показали распространенность гипопитуитаризма 29 и 46 на 100 000 жителей. Средняя заболеваемость составляла 4,2 на 100 000 и оставалась стабильной во время периода

наблюдения. Заболеваемость была более высокой среди лиц старше 50 лет, но разницы по половому признаку не наблюдалось.

Социально-экономическое значение ДГРВ

На лечение пациентов с ДГРВ выделяется значительно больше ресурсов здравоохранения (прямых и косвенных), чем в общей популяции [6]. В одном из исследований установлено, что у пациентов с ДГРВ была утрачена трудоспособность, а среди работающих временная нетрудоспособность регистрировалась в два раза чаще, чем в общей популяции или среди людей с другими хроническими заболеваниями, например сахарным диабетом [10]. Пациенты с ДГРВ чаще находились на стационарном лечении и чаще посещали семейного врача. Затраты на оказание медицинской помощи взрослым пациентам с ДГРВ в течение одного года превышают на 35 % национальные средние показатели, что главным образом связано с более длительным стационарным лечением [40].

© Исмаилов С.И., Гроссман А.Б., Шакирова М.Ю., Урманова Ю.М., 2013

© «Международный эндокринологический журнал», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

Клинические, этиологические и патогенетические аспекты ДГРВ

Прошло уже свыше 20 лет с тех пор, как клинические особенности ДГРВ были признаны, и первые плацебо-контролируемые исследования показали эффективность заместительной терапии ГР у таких пациентов [6, 21]. С тех пор ДГРВ приобрел важное значение по двум главным причинам: накопление доказательств, что ДГРВ имеет неблагоприятные последствия, а также наличие рекомбинантных препаратов ГР [7, 17]. Плацебо-контролируемые и открытые исследования последовательно подтверждают эффективность заместительной терапии ГР при ДГРВ. При этом установлено, что значительное улучшение поддерживается в течение 10 лет [5]. Одновременно снижаются сердечно-сосудистые факторы риска, увеличивается плотность костной ткани, нормализуется работоспособность [6, 21]. Улучшение состояния и качества жизни сопровождается подтверждением значительного снижения расходов здравоохранения на лечение таких пациентов [33].

Основная причина гипопитуитаризма — опухоли гипофиза. Были попытки косвенно оценить гипопитуитаризм через показатели заболеваемости этими опухолями и их распространенности. Большинство гипофизарных опухолей являются аденомами, которые могут быть секретирующими или несекретирующими. Они эффективно лечатся с применением хирургической, лучевой и медикаментозной терапии [6, 7, 17].

ДГРВ чаще всего возникает вторично из-за поражения гипофиза опухолью и/или его удаления (обычно гормонально-неактивной макроаденомы гипофиза). Наибольший риск развития ДГРВ у тех пациентов, которые имеют недостаток большинства гормонов гипофиза. Чем больше выражен гипофизарный дефицит, тем значительнее снижение концентрации инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в плазме и средняя пиковая реакция на провокационный тест [8, 11, 36].

Облучение черепа также является весомой причиной гипопитуитаризма, тяжесть которого зависит от дозы и времени облучения [11]. Гипоталамус, как полагают, является более чувствительным к облучению, чем передний отдел гипофиза [1], и недостаток ГР является обычно первым и часто единственным гормональным проявлением гипопитуитаризма, вызванного облучением [4]. Риск развития недостатка ГР после комбинации операции и облучения аденом гипофиза через 5 лет составляет 90 % [14]. Больные с гипопитуитаризмом получают традиционное лечение кортикостероидами, гормонами щитовидной железы и половыми стероидными гормонами. В последние годы ГР был предложен для лечения, когда имеется подтвержденный недостаток этого гормона после хирургических вмешательств на гипофизе [14].

Согласно двум исследованиям, тяжелые формы ДГРВ наблюдались у 87–91 % пациентов, которые имели дефицит двух или больше гормонов гипофиза [10, 37]. Новые данные подтверждают предположения об увеличении распространенности ДГРВ, возникшего

в результате перенесенных в детстве опухолей и их лечения, как следствия улучшения долговременной выживаемости [1]. Большинство (65 %) случаев дефицита ГР в детстве являются идиопатическими, [4] и, как правило, он не проявляется во взрослом возрасте.

Точные данные о заболеваемости ДГРВ неизвестны, но косвенные данные дают возможность предположить, что у 10–20 человек на 1 млн населения ДГРВ диагностируется ежегодно [14, 27].

Последствия ДГРВ

В то время как низкий рост является критерием для диагностики дефицита ГР в детстве, никакой отдельный симптом или признак не является патогномоничным для ДГРВ. Однако накопленные доказательства позволяют предполагать, что пациенты и физически, и в психологическом отношении менее здоровы, чем их ровесники. Клинические особенности, обусловленные ДГРВ, отмечаются при условии, что недостаток других гормонов гипофиза не может быть оптимально компенсирован, и у больных с исходным дефицитом ГР, появившимся в детском возрасте, при котором другие гормоны гипофиза часто интактны.

