



# Современные аспекты диагностики и лечения СТГ-дефицита взрослых

© А.С. Луценко\*, Е.В. Нагаева, Ж.Е. Белая, О.С. Чухачева, Т.С. Зенкова, Г.А. Мельниченко

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Дефицит соматотропного гормона (СТГ-дефицит) взрослых – полиэтиологическое заболевание, характеризующееся изменениями состава тела, липидного и углеводного обменов, минеральной плотности костной ткани и ухудшением качества жизни при неспецифичных клинических проявлениях. Некомпенсированный СТГ-дефицит взрослых сопровождается повышенной заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. В качестве основных методов диагностики используют стимуляционные пробы: с инсулиновой гипогликемией, с глюкагоном, соматотропин-рилизинг гормоном и аргинином. Кроме того, в 2017 г. FDA (Food and Drug Administration, США) одобрило применение мацimoreлина, перорального секретарга СТГ, для диагностики СТГ-дефицита взрослых. Выявлены потенциальные протеомные биомаркеры СТГ-дефицита у детей: аполипопротеин А-IV, CFHR4 (complement factor H-related protein 4) и PBP (platelet basic protein), роль данных белков у взрослых пациентов остается неизученной. Лечение СТГ-дефицита начинают с минимальных дозировок, что позволяет минимизировать побочные эффекты. Согласно опубликованным мета-анализам, заместительная терапия СТГ-дефицита не сопровождается повышением онкологических рисков и рисков рецидива образований гипоталамо-гипофизарной области у взрослых пациентов. Данные по влиянию полиморфизма рецептора СТГ на эффективность лечения остаются противоречивыми. Перспективным направлением в лечении являются разработка и внедрение препаратов СТГ длительного действия, что позволит улучшить приверженность пациентов лечению.

**Ключевые слова:** дефицит гормона роста, гипопитуитаризм, соматотропный гормон, гормон роста, соматропин.

## Current aspects of diagnosis and treatment of adult GH-deficiency

© Alexander S. Lutsenko\*, Elena V. Nagaeva, Zhanna E. Belaya, Olga S. Chukhacheva, Tatiana S. Zenkova, Galina A. Mel'nichenko

© Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Adult growth hormone (GH) deficiency (AGHD) is a condition characterized by alterations in body composition, lipid and carbohydrate metabolism, bone mineral density and poor quality of life; however, clinical presentations of AGHD are mostly non-specific. Untreated AGHD is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. Stimulation tests are used for the diagnosis: insulin tolerance test, glucagon stimulation test, growth-hormone releasing hormone and arginine stimulation test. Moreover, in 2017 FDA approved the use of macimorelin (oral GH secretagogue) for the diagnosis of AGHD. In childhood GH-deficiency, apolipoprotein A-IV, CFHR4 (complement factor H-related protein 4) and PBP (platelet basic protein) were identified as potential biomarkers of the disease, however, this was not investigated in AGHD. GH treatment starts from the minimal dose, which allows minimizing the adverse effects. According to published meta-analyses, AGHD treatment generally does not lead to increased risk of malignancy and recurrence of sellar neoplasms in adult patients. Published data on GH receptor polymorphism associations with treatment efficacy remains controversial. Development of long-acting GH formulations is a current perspective for the increase of treatment compliance.

**Keywords:** growth hormone deficiency dwarfism, hypopituitarism, growth hormone, somatropin.

## Введение

Дети с установленным дефицитом гормона роста получают заместительную терапию рекомбинантным гормоном роста до совершеннолетия и достижения генетически прогнозируемого конечного роста. Несмотря на то, что основной спектр физиологических эффектов соматотропный гормон (СТГ) оказывает на организм в детском возрасте, а в последующем его выработка снижается, СТГ играет важную роль в нормальном функционировании органов и систем взрослого человека. В настоящее время в России разработана система оказания медицинской помощи детям с дефицитом гормона роста [1, 2], однако

отсутствуют клинические рекомендации, посвященные диагностике и заместительной терапии СТГ-дефицита взрослых.

Первые исследования, посвященные лечению СТГ-дефицита у взрослых пациентов с гипопитуитаризмом, были опубликованы в 1989 г. [3, 4]. В Российской Федерации первый опыт применения человеческого гормона роста у взрослых пациентов с СТГ-дефицитом был опубликован в 2004 г. [5]. Клинические проявления заболевания у взрослых пациентов неспецифичны и в случаях приобретенного СТГ-дефицита часто маскируются проявлениями недостаточностей других тропных гормонов гипофиза, что затрудняет диагностику.

Целью данного обзора является обобщение современных данных по диагностике, лечению и системному влиянию заместительной терапии соматропином у взрослых пациентов с СТГ-дефицитом.

## Клинические проявления

Дефицит СТГ у взрослых характеризуется системными изменениями метаболизма при неспецифичных клинических проявлениях [6].

— *Состав тела.* Увеличение массы жировой ткани, преимущественно за счет висцерального жира, уменьшение тощей массы [7–9], снижение объема внеклеточной жидкости и общей концентрации натрия [10].

— *Физическая активность.* Снижение толерантности к физическим нагрузкам, уменьшение мышечной силы на фоне уменьшения количества мышечной ткани [11]. Нарушение терморегуляции [12].

— *Сердечно-сосудистая система, липидный обмен и система свертывания крови.* Увеличение сердечно-сосудистого риска за счет дислипидемии, нарушений углеводного обмена и ускоренного развития атеросклероза. Уменьшение массы миокарда, нарушение проводимости, сократимости и ударного объема, снижение нагнетательной функции и фракции выброса, диастолическая дисфункция [13]. Дислипидемия вследствие повышения концентрации общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов [14]. Повышение активности фибриногена и ингибитора активаторов плазминогена 1-го типа (PAI-1) [15].

— *Углеводный обмен.* Нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность [16].

— *Костная система.* Уменьшение костной массы и минеральной плотности кости (МПК), повышение риска переломов [17–19].

— *Качество жизни и когнитивные функции.* Снижение качества жизни: дезадаптация, сниженная самооценка, тревожность, апатия, депрессия, социальная изоляция [20].

## Диагностика

Диагностика СТГ-дефицита взрослых сложна по ряду причин. Клинические проявления данного заболевания неспецифичны и потому имеют невысокую диагностическую ценность [21]. В физиологических условиях секреция СТГ имеет импульсный характер, на нее влияют возраст, пол и индекс массы тела, в связи с чем определение базальной концентрации СТГ не имеет диагностического значения [22]. Нормальные показатели ИРФ-1 сыворотки крови не исключают диагноз СТГ-дефицита. ИРФ-1, ИРФ-связывающий белок 3 (ИРФСБ-3) имеют ориентировочное значение для диагностики, поскольку показатели у пациентов с СТГ-дефицитом и здоровых людей могут частично совпадать [23].

В настоящее время общепринятым методом диагностики СТГ-дефицита взрослых являются стимуляционные пробы [22, 24], протоколы которых представлены в **табл. 1**.