Качество жизни больных с ДГРВ

Взрослые с дефицитом ГР имеют ослабленное психологическое состояние и потенциально значимые психоневрологические проявления, такие как уменьшение концентрации внимания и снижение памяти, по сравнению с общим населением [23, 25]. Анкетный опрос качества жизни (QoL-AGHDA) разработан специально для людей с ДГРВ. Исследования, в которых использовался этот опросник, указывают, что взрослые с дефицитом ГР имеют ослабленное психологическое состояние по сравнению с контрольными группами, подобными по возрасту, полу и социально-экономическому статусу [25].

В одном из исследований пациенты с ДГРВ отмечали быструю утомляемость, повышенную эмоциональную лабильность, проблемы в половом отношении, сниженную физическую активность и более выраженное чувство социальной изолированности, чем подобранные по возрасту контрольные группы [25]. Другие исследования показали, что пациенты с ДГРВ менее открыты и менее оптимистичны по сравнению с контрольными группами [38]. Изучение отдаленных результатов показывает, что эти пациенты, более вероятно, останутся неженатыми и безработными, чаще будут страдать депрессией вследствие пониженного чувства собственного достоинства, большей умственной усталости и имеют меньше достижений в жизни, чем общая популяция [39].

Минеральная плотность костной ткани

Было доказано, что взрослые с дефицитом ГР имеют сниженную минеральную плотность костной ткани (МПКТ) и увеличенный риск переломов [5] по сравнению со здоровыми контрольными группами [20]. Дей-

ствительно, сниженное пиковое значение ГР при стимуляции определено как фактор риска переломов [23].

Доказательства переломов позвоночника, обусловленных остеопорозом, были получены у 17 % из 122 пациентов, получавших общепринятую заместительную терапию гормонами (но без ГР) для лечения недостаточности гипофиза [21]. Более того, в одном ретроспективном исследовании со 107 взрослыми пациентами с дефицитом ГР частота переломов составила 24,1 %, что значительно больше, чем в контрольной группе (8,7 %) (отношение шансов 3,49) ($p < 0,001$) [22].

Несколько исследований продемонстрировали снижение костной массы в нескольких местах у взрослых пациентов с дефицитом ГР [35]. Взаимоотношение ДГРВ и МПКТ является сложным и зависит от возраста возникновения недостаточности ГР, пола и недостатка других гормонов гипофиза [18]. Пациенты, у которых дефицит ГР наступил в более раннем возрасте, до средних лет более подвержены остеопении, чем те, которые заболели позже [19]. В целом вероятно, что ДГРВ приводит к снижению массы костной ткани, что клинически проявляется повышением риска переломов с увеличением возраста.

Сердечно-сосудистые осложнения ДГРВ

ДГРВ связан с преждевременным развитием атеросклероза [30] и увеличением частоты заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии [3]. Новые данные из Великобритании при исследовании более чем 1000 взрослых с гипопитуитаризмом подтвердили не только общий высокий стандартизированный показатель смертности (в большей степени у женщин), но и повышенную летальность вследствие сердечно-сосудистых, цереброваскулярных причин и дыхательной недостаточности [32].

База данных KIMS (Международная метаболическая база данных) не является рандомизированным клиническим испытанием, а представляет собой исследование пациентов, получающих заместительную терапию ГР. KIMS позволило наблюдать очень большой контингент пациентов на заместительной терапии ГР в течение большого промежутка времени и, несмотря на отсутствие рандомизированной контрольной группы, не получающей лечение, оказалось полезным научным инструментом. KIMS позволило в больших группах пациентов подтвердить или опровергнуть результаты ранее проведенных рандомизированных исследований и проанализировать определенные подгруппы пациентов согласно этиологии, гормональному статусу, терапевтическим возможностям и другим условиям.

Данные KIMS подтверждают и расширяют предыдущее исследование, показывая, что у взрослых с дефицитом ГР наблюдается неблагоприятный профиль сердечно-сосудистого риска. У пациентов с ДГРВ установлена высокая частота дислипидемии, увеличен индекс массы тела (ИМТ), нарушены показатели окружности талии и бедер и высок риск возникновения артериальной гипертензии. Это, веро-

ятно, объясняет повышенную сердечно-сосудистую летальность, наблюдаемую у больных с гипопитуитаризмом. При назначении заместительной терапии ГР в KIMS, как и в более ранних исследованиях, отмечено улучшение липидного профиля, показателей артериального давления (АД). Дополнительным преимуществом KIMS перед предыдущими исследованиями является то, что оно вовлекает намного большее количество пациентов, проведение исследований (концентрации липидов и ИФР-1) в единой центральной лаборатории, большая длительность изучения эффектов заместительной терапии ГР. Важно изучить эффекты ГР в подгруппах пациентов пожилого возраста, с идиопатическим ДГРВ, с краниофарингиомой, после облучения и т.д. Кроме того, KIMS позволило более точно рассчитать влияние начальных параметров на эти сердечно-сосудистые параметры риска и их ответ на терапию ГР [41].

Гипотеза о том, что ДГРВ увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний, подтверждается наличием факторов риска, общих для синдрома ДГРВ, таких как неблагоприятный липидный профиль [10–12], повышенное АД, увеличенная масса тела [15, 16], повышенная свертываемость крови [17] и увеличенный уровень маркеров воспаления [18], что приводит к ускоренному атероматозу.

В дополнение к повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний многие исследования продемонстрировали изменения в структуре и функции сердца у взрослых пациентов с дефицитом ГР. Наряду с нарушенной функцией желудочков [36, 37] установлено уменьшение толщины задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки [34, 35].

Моделирование факторов риска показало увеличенный коронарный риск, связанный с гипопитуитаризмом (особенно среди женщин), в значительной степени вследствие патологического профиля липидов, который был, вероятно, связан с ДГРВ либо напрямую, либо косвенно через центральное ожирение [4].

Таким образом, у взрослых пациентов с дефицитом ГР имеются патологические изменения в структуре и функции сердца, что также способствует повышенному уровню сердечно-сосудистой летальности.

По данным испанских авторов [42], которые поставили цель сравнить заболеваемость и распространенность метаболического синдрома, сахарного диабета, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний через три года у большого контингента пациентов, получающих ГР, у которых ранее была болезнь Кушинга (БК), с пациентами, получающими ГР, у которых ранее были неактивные аденомы гипофиза (НАГ). При этом авторы проанализировали субпопуляцию (7895 субъектов) из 362 регионов исследования в 16 странах в Северной Америке и Европе, которые были зарегистрированы в Международном наблюдательном исследовании НуроССС с 1995 по 2006 год. Авторы отметили увеличенную заболеваемость метаболическим синдромом в течение 3-летнего периода наблюдения и увеличенную распространенность сердечно-сосудистых

и цереброваскулярных заболеваний в течение исследования среди лиц, получающих ГР, с предшествовавшей БК по сравнению с лицами, получающими ГР, с предшествовавшими НАГ. Эти результаты показывают, что предшествовавший гиперкортицизм предрасполагает пациентов с ДГРВ, которые получают лечение по поводу БК, к большему риску метаболических и сосудистых заболеваний. Хотя все пациенты с заболеваниями гипофиза должны быть тщательно обследованы на предмет развития метаболических и сосудистых нарушений, врачи должны особенно помнить о повышенной восприимчивости к этим состояниям пациентов с предшествовавшей БК.

Состав (композиция) тела у взрослых с дефицитом ГР

Взрослые с дефицитом ГР имеют увеличенную жировую массу (ЖМ) и уменьшенную нежировую массу тела (НМТ) по сравнению со здоровыми людьми [36, 38]. Хотя ИМТ, возможно, не увеличивается у взрослых с дефицитом ГР, пациенты имеют непропорциональное увеличение абдоминальной жировой массы [40, 42]. Увеличение массы висцерального жира — известный фактор риска повышенной летальности и заболеваемости вследствие сердечно-сосудистой патологии, инсулинорезистентности и сахарного диабета. Избыточный жир тела обычно на 7–10 % больше ожидаемых показателей (возраст, пол, рост и вес), что эквивалентно увеличению на 2,4 кг жировой массы тела для мужчин и на 3,3 кг для женщин [40].

НМТ обычно снижена примерно до 7–8 %, что соответствует приблизительно 4 кг нежировой ткани [2], и исследования с использованием компьютерной томографии продемонстрировали, что общая площадь мышц также значительно меньше, чем у подобранных здоровых в контрольных группах. В исследовании Jorgensen и др. [38] показано, что у взрослых пациентов с дефицитом ГР в среднем в бедре содержание мышц и жира составляло 65 и 35 % соответственно по сравнению с приблизительно 85 % мышечной ткани и 15 % жира у здоровых людей.

Кроме того, ДГРВ приводит к снижению содержания общей жидкости тела, которое частично влияет на снижение объема внеклеточной жидкости, плазмы и объема циркулирующей крови [4].

Помимо подтверждения более ранних данных, KIMS указало на различия в зависимости от исходных характеристик, таких как различная этиология ДГРВ, эффект облучения, возраст начала заболевания, изолированная или множественная гипофизарная недостаточность, влияние применения эстрогенов и кортикостероидов и т.д.