Зарубежные клинические руководства рекомендуют проводить пробы только тем пациентам, у ко-

Таблица 1. Этиология СТГ-дефицита взрослых [24]

| Врожденные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Приобретенные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Генетические нарушения</b><br>дефекты транскрипционных факторов (PIT-1, PROP-1, LHX3/4, HESX-1, PITX-2)<br>дефекты гена СТГ, рецептора соматолитерина, секреторного СТГ, СТГ, пострецепторные дефекты<br><b>Врожденные структурные аномалии головного мозга</b><br>агенезия мозолистого тела<br>септооптическая дисплазия<br>синдром пустого турецкого седла<br>голопрозэнцефалия<br>энцефалоцеле<br>гидроцефалия<br>арахноидальные кисты<br><b>Дефекты срединной линии лицевого скелета</b><br>единственный центральный резец<br>расщелины губы/неба | <b>Травмы</b><br>перинатальные<br>постнатальные<br><b>Инфекции центральной нервной системы</b><br><b>Опухоли гипоталамо-гипофизарной области</b><br>аденома гипофиза<br>краниофарингиома<br>киста кармана Ратке<br>глиома/астроцитомы<br>герминома<br>метастазы<br>другие<br><b>Инфильтративные/гранулематозные заболевания</b><br>гистиоцитоз Лангерганса<br>саркоидоз<br>туберкулез<br>гипофизит<br>другие<br><b>Облучение головы</b><br><b>Хирургическое вмешательство на гипофизе</b><br><b>Кровоизлияние</b><br>спонтанное<br>синдром Шихана<br><b>Идиопатический</b> |

торых высока вероятность наличия заболевания, а заместительная гормональная терапия соматотропином будет способствовать улучшению метаболических параметров и качества жизни. Проведения провокационных проб не требуется при наличии одного из двух условий:

1. Наличие трех из четырех составляющих:
  - значительный дефицит роста ( $< -3$  SDS);
  - как минимум одна дополнительная тропная недостаточность;
  - низкая концентрация ИФР-1 в крови;
  - врожденный дефект гипоталамо-гипофизарной области по данным МРТ: «триада» (гипоплазия аденогипофиза, эктопия нейрогипофиза, аплазия/гипоплазия ножки гипофиза);или
- оперативное лечение опухоли гипоталамо-гипофизарной области в анамнезе;
- или
- облучение области «голова—шея» в анамнезе.

2. Мутации генов, ассоциированных с развитием гипопитуитаризма: *GH1*, *GHRHR*, *HESX1*, *LHX3*, *PROPI*, *POU1F1* [*PIT1*] и др. [22, 24, 25].

В табл. 2 представлены используемые в мире пороговые значения диагностических проб для диагностики СТГ дефицита у взрослых.

### Проба с инсулиновой гипогликемией

Стимуляция секреции СТГ при гипогликемии была впервые описана в 1963 г. [26]. Данная проба считается «золотым стандартом» в диагностике СТГ-дефицита взрослых [22, 24], однако у нее имеется ряд недостатков. Требуется тщательное медицинское наблюдение для мониторинга потенциальных нежелательных явлений (судорожных приступов или потери сознания вследствие гипогликемии). Кроме того, в связи с наличием инсулинорезистентности у пациентов с ожирением, у данной категории может потребоваться использование более высоких доз инсулина (0,15–0,20 ЕД/кг массы тела), что увеличивает риск отсроченной гипогликемии [27]. Проба с инсулиновой гипогликемией противопоказана пожилым пациентам, лицам с высоким сердечно-сосудистым риском и эпилепсией. И хотя чувствительность пробы высока, отмечаются ограничения в ее воспроизводимости. Кроме того, вариабельность пиков секреции СТГ отмечалась у здоровых добровольцев в зависимости от времени проведения и в разные фазы менструального цикла [22].

В настоящее время в качестве диагностического значения стимулированной секреции СТГ при гипогликемии используется диапазон 3,0–5,0 нг/мл [22, 24].

Согласно зарубежным рекомендациям, при противопоказаниях к пробе с инсулиновой гипогликемией возможно проведение комбинированной пробы со стимуляцией соматолиберином и аргинином,

однако, применение аргинина для диагностики СТГ-дефицита в РФ не зарегистрировано.

### Проба с соматолиберином и аргинином

Проба с соматолиберином и аргинином, как и проба с инсулиновой гипогликемией, считается достаточно чувствительной и специфичной для диагностики СТГ-дефицита [28, 29], однако в настоящее время на фармацевтическом рынке отсутствует препарат соматолиберина.

Точность данной пробы определяется совместным применением двух стимулирующих веществ: соматолиберин стимулирует синтез и высвобождение СТГ гипофизом [30], а аргинин усиливает этот эффект путем подавления высвобождения соматостатина [31]. Концентрация СТГ на фоне стимуляции не зависит от пола и возраста, однако, результат зависит от ИМТ, в связи с чем используются три пороговых значения (табл. 3). В связи с тем, что в ходе данной пробы стимулируется и гипофиз, и гипоталамус, при гипоталамическом генезе заболевания (например, после лучевой терапии) возможны ложноположительные результаты [32].

### Проба с глюкагоном

В связи с тем, что основная альтернативная проба для диагностики недоступна, активно изучается возможность применения пробы с глюкагоном при противопоказаниях к пробе с инсулиновой гипогликемией.

Глюкагон — сильный стимулятор секреции СТГ, однако, механизм стимуляции остается неясным. Стимулирующий эффект более выражен при внутримышечном или подкожном введении по сравнению с внутривенным [33].

Достоинства пробы с глюкагоном — воспроизводимость и безопасность, на ее результаты не влияет пол и гипоталамический генез СТГ-дефицита. Недостатки — длительность пробы (3–4 ч) и необходимость внутримышечного введения глюкагона. Побочные эффекты пробы более выражены у пожилых пациентов: гипотония, гипогликемия и приступы эпилепсии [34]. Кроме того, имеется риск отсроченных гипогликемий, в связи с чем данная проба не вошла в рутинную клиническую практику.

В двух исследованиях сравнивались диагностические возможности пробы с глюкагоном и пробы с инсулиновой гипогликемией, группы пациентов и контроль были сопоставлены по полу и возрасту [35, 36]. В исследовании J. Gómez и соавт. группы пациентов были также сопоставлены по ИМТ, в данном исследовании выявлена обратная корреляция возраста и ИМТ с пиковыми концентрациями СТГ у здоровых добровольцев.