В первом анализе 1034 пациентов в 1999 г. Abs и соавт. [41] подтвердили избыточный вес как у мужчин, так и у женщин (28,2 и 28,8 кг/м² соответственно), что было выше контрольной популяции в исследованиях PROCAM и MONICA (25,3 и 26,5 кг/м² для мужчин и 24,3 и 25,8 кг/м² для женщин ($p < 0,001$)). В новом анализе, 7 лет спустя, у 2589 пациентов KIMS средний

ИМТ составил 28,2 кг/м², а у 32 % пациентов ИМТ был выше 30 кг/м² [25], что еще раз указало, что дефицит ГР является фактором риска ожирения. Излишек висцерального жира был продемонстрирован у 2589 пациентов, у которых окружность талии исходно превышала 102 см у 40 % мужчин и 88 см у 56 % женщин. В исследовании KIMS, сравнивавшем НАГ с краниофарингиомами, ЖМ у 370 пациентов с НАГ составила 26,5 % (при норме < 19 %) у мужчин и 39,4 % (при норме < 30 %) у женщин. Эти данные на очень большой группе пациентов подтверждают типичную картину ДГРВ: избыточный вес, высокий процент жировой ткани, избыток висцерального жира.

У взрослых с дефицитом ГР наблюдается сниженная способность к физическим упражнениям с жалобами на слабость мышц и усталость. Доказано, что изометрическая сила четырехглавой мышцы снижена по сравнению с показателями в контрольных группах [28]. Снижение поперечной площади мышцы (обычно 76 % от установленного значения) способствует развитию ее слабости. Максимальная производительность у нелеченных взрослых пациентов с дефицитом ГР, оцененная циклической эргометрией, также значительно снижена (на 20–30 %), и, для сравнения, такие показатели наблюдаются и у больных с застойной сердечной недостаточностью [21]. Указанные показатели обусловлены не только снижением мышечной массы и поглощения кислорода, но и сердечно-сосудистой дисфункцией [7].

Углеводный обмен при ДГРВ

У взрослых с дефицитом ГР телосложение и метаболические расстройства соответствуют синдрому инсулинорезистентности с увеличением центрально накопленной жировой массы [6, 40], уровня инсулина натощак [6], увеличением частоты нарушения толерантности к глюкозе по сравнению со страдающими ожирением в подобранных контрольных группах [4]. Несколько исследований продемонстрировали, что взрослые с дефицитом ГР являются резистентными к инсулину [37] вследствие дефектов в периферической инсулин-стимулированной восприимчивости к глюкозе. При этом сообщают об увеличении распространенности сахарного диабета у пациентов с гипопитуитаризмом [5]. Установлено снижение чувствительности к инсулину на 45 % у взрослых пациентов с дефицитом ГР по сравнению со здоровыми в контрольных группах [5].

Липидный обмен при ДГРВ

Показатели ГР у здоровых лиц находятся в корреляции с содержанием общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов [19]. ГР оказывает физиологические эффекты и на липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), и на метаболизм холестерина, что объясняет нарушения липидного обмена, наблюдаемые у больных с дефицитом ГР. Хотя ГР стимулирует секрецию апо-В ЛПОНП, увеличивая внутрипеченочное содержание липидов, предполагалось, что

заместительная терапия ГР улучшает липидный профиль крови (усиленное удаление частиц ЛПОНП, стимуляция рецепторов ЛПНП и изменение состава ЛПОНП) [20]. Однако, поскольку синтез ЛПОНП остается повышенным, уровень триглицеридов не нормализуется во время терапии ГР. Кроме того, ГР стимулирует экспрессию и активность ключевых ферментов, вовлеченных в синтез холестерина и метаболизм желчных кислот. Наоборот, при ДГРВ сниженная активность 7α -гидроксилазы холестерина приводит к внутрипеченочному накоплению холестерина. Это снижает количество рецепторов ЛПНП и увеличивает активность 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы, которая впоследствии увеличивает синтез холестерина [33].

У взрослых с дефицитом ГР уровень общего и холестерина ЛПНП увеличен, также повышен уровень аполипопротеина-В, а у 50 % пациентов наблюдаются повышенные показатели по сравнению с подобранными по возрасту, весу и полу контрольными группами [4]. Повышение синтеза и уменьшение клиренса апо-В у взрослых с дефицитом ГР предоставляет новые доказательства риска возникновения атеросклероза у таких пациентов.

Эндокринные нарушения у больных с ДГРВ

Гормон роста стимулирует периферическую конверсию Т4 в Т3, который может маскировать ранний центральный гипотиреоз, если судить по результатам измерений тироксина в плазме [24]. У нелеченых взрослых мужчин с дефицитом ГР наблюдается оволосение андроген-незрелого типа, независимо от того, получают ли пациенты заместительную терапию андрогенами [8]. Установлено, что ГР подавляет внутриклеточное ферментативное превращение кортизона в кортизол [8], но не установлено, приводит ли это к клинически значимым альтерациям.

Летальность больных с гипопитуитаризмом

У больных с гипопитуитаризмом, получающих стандартную гормональную терапию без замещения недостатка ГР, средняя вероятная продолжительность жизни сокращается [20–22]. В шведской когорте, включающей 344 больных, общая летальность (стандартизированный относительный показатель смертности (SMR) 2,17; 95% CI 1,88–2,51) была в два раза больше по сравнению с общей популяцией [21]. Наблюдался больший риск летальности у женщин (SMR 2,93), чем у мужчин (SMR 1,91).

В британской когорте, включавшей 1014 больных гипопитуитаризмом, общая летальность была почти на том же уровне (SMR 1,87, 95% CI 1,62–2,16), как и в шведском, а летальность была также выше у женщин (SMR 2,29), чем у мужчин (SMR 1,57) [5]. В британском исследовании возрастная медиана летальных исходов составила 56,2 года (диапазон 14–89) у мужчин и 52 года (диапазон 7–92) у женщин.

Сердечно-сосудистая летальность и заболеваемость

Было установлено, что у больных гипопитуитаризмом, получающих традиционную гормональную терапию без замещения дефицита ГР, средняя продолжительность жизни сокращена из-за сердечно-сосудистой летальности [5, 33]. Наблюдалась высокая цереброваскулярная летальность, а женщины были поражены больше, чем мужчины [33]. Эти данные были основаны на больших когортных исследованиях в Швеции и Великобритании [33]. Традиционная гормональная терапия несколько отличалась в разных исследованиях, например использование различных кортикостероидов (ацетат кортизона в шведских исследованиях и гидрокортизон в британском исследовании), показатели сердечно-сосудистой летальности были почти одинаковыми.

Шведское когортное исследование включало 333 больных с гипопитуитаризмом, из них 77 % — после лечения опухоли гипофиза [20]. Результаты показали значительное увеличение сосудистой летальности, соответствующей коэффициенту риска 1,95. Следующее исследование было основано на небольшом контингенте 172 больных с гипопитуитаризмом (76 % из них вследствие лечения опухолей гипофиза) [15]. Наблюдалось небольшое и статистически незначимое увеличение сосудистой летальности (SMR 1,35). Эти больные позже были включены в более всестороннее когортное исследование в Великобритании [22], но неясно, был ли включен целый контингент или только часть его.

Причина высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности у пациентов с гипопитуитаризмом неизвестна. Предполагали более раннее развитие атеросклероза вследствие недостатка ГР, неадекватное замещение недостаточности функции других гормонов гипофиза. Воздействие радиации также требует дальнейших исследований. В настоящее время имеются многочисленные отчеты в Medline, описывающие увеличение сердечно-сосудистых факторов риска у больных с гипопитуитаризмом, получающих традиционную гормональную терапию без замещения недостатка ГР. Эти факторы риска включают изменения липидного профиля, инсулинорезистентность и эндотелиальную дисфункцию [26, 27].

Лечение ДГРВ и подбор дозы

Цель заместительной терапии ГР состоит в том, чтобы обеспечить его физиологический уровень, исправить все отклонения, вызванные дефицитом ГР. Однако оптимальные режимы терапии все еще не установлены [41]. Когда ГР впервые стали назначать взрослым, дозы подбирали по опыту лечения детей. Однако эти дозы (примерно 25 мг/кг массы тела) оказались слишком высокими и привели к увеличению побочных эффектов (задержка жидкости). Консенсус GRS 1998 года рекомендует начальную дозу 0,15–0,3 мг/день, с постепенным увеличением с месячными интервалами до достижения целевой дозы (примерно 1 мг/день для

молодых пациентов, а для старших пациентов < 0,5 мг/день). Женщины нуждаются в более высоких дозах, чем мужчины [34]. Начальная доза должна титроваться, пока уровень ИФР-1 не достигнет верхней границы нормы для соответствующего возраста без побочных эффектов. Поскольку уровни ГР естественно уменьшаются с возрастом, поддерживающая доза должна этому соответствовать.

Мониторинг эффективности лечения

Необходимо снизить дозу препаратов ГР при появлении побочных эффектов. При этом показатель ИФР-1 остается лучшим биохимическим маркером. Концентрация ИФР-1 в плазме увеличивается во время заместительной терапии ГР в зависимости от дозы [7], поэтому рекомендуется регулярное измерение во избежание передозировки [10]. Исследования показали, что индивидуальное титрование дозы по уровню ИФР-1 приводит к меньшим количествам побочных эффектов при аналогичной клинической эффективности. Стандарты, рекомендованные Обществом исследований гормона роста, устанавливают, что хотя уровень ИФР-1 и служит полезным биохимическим маркером для контроля дозы ГР, мониторинг лечения должен включать оценку психологического благополучия, МПКТ и уровень липидов плазмы [3].

Объединенные данные KIMS подтверждают сведения о важных преимуществах заместительной терапии ГР, а также о применении ГР в определенных подгруппах.

Заключение

Таким образом, дефицит ГР широко распространен и легко диагностируется у взрослых пациентов с органическим гипопитуитаризмом. Заболеваемость и смертность у этих пациентов увеличены в отсутствие заместительной терапии ГР. Последующее назначение ГР обеспечивает благоприятные длительные эффекты. Побочных эффектов терапии ГР можно избежать, если доза препарата индивидуально правильно подобрана с измерением уровня ИФР-1. Дефицит ГР у взрослых является показанием для лечения ГР в большинстве развитых стран.