Изначально пороговым значением концентрации СТГ принималось 3,0 нг/мл. В дальнейших исследованиях выявлено, что использование такого зна-

**Таблица 2. Стимуляционные пробы для диагностики СТГ-дефицита взрослых**

| Проба                    | Протокол                                                                                                                                                                             | Интерпретация результатов                                                                                                                                                                                        | Примечания                                                                                                                                                                                                                     | Диагностическая ценность                                                                              |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Инсулиновая гипогликемия | Инсулин внутривенно 0,05–0,15 ЕД/кг.<br>Зарегистрировать нейрогликопептические симптомы.<br>Забор крови: натощак, через 20, 30, 40 и 60 мин после достижения гипогликемии            | СТГ <3–5 нг/мл на каждой точке после достижения гипогликемии.                                                                                                                                                    | Для получения достоверных результатов необходимо достижение гипогликемии.<br>В ходе пробы необходимо тщательное наблюдение.<br>Низкая воспроизводимость пробы                                                                  | ППЗ 93%, чувствительность 96%, специфичность 92%                                                      |
| Соматолиберин и аргинин  | Внутривенное введение соматолиберина 1 нг/кг (не более 100 нг), затем – в/в инфузия аргинина 0,5 г/кг (не более 30 г) в течение 30 мин.<br>Забор крови: –30, 0, 30, 60, 90 и 120 мин | Пороговые значения СТГ в зависимости от ИМТ:<br>– <25 кг/м <sup>2</sup> , ≤11 нг/мл в каждой точке,<br>– 25–30 кг/м <sup>2</sup> , ≤8 нг/мл в каждой точке,<br>– ≥30 кг/м <sup>2</sup> , ≤4 нг/мл в каждой точке | Высокая точность и хорошая переносимость.<br>В случае гипоталамического СТГ-дефицита возможны ложноотрицательные результаты.<br>В настоящее время соматолиберин недоступен в РФ.                                               | ППЗ 92%, чувствительность 95%, специфичность 91%                                                      |
| Глюкагон                 | 1 мг (1,5 мг, если вес более 90 кг) внутримышечно.<br>Забор крови: каждые 30 мин в течение 4 ч                                                                                       | СТГ ≤3,0 нг/мл в каждой точке                                                                                                                                                                                    | Неоднозначные данные о диагностической ценности у пациентов с повышенным ИМТ и нарушениями углеводного обмена.<br>Для достижения оптимальной специфичности необходимы более низкие пороговые значения СТГ в зависимости от ИМТ | Чувствительность и специфичность достигают 100% у пациентов с нормальным ИМТ                          |
| Мациморелин              | 0,5 мг/кг внутрь.<br>Забор крови: через 30, 45, 60, 90 мин после приема                                                                                                              | СТГ <2,8 нг/мл в каждой точке                                                                                                                                                                                    | Безопасность и эффективность при морбидном ожирении не исследованы                                                                                                                                                             | Согласованность с пробой с инсулиновой гипогликемией: положительная 74%, отрицательная 94%, общая 84% |

**Таблица 3. Отрезные точки для диагностических проб по данным опубликованных клинических рекомендаций**

|                                   | Общество исследований гормона роста (2007) | Европейское эндокринологическое общество (2011) | Американская ассоциация клинических эндокринологов/Американский колледж эндокринологии (2016) |
|-----------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Проба с инсулиновой гипогликемией | >3,0                                       | >3,0; >5,0                                      | >3,0; >5,0                                                                                    |
| Проба с глюкагоном                | >3,0                                       | ≥3,0                                            | >1,0                                                                                          |
|                                   | Проба с соматолиберином и аргинином        |                                                 |                                                                                               |
| <25 кг/м <sup>2</sup>             | 11,0                                       | 11,0                                            | 11,0                                                                                          |
| 25–30 кг/м <sup>2</sup>           | 8,0                                        | 8,0                                             | 8,0                                                                                           |
| ≥30 кг/м <sup>2</sup>             | 4,0                                        | 4,0                                             | 4,0                                                                                           |

чения приводит к гипердиагностике СТГ-дефицита [37]. Принимая это во внимание, рекомендации Американской ассоциации эндокринологов предлагают использовать пороговое значение 1,0 нг/мл для пациентов с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>. Авторы также отмечают, что для уточнения диагностической точности сниженного порогового значения необходимо проведение больших проспективных исследований среди пациентов с различным ИМТ и нарушениями углеводного обмена [22].

### Секретагоги гормона роста

К данному классу относятся молекулы, проявляющие сильный дозозависимый и специфичный стимуляционный эффект на соматотрофы [38]. Они связываются с рецептором СТГ секретагога-1a (growth hormone secretagogue receptor 1a, GHS-R1a) в гипоталамусе и гипофизе. Естественным лигандом данного рецептора является грелин [39]. Другие агонисты его рецептора являются аналогами грелина: GHRP-2 (GH-releasing peptide-2, СТГ-рилизинг пептид-2),



GHRP-6, гексарелин, все данные вещества вводятся парентерально. Также существуют аналоги грелина для перорального введения.

Достоинство секретогогов СТГ — возможность перорального приема [40]. Они устойчивы к протеолиту, так как многие представители являются небелковыми молекулами либо содержат D-изомеры аминокислот [41]. Недостаток — возможность получения ложноположительных результатов при гипоталамическом генезе СТГ-дефицита [42].

Проводились исследования, оценивающие диагностическую ценность проб с GHRP-6, GHRP-2 и комбинаций соматолитерина с гексарелином, пиридостигмином, аципимоксом, GHRP-6 в сравнении с пробой с инсулиновой гипогликемией [43–48].

В исследованиях теста с соматолитерином и GHRP-6 для диагностики СТГ-дефицита взрослых отмечена хорошая переносимость пробы (единственный побочный эффект — «приливы»), высокая чувствительность и воспроизводимость. GHRP-6 назначается внутривенно, пик ответа СТГ развивается на 15–30-й минуте — значительно раньше, чем при использовании других фармакологических стимуляторов. Пороговое значение для нормального ответа 20 нг/мл, для СТГ-дефицита 10 нг/мл [49, 50]. На результаты данного теста не влияют возраст, пол или избыточная масса тела, за исключением случаев, когда ИМТ превышает 35 кг/м<sup>2</sup>, — пороговое значение снижается до 5 нг/мл [51].

Пробу с GHRP-2 с 2006 г. используют в Японии, так как она безопасна и удобна, в качестве порогового значения используется концентрация СТГ 9 нг/мл. Пиковой концентрации СТГ после стимуляции достигает на 60-й минуте [52].

В исследовании, где в качестве стимулирующего агента использовался ацетилированный грелин, наиболее диагностически значимыми значениями концентрации СТГ для диагностики были 7,3 нг/мл при нормальной массе тела, 2,9 нг/мл при избыточной массе тела и 0,6 нг/мл при ожирении, диагностическая точность составила 89,3, 94,1 и 62,5% соответственно. Авторы делают вывод, что ожирение значительно снижает ответ СТГ на стимуляцию грелином, однако данная проба является надежным инструментом в диагностике у пациентов с нормальной и избыточной массой тела [53].

В настоящее время применение вышеуказанных методов в Российской Федерации невозможно, так как на рынке отсутствуют препараты соматолитерина и секретогогов СТГ.

### Пероральный секретогог СТГ

В 2017 г. Food and Drugs Administration (FDA) одобрило применение мациморелина для диагностики СТГ-дефицита у взрослых [54].

Мациморелин — агонист GHS-R1a с высокой стабильностью, которая позволяет назначать его пе-

рорально. В исследовании I фазы у 36 здоровых добровольцев при пероральном приеме мациморелина отмечалось быстрое дозозависимое повышение концентрации препарата в плазме, пик концентрации достигался на 50–75-й минуте после приема. Дозозависимая стимуляция секреции СТГ соотносилась по времени с максимальной концентрацией препарата в плазме, повышение концентрации СТГ длилось около 120 мин после перорального приема или интратруденального введения. Препарат хорошо переносился, нежелательных явлений не выявлено [55].