В то же время требуются новые достоверные данные о снижении смертности после назначения генно-инженерного ГР. Имеющиеся данные не предоставлены надлежащим рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием. Необходимо исследовать не менее тысячи пациентов с продолжительностью наблюдения не менее пяти лет. Программы наблюдения, спонсируемые фармацевтической промышленностью, ведутся уже в течение последних 15–20 лет с набором нескольких тысяч пациентов. Такие программы, несомненно, предоставят достоверную информацию об эффектах и побочных эффектах во время долгосрочного лечения и могут использоваться для оценки заболеваемости и смертности по сравнению с общей популяцией.

Кроме этого, нерешенным остается вопрос о дальнейшем наблюдении пациента, у которого при повторном исследовании секреция ГР в норме. Показания к

назначению ГР у взрослых могут включать пациентов с изолированным дефицитом ГР без явных признаков патологии гипофиза. То же самое относится к возможному дефициту ГР после травмы головного мозга, после хирургических вмешательств на гипофизе.

В заключение следует отметить, что у взрослых с выраженным дефицитом ГР и наличием патологии гипофиза в анамнезе следует считать назначение ГР стандартным лечением.

Выводы

1. Большинство публикаций о ДГРВ расширяют предыдущие данные клинических испытаний, подтверждающих, что у взрослых с дефицитом гормона роста имеется неблагоприятный профиль сердечно-сосудистого риска. Пациенты с дефицитом ГР имеют неблагоприятный липидный профиль, повышенный ИМТ, увеличенную окружность талии, высокий риск возникновения артериальной гипертензии. Эти нарушения, вероятно, объясняют повышенную сердечно-сосудистую летальность, наблюдаемую у больных с гипопитуитаризмом независимо от этиологии дефицита ГР.

2. Анализ литературы также показал, что заместительная терапия ГР улучшает клиническую картину независимо от причинных факторов и возраста пациентов.

Список литературы

1. Abs R., Bengtsson B.-E., Hernberg-Stehl E. GH replacement in 1034 growth hormone deficient adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety // *Clinical Endocrinology*. — 1999. — Vol. 50. — P. 703-713.
2. Abs R., Feldt-Rasmussen U., Mattsson A.F. Determinants of cardiovascular risk in 2589 hypopituitary growth hormone-deficient adults // *European Journal of Endocrinology*. — 2006. — Vol. 155. — P. 79-90
3. Abs R., Mattsson A.F., Bengtsson B.-E. Isolated growth hormone (GH) deficiency in adult patients: baseline clinical characteristics and responses to GH replacement in comparison with hypopituitary patients. A sub-analysis of the KIMS database // *Growth Hormone and IGF Research*. — 2005. — Vol. 15. — P. 349-359.
4. Abdu T.A., Neary R., Elhadd T.A. Coronary risk in growth hormone deficient hypopituitary adults: increased predicted risk is due largely to lipid profile abnormalities // *Clinical Endocrinology*. — 2001. — Vol. 55. — P. 209-216.
5. Abrams P., Abs R. The lipid profile in adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency // *Growth Hormone Deficiency. 10 Years of KIMS* / Eds. R. Abs and U. Feldt-Rasmussen. — Oxford, UK: Oxford PharmaGenesis™ Ltd, 2004.
6. Bates A.S., Van't Hoff W., Jones P.J. The effect of hypopituitarism on life expectancy // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 1996. — Vol. 81. — P. 1169-1172.
7. Bates A.S., Bullivant B., Sheppard M.C. Life expectancy following surgery for pituitary tumours // *Clinical Endocrinology*. — 1999. — Vol. 50. — P. 315-319.
8. Bengtsson B.-E. Untreated growth hormone deficiency explains premature mortality in patients with hypopituitarism // *Growth Hormone and IGF Research*. — 1998. — Vol. 8. — P. 480-485.

9. Bengtsson B.-E., Abs R., Bennmarker H. The effects of treatment and the individual responsiveness to growth hormone (GH) replacement therapy in 665 GH-deficient adults. KIMS Study Group and the KIMS International Board // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 1999. — 84. — 3929-3935.
10. Beshyah S.A., Johnston D. Cardiovascular disease and risk factors in adults with hypopituitarism // *Clinical Endocrinology*. — 1999. — Vol. 50. — P. 1-15.
11. Beshyah S.A., Henderson A., Niththyanathan R. Metabolic abnormalities in growth hormone deficient adults: carbohydrate tolerance and lipid metabolism // *Endocrinology and Metabolism*. — 1994. — Vol. 1. — P. 173-180.
12. Beshyah S.A., Henderson A., Niththyanathan R. The effect of short and long-term growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults on lipid metabolism and carbohydrate tolerance // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 1995. — Vol. 80. — P. 356-363.
13. Beshyah S.A., Freemantle C., Thomas E. Abnormal body composition and reduced bone mass in growth hormone deficient hypopituitary adults // *Clinical Endocrinology*. — 1995. — Vol. 42. — P. 179-189.
14. Beshyah S.A., Freemantle C., Thomas E. Abnormal body composition and reduced bone mass in growth hormone deficient hypopituitary adults // *Clinical Endocrinology*. — 1995. — Vol. 42. — P. 179-189.
15. De Boer H., Blok G.J., Voerman H.J. Serum lipid levels in growth hormone deficient men // *Metabolism*. — 1994. — Vol. 43. — P. 199-203.
16. De Boer H., Blok G.J., Van der Veen E.A. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults // *Endocrine Reviews*. — 1995. — Vol. 16. — P. 63-86.
17. Bolow B., Hagmar L., Mikoczy Z. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 1997. — Vol. 46. — P. 75-81.
18. Casanueva F.F., Leal Cerro A., Koltowska-Hoggstrom M. Traumatic brain injury as a relevant cause of growth hormone deficiency in adults. A KIMS based study // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. — 2005. — Vol. 3. — P. 463-468.
19. Chrisoulidou A., Beshyah S.A., Rutherford O. Effect of 7 years of growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2000. — Vol. 85. — P. 3762-3769.
20. Christ E.R., Cummings M.H., Albany E. Effects of growth hormone (GH) replacement therapy on very low density lipoprotein apolipoprotein B100 kinetics in patients with adult GH deficiency: a stable isotope study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 1999. — Vol. 84. — P. 307-316.
21. Fideleff H.L., Boquete H.R., Stalldecker G. Comparative results of a 4-year study on cardiovascular parameters, lipid metabolism, body composition and bone mass between untreated and treated adult growth hormone deficient patients // *Growth Hormone and IGF Research*. — 2008. — Vol. 18. — P. 318-324.
22. Hoybye C., Jonsson P., Monson J.P. Impact of the primary aetiology upon the clinical outcome of adults with childhood-onset growth hormone deficiency // *European Journal of Endocrinology*. — 2007. — Vol. 157. — P. 589-596.
23. Johansson J.-O., Landin K., Tengborn L. High fibrinogen and plasminogen activator inhibitor activity in growth hormone deficient adults // *Arteriosclerosis and Thrombosis*. — 1994. — Vol. 14. — P. 434-437.
24. Keletimur F., Jonsson P., Molvalilar S. Sheehan's syndrome: baseline characteristics and effects of 2 years of growth hormone replacement therapy in 91 patients in KIMS — Pfizer International Metabolic Database // *European Journal of Endocrinology*. — 2005. — Vol. 152. — P. 581-587.
25. Leonsson M., Hulthe J., Oscarsson J. Intima-media thickness in cardiovascularly asymptomatic hypopituitary adults with growth hormone deficiency: relation to body mass index, gender, and other cardiovascular risk factors // *Clinical Endocrinology*. — 2002. — Vol. 57. — P. 751-759.
26. Leonsson M., Hulthe J., Johannsson G. Increased interleukin-6 levels in pituitary-deficient patients are independently related to their carotid intima-media thickness // *Clinical Endocrinology*. — 2003. — 59. — 242-250.
27. Lonn L., Johannsson G., Sjostrom L. Body composition and tissue distributions in growth hormone deficient adults before and after growth hormone treatment // *Obesity Research*. — 1996. — Vol. 4. — P. 45-54.
28. Lonn L., Kvist H., Grangerd U. CT-determined body composition changes with recombinant human growth hormone treatment to adults with growth hormone deficiency // *Basic Life Sciences*. — 1993. — Vol. 60. — P. 229-231.
29. Monson J.P., Jonsson P., Koltowska-Hoggstrom M. Growth hormone replacement decreases serum total and LDL-cholesterol in hypopituitary patients on maintenance HMG CoA reductase inhibitor (statin) therapy // *Clinical Endocrinology*. — 2007. — Vol. 67. — P. 623-628.
30. Monson J.P., Abs R., Bengtsson B.-E., Bennmarker H. Growth hormone deficiency and replacement in elderly hypopituitary adults // *Clinical Endocrinology*. — 2000. — Vol. 53. — P. 281-289.
31. Maiter D., Abs R., Johannsson G. Baseline characteristics and response to growth hormone (GH) replacement of hypopituitary patients previously irradiated for pituitary adenoma or craniopharyngioma: data from KIMS (Pfizer International Metabolic Database) // *European Journal of Endocrinology*. — 2006. — Vol. 155. — P. 253-260.
32. Press M. Growth hormone and metabolism // *Diabetes Metabolism Reviews*. — 1988. — Vol. 4. — P. 391-414.
33. Rudling M., Parini P., Angelin B. Growth hormone and bile acid synthesis. Key role for the activity of hepatic microsomal cholesterol 7-hydroxylase in the rat // *Journal of Clinical Investigation*. — 1997. — Vol. 99. — P. 2239-2245.
34. Tomlinson J.W., Holden N., Hills R.K. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midland Prospective Hypopituitarism Group // *Lancet*. — 2001. — Vol. 357. — P. 425-431.
35. Sanmarti A., Lucas A., Hawkins F. Observational study in adult hypopituitary patients with untreated growth hormone deficiency (ODA study). Socio-economic impact and health status. Collaborative ODA (Observational GH Deficiency in Adults) Group // *European Journal of Endocrinology*. — 1999. — Vol. 141. — P. 481-489.
36. Snel Y.E., Brummer R.J., Doerga M.E. Adipose tissue assessed by magnetic resonance imaging in growth hormone-deficient adults: the effect of growth hormone replacement and a comparison