В многоцентровом открытом исследовании сравнивали диагностическую ценность и безопасность мациморелина в сравнении с пробой соматолитерин + аргинин, среди взрослых пациентов с СТГ-дефицитом и здоровых добровольцев. Согласно ROC-анализу, оптимальная пороговая концентрация СТГ составила 2,7 нг/мл: чувствительность 82%, специфичность 92%, доля ошибок в распознавании 13%. Среди пациентов, которым назначали оба диагностических теста, диагностическая ценность методов была сопоставима. Пиковые концентрации СТГ обратно коррелировали с ИМТ в контрольной группе. При единственном заборе крови через 45 мин после приема мациморелина, при использовании пороговых значений, согласно ИМТ (6,8 нг/мл при ИМТ <30 кг/м<sup>2</sup>, 2,7 нг/мл при ИМТ ≥30 кг/м<sup>2</sup>) чувствительность пробы составила 90%, специфичность — 85%, доля ошибок в распознавании — 12,2% [56].

В 2018 г. опубликованы результаты многоцентрового, открытого, рандомизированного, двойного перекрестного исследования, целью которого было установить эффективность и безопасность применения однократного приема мациморелина в дозе 0,5 мг/кг для диагностики СТГ-дефицита взрослых, по сравнению с пробой с инсулиновой гипогликемией. Пациенты были поделены на три группы согласно вероятности наличия заболевания: высокой ( $n=38$ ), средней ( $n=37$ ) и низкой ( $n=39$ ), также подобрана группа здоровых добровольцев ( $n=25$ ). При использовании в качестве «точки отсечения» значения концентрации СТГ 2,8 нг/мл для мациморелина и 5,1 нг/мл для пробы с инсулиновой гипогликемией, отрицательная согласованность составила 95,38% (95% ДИ 87–99%), положительная согласованность — 74,32% (95% ДИ 63–84%), чувствительность 87%, специфичность 96%. Воспроизводимость пробы с мациморелином составила 97% ( $n=33$ ). В ходе вторичного анализа выявлено, что использование отрезной точки 5,1 нг/мл позволяет достигнуть отрицательной согласованности 94% (95% ДИ 85–98%), положительной согласованности 82% (95% ДИ 72–90%), чувствительности 92% и специфичности 96% [57].

В настоящее время не опубликовано результатов по безопасности и диагностической ценности данного теста у пациентов с морбидным ожирением. К наиболее частым побочным эффектам относятся иска-

жение вкуса, головокружение, головная боль, утомляемость и нарушения работы желудочно-кишечного тракта (тошнота, голод и диарея). Следует избегать назначения совместно с препаратами, удлиняющими интервал QT, так как это может привести к развитию желудочковой тахикардии. СУР3А4 — основной фермент, метаболизирующий мацimoreлин, поэтому при применении совместно с препаратами, активирующими его, возможно получение ложноположительных результатов [54].

### Стандартизация наборов для определения СТГ

Результаты стимулирующих проб трактуются согласно пороговым значениям концентраций, в связи с чем точность лабораторного определения СТГ крайне важна. Циркулирующий СТГ представлен различными изоформами и изомерами: в наибольшей доле присутствует вариант массой 22 кДа, также присутствуют молекулы меньшей массы. Моноклональные антитела способны специфично связываться с изоформами массой 22 кДа, но будут пропускать другие изоформы. Молекулы сходного с СТГ строения (плацентарный СТГ, пролактин), а также СТГ-связывающий белок (с которым связано около 50% циркулирующего СТГ) могут вступать в перекрестные реакции и влиять на точность измерения. Также существуют различия и несогласованность в калибровках, что ограничивает возможности сравнения пороговых значений в разных исследованиях. Кроме того, лаборатории могут использовать разные единицы измерения концентрации либо активности СТГ [58].

Для борьбы с данными ограничениями в настоящее время предложен единый калибровочный стандарт для СТГ — 98/574. Все производители наборов должны уточнять определяемые изоформы, специфичность используемых антител и наличие перекрестных реакций с СТГ-связывающим белком [59].

### Протеомные биомаркеры СТГ-дефицита

На момент подачи статьи публикации по протеомным биомаркерам СТГ-дефицита взрослых отсутствовали. В 2018 г. опубликованы результаты исследования, в котором методом протеомного анализа нового поколения SWATH-MS исследовались циркулирующие белки у детей с СТГ-дефицитом в сравнении со здоровыми добровольцами. Обнаружено три белка, которые могут являться биомаркерами для неинвазивной диагностики СТГ-дефицита у детей: аполипопротеин А-IV, CFHR4 (complement factor H-related protein 4) и PBP (platelet basic protein) [60]. Вопрос исследования данных белков при СТГ-дефиците у взрослых остается открытым.

### Полиморфизмы рецептора гормона роста

У человека ген рецептора гормона роста (г-СТГ) расположен на 5-й хромосоме. Ген состоит из девяти экзонов, кодирующих рецептор, и нескольких до-

полнительных экзонов в 5' нетранслируемой области. Известны две основные изоформы г-СТГ, отличающиеся наличием (fl-GHR, full-length), либо отсутствием экзона 3 (d3-GHR, exon 3-deficient). Отсутствие экзона 3 приводит к потере 22 аминокислот во внеклеточном домене рецептора [61]. В настоящее время считается, что связывающая способность обеих изоформ одинакова. Изоформа d3 доминирует над fl, около 50% европейцев гетеро- или гомозиготны по d3 [62]. Носительство d3 ассоциировано с высоким ростом, более высокой чувствительностью к СТГ и является фактором долгожительства у мужчин [63].

У пациентов с генотипом fl/fl отмечался более выраженный ответ на введение соматропина после лечения в течение 1 нед, по сравнению с пациентами с аллелями d3 [64]. В другом исследовании с длительностью лечения 12 мес, повышение ИРФ-1 в ответ на терапию было достоверно большим в группе d3/d3. Различий по концентрации ИРФ-1 между группами fl/d3 и fl/fl не выявлено [65]. По данным S. Meyer и соавт., не выявлено достоверных различий концентрации ИРФ-1 на фоне терапии между носителями одного или двух аллелей d3 и генотипа fl/fl [66]. У взрослых пациентов с СТГ-дефицитом с аллелями d3 снижен риск переломов позвонков независимо от получения заместительной терапии СТГ [67].

Также опубликованы исследования, в которых между генотипами не обнаруживалось различий по клиническим проявлениям и нежелательным явлениям, качеству жизни, концентрациям ИРФ-1, составу тела и жировой массе [68–71].

Проведено два исследования, в которых оценивали влияние полиморфизмов г-СТГ на различные показатели на фоне заместительной терапии СТГ спустя 1 год и после 5 лет лечения. В исследовании Van der A. Klaauw и соавт. после первого года лечения в группе носителей d3 отмечалось более выраженное повышение ИРФ-1 при одинаковых средних дозах соматотропина в группах. Среди носителей d3 общий холестерин снижался менее выраженно, а концентрация холестерина ЛПВП достигала более высоких значений по сравнению с fl/fl. Однако, через 5 лет данных различий между группами обнаружено не было [72]. По данным C. Giavoli и соавт., лечение соматропином нормализует концентрацию ИРФ-1 и снижает процентную долю жировой массы после 1 года и после 5 лет лечения, независимо от присутствия аллеля d3. После одного года лечения в группах носителей d3 отмечалось повышение концентрации холестерина ЛПВП, после пяти лет — снижение концентрации общего холестерина и холестерина ЛПНП. При исходно одинаковой распространенности нарушений углеводного обмена через 5 лет после лечения в группе fl/fl она снизилась, а в группах носителей d3 двукратно увеличилась [73].

В настоящее время данные по влиянию полиморфизма г-СТГ на клиническую картину СТГ-дефицита взрослых малочисленны, а имеющиеся публикации по взаимоотношениям носительства аллели d3 и ответа на заместительную терапию противоречивы.

## Лечение

### Определение показаний к заместительной терапии

Целесообразность заместительной терапии СТГ-дефицита взрослых определяется предполагаемой пользой для каждого конкретного пациента. С наибольшей вероятностью пользу от лечения будут получать пациенты с выраженным СТГ-дефицитом, подтвержденным с помощью стимуляционных проб и низкой сывороточной концентрацией ИРФ-1. Клиническими проявлениями, указывающими на необходимость лечения, являются остеопения, повышенный сердечно-сосудистый риск, а также сниженное качество жизни, которое необходимо подтвердить валидизированными опросниками для данного заболевания [74].

Важной категорией являются пациенты, достигшие целевого роста на фоне заместительной терапии и переходящие под наблюдение взрослого эндокринолога. У таких пациентов полное созревание костной и мышечной систем может продолжаться в течение последующих 10 лет [75–77]. На фоне отмены соматотропина после достижения целевого роста отмечалось ухудшение показателей липидного обмена, состава тела и качества жизни [76, 78, 79]. После достижения конечного роста необходимо проводить редиагностику СТГ-дефицита, через 1–3 мес после перерыва в лечении соматотропином (табл. 4).

Негативные клинические проявления СТГ-дефицита и положительное действие заместительной терапии соматотропином распространяется и на пациентов старше 65 лет [80]. Несмотря на известный факт снижения секреции СТГ с возрастом, диагностические пробы позволяют разграничить физиологическое снижение от патологического, обусловленного СТГ-дефицитом [81]. Таким образом, к пожилым пациентам применяются те же критерии, что и к дру-

гим возрастным категориям. Однако, для таких пациентов необходимо выбирать более низкую стартовую дозировку, о чем подробнее будет написано ниже.

### Начало лечения и подбор дозировок

Лечение СТГ-дефицита у взрослых рекомендуется начинать с низких доз (0,2–0,4 мг/сут подкожно), это позволяет снизить вероятность развития побочных эффектов [82]. Титровать дозу рекомендуется с интервалом 6–8 нед, в зависимости от клинического ответа и концентрации ИРФ-1, которую рекомендуется поддерживать в верхней половине референсного диапазона. У пациентов моложе 30 лет рекомендуется выбирать большую стартовую дозу (0,4–0,5 мг/сут), а у пожилых (старше 60 лет) — меньшую (0,1–0,2 мг/сут), чтобы минимизировать риск развития побочных эффектов, поскольку с возрастом отмечается физиологическое снижение потребности в соматотропине. Женщинам, получающим заместительную терапию пероральными эстроген-содержащими препаратами, требуется большая доза соматотропина, поскольку пероральные препараты ингибируют синтез и секрецию ИРФ-1 печенью [83]. При применении трансдермальных форм эстрогенов коррекции доз соматотропина, как правило, не требуется.

После подбора стабильной дозировки анализ крови на ИРФ-1 и оценку на предмет побочных эффектов рекомендуется проводить каждые 6 мес, анализ липидного профиля и глюкозы плазмы натощак — каждые 12 мес или сразу после повышения дозы соматотропина. Физикальное обследование с измерением АД, веса, окружности талии и ИМТ рекомендуется проводить ежегодно и на каждом визите. Если по данным впервые проведенной рентгеновской денситометрии выявлено снижение МПК, повторное исследование проводится 1 раз в 2 года. Также для оценки качества жизни рекомендуется ежегодное заполнение соответствующих опросников.

Максимальная длительность лечения в настоящее время не определена. Однако в случае, если эффекта от лечения нет в течение 1 года, необходимо решить вопрос об отмене соматотропина [24].

**Таблица 4. Ре-диагностика СТГ-дефицита после достижения конечного роста**

| Нуждаются в ре-диагностике                                                                                                    | Не нуждаются в ре-диагностике                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Изолированный СТГ-дефицит при наличии нормального уровня ИФР-1 (на фоне отмены соматотропина)                                 | Две тропных недостаточности и более, помимо СТГ-дефицита                                                                                                                                      |
| Помимо СТГ-дефицита, имеется одна тропная недостаточность при наличии нормального уровня ИФР-1 (на фоне отмены соматотропина) | Приобретенные гипоталамо-гипофизарные повреждения вследствие операций на гипофизе и облучение гипоталамо-гипофизарной области (при условии низкого уровня ИФР-1 на фоне отмены соматотропина) |
| При наличии дополнительной тропной недостаточности необходима ее компенсация перед проведением стимуляционных проб            | «Триада» на МРТ: гипоплазия аденогипофиза, эктопия нейрогипофиза, аплазия/гипоплазия ножки гипофиза                                                                                           |
| Отсутствие молекулярно-генетического подтверждения диагноза                                                                   | Дефекты генов системы СТГ-ИФР-1 ( <i>GHI, GHRHR, HESX1, LHX3, PROPI, POU1F1 [PIT1]</i> и др.)                                                                                                 |



## Побочные эффекты

Основные побочные эффекты заместительной терапии обусловлены изменением имеющихся при СТГ-дефиците нарушений водно-электролитного обмена либо задержкой жидкости при передозировке препарата: артралгии, скованность суставов, миалгии, парестезии и периферические отеки. Такие побочные эффекты быстро регрессируют при снижении дозы соматотропина. Поскольку ранее начальная доза подбиралась по массе тела, побочные эффекты встречались чаще, чем при титрации дозы начиная с минимальной.

К очень редким побочным эффектам относятся доброкачественная внутричерепная гипертензия (ДВГ) и макулярный отек. Распространенность ДВГ в популяции детей, получающих терапию соматотропином, приблизительно в 100 раз больше, чем в здоровой популяции [84]. В литературе есть только одно описание ДВГ как побочного эффекта заместительной терапии СТГ-дефицита у взрослого пациента [85]. Описано 2 случая макулярного отека у пациентов без сахарного диабета: у девочки 11 лет, получавшей терапию соматотропином по поводу синдрома Шерешевского–Тернера, и у взрослого пациента 31 года с травматическим повреждением гипоталамо-гипофизарной области. В обоих случаях побочный эффект развился на фоне увеличения дозы соматотропина [86].

## Влияние на заместительную терапию других недостаточностей

СТГ ингибирует 11-β-гидроксистероиддегидрогеназу 1-го типа и способствует большему синтезу кортизона и снижению синтеза кортизола. Необходимо внимательное наблюдение за пациентами с надпочечниковой недостаточностью (НН) при начале лечения соматотропином, поскольку возможно развитие клинической картины НН и повышение риска декомпенсации даже при легких инфекционных заболеваниях [87]. Кроме того, у пациентов с субклиническим гипокортицизмом после начала терапии соматотропином возможна манифестация клинических проявлений НН.