with control subjects // *American Journal of Clinical Nutrition*. — 1995. — Vol. 61. — P. 1290-1294.

37. Stewart P.M., Sheppard M.C. Mortality and hypopituitarism // *Growth Hormone and IGF Research*. — 1999. — Vol. 9. — P. 15-19.

38. Svensson J., Bengtsson B.-E., Rosen T. Malignant disease and cardiovascular morbidity in hypopituitary adults with or without growth hormone replacement therapy // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2004. — Vol. 89. — P. 3306-3312.

39. Vahl N., Klausen I., Christiansen J.S. Growth hormone status is an independent determinant of serum levels of cholesterol and triglycerides in healthy subjects // *Clinical Endocrinology*. — 1999. — Vol. 51. — P. 309-316.

40. Verhelst J., Abs R. Cardiovascular risk factors in hypopituitary GH-deficient adults // *Eur. J. Endocrinol.* — 2009. — Vol. 161.

41. Verhelst J., Kendall-Taylor P., Erfurth E.M. Baseline characteristics and response to 2 years of growth hormone (GH) replacement of hypopituitary patients with GH deficiency due to adult-onset craniopharyngioma in comparison with patients with non-functioning pituitary adenoma: data from KIMS // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2005. — Vol. 90. — P. 4636-4643.

42. Webb S.M., Mo D., Lamberts S.W., Melmed S. Metabolic, cardiovascular, and cerebrovascular outcomes in growth hormone-deficient subjects with previous cushing's disease or non-functioning pituitary adenoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95(2). — P. 630-638.

Получено 19.07.13 □

Ісмаїлов С.І.* , Гроссман А.Б.*** , Шакірова М.Ю.* ,
Урманова Ю.М.**

* Республіканський спеціалізований науково-практичний
медичний центр ендокринології, м. Ташкент

** Ташкентський педіатричний медичний інститут,
Республіка Узбекистан

*** Центр ендокринології Оксфордського університету,
Оксфорд, Великобританія

НЕЙРОЕНДОКРИННІ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННІ ФАКТОРИ РИЗИКУ В ДОРОСЛИХ ІЗ ГІПОФІЗАРНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ГОРМОНУ РОСТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Резюме. Автори наводять результати літературного огляду, присвяченого вивченню різних ускладнень дефіциту гормону росту дорослих, посиляючись на літературні джерела останніх 10–15 років. На основі даного аналізу автори дійшли висновку, що у дорослих із дефіцитом гормону росту відзначається поганий профіль серцево-судинного ризику. Пацієнти з дефіцитом гормону росту мають поганий ліпідний профіль, підвищений індекс маси тіла, збільшену окружність талії та високий ризик виникнення артеріальної гіпертензії. Ці порушення, імовірно, пояснюють збільшену серцево-судинну летальність, що спостерігається у хворих із гіпопітуїтаризмом незалежно від етіології дефіциту гормону росту дорослих.

Ключові слова: дефіцит гормону росту дорослих, гіпопітуїтаризм, ускладнення.

Ismailov S.I.* , Grossman A.B.*** , Shakirova M.Yu.* ,
Urmanova Yu.M.**

*Republican Specialized Scientific and Practical Medical
Centre of Endocrinology, Tashkent

**Tashkent Pediatric Medical Institute,
Tashkent, Uzbekistan

***Center of Endocrinology of Oxford University, Oxford,
Great Britain

NEUROENDOCRINE AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN ADULTS WITH PITUITARY GROWTH HORMONE DEFICIENCY (LITERATURE REVIEW)

Summary. In this article authors discussed the results of literature review, which has been dedicated to study of different complications of growth hormone deficiency in adults, referring to the literature of the last 10–15 years. Based on this analysis, the authors concluded that in adults with growth hormone deficiency there is an adverse profile of cardiovascular risk. Patients with growth hormone deficiency have an adverse lipid profile, elevated body mass index, increased waist circumference and a high risk of hypertension. These disorders are likely to explain the increased cardiovascular mortality observed in patients with hypopituitarism, regardless of the etiology of growth hormone deficiency in adults.

Key words: growth hormone deficiency in adults, hypopituitarism, complications.