При назначении соматотропина пациентам без вторичного гипотиреоза наблюдается снижение концентрации тироксина сыворотки (Т4), однако концентрация трийодтиронина (Т3) остается стабильной. Пациентам на заместительной терапии Т4 часто требуется увеличение доз. Предполагается, что СТГ может увеличивать периферическую конверсию Т4 в Т3 и при этом подавлять высвобождение ТТГ в гипофизе, однако точный механизм неизвестен [88, 89].

Чувствительность к СТГ снижена у пациентов, получающих пероральные эстрогенсодержащие препараты. Данное явление объясняется феноменом первого прохождения через печень и ингибированием продукции ИРФ-1. На фоне применения трансдер-

мальных форм эстрогенов этот эффект практически отсутствует [90, 91].

Тестостерон стимулирует секрецию СТГ и усиливает его стимулирующее влияние на выработку ИРФ-1. Дигидроэпиандростерон (ДГЭА) потенцирует выработку ИРФ-1 — пациентки на терапии ДГЭА достигают целевых показателей ИРФ-1 на меньших дозах соматотропина. Механизм такого эффекта неизвестен. Поскольку ДГЭА метаболизируется до тестостерона, существует предположение, что именно увеличение концентрации сывороточного тестостерона объясняет этот эффект [92].

## Онкологический риск

Согласно эпидемиологическим исследованиям, возможно, существует взаимосвязь между высоконормальной концентрацией СТГ и ИРФ-1 в крови и распространенностью онкологических заболеваний [93]. При акромегалии риск развития некоторых онкологических заболеваний выше, чем в общей популяции [94].

В настоящее время нет данных об увеличении частоты рецидивов вне- и внутричерепных новообразований у взрослых пациентов, получающих соматотропин по поводу СТГ-дефицита. При этом лечение соматотропином противопоказано при наличии активного онкологического заболевания [24]. В 2017 г. опубликовано исследование D. Olsson и соавт., в которое включены 426 пациентов с гормонально-неактивными аденомами: 207 получали соматотропин (медиана длительности лечения 12,2 г.), 219 не получали лечения соматотропином (медиана наблюдения 8,2 г.). Среди пациентов, получавших заместительную терапию, отмечено снижение общей смертности и не выявлено повышения частоты смертности от онкологических заболеваний [95].

По данным метаанализа, в котором проанализированы данные семи проспективных и двух ретроспективных исследований ( $n=11\ 191$ ). Заместительная терапия соматотропином связана со снижением онкологических рисков при СТГ-дефиците взрослых (относительный риск 0,69; 95% ДИ 0,59–0,82). Снижение риска сохранялось при дополнительных анализах по подгруппам, с исключением ретроспективных исследований, с количеством наблюдений менее 100, исследований среди пациентов с краниофарингиомами и исследований с длительностью наблюдения менее 3 лет [96].

Таким образом, согласно существующим данным, польза от заместительной терапии соматотропином у взрослых превышает теоретический риск новообразований. Скрининг на предмет новообразований у пациентов, получающих заместительную терапию соматотропином, не отличается от общей популяции. При этом стоит пристальнее наблюдать пациентов зрелого возраста, пациентов с онкологическим анамнезом и семейной предрасположенностью, а также группу с



доказанным повышением онкологического риска — пациентов после лучевой терапии [97].

### Качество жизни

Качество жизни взрослых пациентов с СТГ-дефицитом оценивается с помощью соответствующих опросников: QoL-AGHDA [98] и PGWB [99].

В 2012 г. опубликован метаанализ А. Hazem и соавт., в который включались данные рандомизированных плацебо-контролируемых исследований — всего 54 исследования ( $n=3400$ ). Из отобранных исследований качество жизни оценивалось в 16, однако авторы не смогли провести метаанализ по причине гетерогенности данных и недостатка количественных данных. В 11 исследованиях отмечалось достоверное улучшение качества жизни согласно как минимум одному методу оценки [100].

### Смертность

В исследовании по данным Голландского государственного регистра по лечению гормоном роста сравнили 2229 пациентов, получающих лечение соматотропином, с первой контрольной группой из 109 пациентов с СТГ-дефицитом, не получающих лечения, и второй контрольной группой из 356 пациентов после отмены соматотропина. Стандартизованный показатель смертности в группе лечения составил 1,27 (1,04–1,56) по отношению к общей популяции. После исключения из анализа пациентов с акромегалией и болезнью Иценко—Кушинга показатель составил 1,29 (1,05–1,59), после исключения пациентов высокого риска (краниофарингиомы или другие образования гипоталамо-гипофизарной области) — 1,00 (0,79–1,26). Также выявлено достоверное повышение стандартизованного показателя смертности среди женщин в группе лечения — 2,52 (1,57–4,06), и оно наблюдалось даже после исключения пациентов высокого риска. Авторы отмечают, что это может быть связано с длительным течением некомпенсированного СТГ-дефицита, негативно повлиявшего на сердечно-сосудистый риск, однако данное предположение требует дальнейшего изучения [101].

В исследовании R. Gaillard и соавт. среди 13 983 пациентов с СТГ дефицитом, получающих соматотропин (средний период наблюдения 4,9 года), отмечено повышение общей смертности на 13% в сравнении с общей популяцией (стандартизованный показатель смертности 1,13 (1,04–1,24)), при этом показатели смертности от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний не отличались [102]. По результатам метаанализа J. Rappachan и соавт., стандартизованный показатель смертности составил 2,40 [95% ДИ 1,46–3,34] у пациентов с СТГ дефицитом без лечения и 1,15 [95% ДИ 1,05–1,24] у пациентов, получающих соматотропин [103]. К. Stochholm и G. Johansson также продемонстрировали более низкую смертность среди получающих соматотропин паци-

ентов по сравнению с пациентами без лечения: отношение рисков по смертности от всех причин 0,34 (95% ДИ 0,15–0,77) [104].

### Метаболические эффекты заместительной терапии

Поскольку СТГ является одним из значимых регуляторов метаболизма и энергетического гомеостаза [105], лечение СТГ-дефицита у взрослых пациентов оказывает влияние на состав тела, липидный, углеводный и костно-минеральный обмены, что подтверждается данными метаанализов.

**Состав тела.** В мета-анализ А. Hazem и соавт. были включены 54 РКИ ( $n\sim 3400$ ). Лечение соматотропином достоверно снижает массу тела (–2,31 кг, 95% ДИ –2,66– –1,96) и жировую массу (–2,56 кг, 95% ДИ –2,97– –1,3) и увеличивает тощую массу тела (1,38 кг, 95% ДИ 1,10–1,65). При этом достоверного влияния на минеральную плотность кости (МПК) выявлено не было, что может быть обусловлено малым количеством наблюдений [100].

В метаанализ С. Newman и соавт., целью которого было сравнить эффективность низких и более высоких доз соматотропина в отношении влияния на состав тела и липидный обмен, включены результаты 22 РКИ ( $n=1153$ ). Тощая масса тела достоверно увеличивалась в группах лечения по сравнению с плацебо, а жировая масса снижалась. Изменения тощей массы тела и жировой массы демонстрировали дозозависимый эффект — лечение более высокими дозами было эффективнее [106].

**Сердечно-сосудистая система и липидный обмен.** По данным метаанализа Р. Maisson и Р. Chanson, в который были включены 16 исследований, компенсация СТГ-дефицита способствует увеличению массы левого желудочка, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, увеличению диаметра левого желудочка в диастолу и ударного объема [107]. Известно, что толщина комплекса интима—медиа сонных артерий — предиктор прогрессирования ишемической болезни сердца [108]. Было показано, что лечение СТГ-дефицита приводит к снижению этого показателя [109]. В проведенных исследованиях продемонстрировано снижение общего холестерина сыворотки, практически полностью за счет снижения концентрации холестерина ЛПНП. Эффект более выражен у пациентов с исходно большими показателями общего холестерина, при этом степень снижения не зависит от факторов, связанных с ожирением. Согласно результатам метаанализа, проведенного Р. Maisson и соавт., лечение СТГ-дефицита приводило к достоверному снижению холестерина ЛПНП, общего холестерина, жировой массы, диастолического давления и увеличению тощей массы тела, концентраций глюкозы плазмы натощак и инсулина сыворотки [110]. В вышеупомянутом мета-анализе С. Newman и соавт. отмечено сни-

жение общего холестерина и холестерина ЛПНП в группах лечения по сравнению с плацебо, но дозозависимого эффекта не выявлено [106]. Метаанализ V. Giagulli и соавт. также обнаружил достоверное снижение концентрации холестерина ЛПНП, однако не выявил достоверного действия на артериальное давление и снижение сердечно-сосудистого риска как при краткосрочной, так и при долгосрочной терапии соматотропином [111]. Среди пациентов, у которых на фоне лечения снижался холестерин ЛПНП, отмечено повышение концентрации сывороточного липопротеина (а), при этом данные остаются противоречивыми из-за различий в наборах по определению липопротеина (а). Влияние этого явления на сердечно-сосудистый риск также неясно [112].

**Углеводный обмен.** В раздел метаанализа P. Maison и соавт., в котором анализировались показатели глюкозы и на фоне лечения, были включены данные 13 исследований ( $n=511$ ): отмечено достоверное влияние заместительной терапии на тощачовые показатели глюкозы —  $[+0,43 (0,26; 0,60)]$ . Показатели оставались в пределах референсных значений как в группе лечения  $[5,1 \text{ ммоль/л } (\pm 0,5)]$ , так и в группе плацебо  $[4,8 \text{ ммоль/л } (\pm 0,4)]$ . Концентрацию инсулина оценивали в 11 исследованиях ( $n=378$ ): отмечено влияние заместительной терапии соматотропином на тощачовые показатели концентрации инсулина  $[+0,42 (0,23; 0,61)]$ . Средневзвешенное различие концентрации инсулина плазмы между группами лечения и плацебо составило  $8,7 \text{ пмоль/л } (7,0)$ . Авторы заключают, что для надежных выводов по влиянию заместительной терапии соматотропином на инсулинорезистентность необходимы исследования с прямым измерением чувствительности к инсулину [110].

В систематическом обзоре K. Stochholm и G. Johansson, опубликованном в 2015 г., оценены результаты 27 исследований — РКИ и открытых. Авторы отмечают, что данные по нарушениям углеводного обмена противоречивы: одни исследования отмечают повышенную встречаемость сахарного диабета (СД) на фоне лечения, по данным других — различий с популяционными данными нет. При этом исследования согласованно заключают, что риск развития СД на фоне заместительной терапии зависит от классических факторов риска, таких как ИМТ и возраст. Авторы обзора делают вывод, что встречаемость СД среди пациентов на заместительной терапии соматотропином не повышена и зависит, скорее, от классических факторов риска СД [104].

В метаанализе V. Giagulli и соавт. отмечена дискордантность показателей гликемии, однако достоверного изменения показателей гликемии не выявлено. В тех случаях, когда отмечалось повышение гликемии, показатели всегда находились в пределах референсных значений и не достигали диагностических значений в ходе орального теста на толерантность к глюкозе. Среди 10 исследований, в кото-

рых измерялся гликированный гемоглобин, только в 2 отмечалось его повышение, но и в данных исследованиях показатель никогда не превышал нормальных значений [111].

**Костное ремоделирование и минеральная плотность кости.** Лечение СТГ-дефицита у взрослых в третьей декаде жизни приводит к увеличению минеральной плотности костей (МПК) и способствует достижению пика костной массы [113]. При продолжении или возобновлении терапии соматотропином в течение 2 лет после закрытия зон роста у пациентов с СТГ-дефицитом, дебютировавшим в детстве, отмечается достоверное повышение МПК по сравнению с контрольной группой без лечения [76].

Прибавка МПК на фоне лечения наблюдается через 18–24 мес после начала лечения, составляет около 4–10%, более заметное увеличение отмечается в позвонках [114]. В проспективном исследовании с 18 пациентами с СТГ-дефицитом, получавшими лечение соматотропином в течение 7 лет, отмечено повышение МПК и сохранение показателей на фоне длительной терапии; однако, достоверного положительного влияния на микроархитектонику кости не выявлено [115]. В когорте из 230 взрослых пациентов с СТГ-дефицитом, получавших терапию соматотропином, которых наблюдали в течение 15 лет, отмечено устойчивое повышение МПК в позвонках, более заметное среди мужчин, и стабилизация МПК в шейке бедра. В данном исследовании авторы сделали вывод, что частота переломов на фоне длительной терапии соматотропином не увеличивается [116]. Согласно метаанализу P. Хуе и соавт., в который вошло 20 исследований, существует достоверная взаимосвязь между лечением СТГ-дефицита и увеличением МПК в позвонках, шейке бедра и по данным total-body денситометрии. При этом корреляции между лечением и МПК в позвонках и total-body не обнаружено в группах пациентов, получавших лечение фиксированными дозами соматотропина менее 2 лет. Также отмечены взаимосвязи лечения и total-body МПК при измерении на денситометрах Hologic и GE-Lunar. Авторы заключают, что лечение СТГ-дефицита оказывает положительное влияние на МПК у взрослых, однако в некоторых когортах это влияние неочевидно [117]. В метаанализ M. Barake и соавт. включены данные 31 исследования. Заместительная терапия приводит к повышению МПК в поясничных позвонках и шейке бедра при лечении длительностью более 12 мес. При этом отсутствуют данные по влиянию заместительной терапии на риск переломов. Степень положительного влияния заместительной терапии СТГ-дефицита зависит от пола, возраста, дозы и длительности лечения [118].

Стоит отметить, что в указанных исследованиях не принималось во внимание потребление кальция, витамина D и антирезорбтивных препаратов, в связи с чем сделать однозначный вывод о положитель-

ном влиянии затруднительно [119, 120]. К настоящему времени нет опубликованных данных РКИ, в которых бы оценивалось влияние лечения СТГ-дефицита у взрослых на частоту переломов.

### Препараты СТГ длительного действия

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке доступны препараты СТГ для ежедневного подкожного введения различных фирм-производителей, в том числе отечественных.

Депо-препарат LB03002 для еженедельного подкожного введения одобрен для лечения СТГ-дефицита у детей в Южной Корее. Также препарат был одобрен Европейским агентством лекарственных средств (ЕМА) в 2013 г. [121], однако в настоящее время разрешение отозвано, так как в течение 3 лет после одобрения препарат не поступил в продажу [122].

В настоящее время на разных стадиях исследований находятся препараты СТГ длительного действия: депо-формы, пегилированные препараты, пролекарства, СТГ, нековалентно связанный с альбумином, гибридные белки на основе СТГ [123]. Согласно обзору Общества исследований гормона роста, у каждого из препаратов свой профиль фармакокинетики и фармакодинамики, главными вопросами безопасности являются нефизиологическое повышение СТГ и ИРФ-1 и нефизиологическое тканевое распределение. Согласно данным, имеющимся в настоящее время, препараты длительного действия не вызывают тахифилаксии и проявляют клиническое действие, сравнимое с препаратами для ежедневного введения [124].

### Заключение

СТГ-дефицит взрослых – системное полиэтиологическое заболевание, требующие соблюдения четких диагностических критериев для предотвращения гипердиагностики. В настоящее время из представленных провокационных проб в Россий-

ской Федерации доступны проба с инсулиновой гипогликемией и проба с глюкагоном, однако пороговые значения СТГ у последней окончательно не отработаны. Проба с глюкагоном представляется перспективной альтернативой пробе с инсулиновой гипогликемией; в настоящее время не опубликовано данных по сравнению данных проб на российской популяции пациентов.

Положительный эффект заместительной терапии соматотропином у взрослых пациентов с СТГ-дефицитом признается в отношении состава тела, физической активности, структуры костной ткани, липидного профиля и качества жизни, но влияние на смертность, риск переломов и сердечно-сосудистые риски остается недостаточно изученным. Существующие исследования ограничены отсутствием плацебо-контроля и малой длительностью наблюдения. Кроме того, срок воздействия некомпенсированного СТГ-дефицита среди пациентов и, как следствие, его вклад в развитие коморбидностей могут различаться.

Перспективы развития заместительной терапии заключаются в создании препаратов пролонгированного действия, что позволит повысить приверженность пациентов лечению. Имеющиеся данные позволяют рассчитывать на сходный профиль эффективности и безопасности по сравнению с препаратами для ежедневного приема, что необходимо подтвердить в длительных проспективных исследованиях.

### Дополнительная информация

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источники финансирования.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-15-00398).

**Участие авторов:** А.С. Луценко, Е.В. Нагаева, Т.С. Зенкова, О.С. Чухачева – сбор и анализ данных литературы, написание основного текста статьи; Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко – редактирование текста статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

## ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Воронцова М.В. Заболеваемость гипопиарным нанизмом в Российской Федерации по данным официальной медицинской статистики и Регистра пациентов с гипопиарным нанизмом // *Проблемы эндокринологии*. — 2016. — Т.62. — №4. — С. 18–26. [Vorontsova MV. Incidence and prevalence of growth hormone deficiency in the russian federation according to the official medical statistics data and the growth hormone deficiency patients registry. *Problemy endokrinologii*. 2016;62(4):18-26. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662418-26>
2. Воронцова М.В., Нагаева Е.В., Найговзина Н.Б. Экономические и социальные аспекты лечения гипопиарного нанизма препаратами рекомбинантного гормона роста // *Проблемы эндокринологии*. — 2017. — Т.63. — №2. — С. 82–91. [Vorontsova MV, Nagaeva EV, Naygovzina NB. Economic and social aspects of pituitary dwarfism treatment with recombinant growth hormone. *Problemy endokrinologii*. 2017;63(2):82–91. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201763282-91>
3. Jørgensen JO, Thuesen L, Ingemann-Hansen T, et al. Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. *Lancet*. 1989;333(8649):1221–1225. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)92328-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)92328-3)
4. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sönksen PH. 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(26):1797–1803. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198912283212605>



5. Дедов И.И., Безлепкина О.Б., Коледова Е.Б., и др. Первый отечественный опыт применения человеческого гормона роста у взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью // *Проблемы эндокринологии*. — 2004. — Т.50. — №1. — С. 30–33. [Dedov II, Bezlepkin OB, Koledova EB, et al. The first domestic experience with the use of human growth hormone in adult patients with growth hormone deficiency. *Problemy endokrinologii*. 2004;50(1):30–33. (In Russ).]
6. Безлепкина О.Б. *Синдром гипофизарной карликовости у взрослых: диагностика, клиника, медико-социальная реабилитация*: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2004. — 40 с. [Bezlepkin OB. *Sindrom gipofizarnoy karlikovosti u vzroslykh: diagnostika, klinika, mediko-sotsial'naya reabilitatsiya*. [dissertation abstract] Moscow; 2004. 40 p. (In Russ).] Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01002734135> Ссылка активна на 14.07.19.
7. Безлепкина О.Б., Нараева Е.В., Цыбина Л.В., и др. Денситометрическая оценка влияния человеческого гормона роста на жировую и тощую массу тела у взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью // *Остеопороз и остеопатии*. — 2003. — №2. — С. 2–4. [Bezlepkin OB, Nagaeva EV, Tsybina LV, et al. Densitometricheskaya otsenka vliyaniya chelovecheskogo gormona rosta na zhirovuyu i toshchuyu massu tela u vzroslykh patsientov s somatotropnoy nedostatochnost'yu. *Osteoporosis and bone diseases*. 2003;2:2–4 (In Russ).]
8. Mersebach H, Feldt-Rasmussen U. *Growth hormone and body composition*. In: Jørgensen JO, Christiansen JS (eds). *Growth hormone deficiency in adults*. Vol. 33. Basel: Karger; 2005. Pp. 185–195. doi: <https://doi.org/10.1159/000088423>
9. Вакс В.В., Герасименко О.А., Дзеранова Л.К. Приобретенная недостаточность гормона роста у взрослых: этиология, клинические проявления, диагностика и возможности лечения // *Ожирение и метаболизм*. — 2011. — Т.8. — №2. — С. 11–17. [Vaks VV, Gerasimenko OA, Dzeranova LK. Priobretennaya nedostatochnost' gormona rosta u vzroslykh: etiologiya, klinicheskie proyavleniya, diagnostika i vozmozhnosti lecheniya. *Obesity and metabolism*. 2011;8(2):11–17. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4947>
10. Møller J, Frandsen E, Fisker S, et al. Decreased plasma and extracellular volume in growth hormone deficient adults and the acute and prolonged effects of GH administration: a controlled experimental study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;44(5):533–539. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1996.728550.x>
11. Widdowson WM, Gibney J. The effect of growth hormone replacement on exercise capacity in patients with GH deficiency: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4413–4417. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1239>
12. Juul A, Behremscheer A, Tims T, et al. Impaired thermoregulation in adults with growth hormone deficiency during heat exposure and exercise. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;38(3):237–244. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1993.tb01001.x>
13. Дедов И.И., Бондаренко И.З., Безлепкина О.Б. Эндокринные механизмы модуляции сердечной деятельности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: роль гормона роста // *Ожирение и метаболизм*. — 2010. — Т.7. — №4. — С. 4–7. [Dedov II, Bondarenko IZ, Bezlepkin OB. Endokrinnye mekhanizmy modulyatsii serdechnoydeyatelnosti u patsientov s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu: rol' gormona rosta. *Obesity and metabolism*. 2010;7(4):4–7. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5080>
14. Gazzaruso C, Gola M, Karamouzis I, et al. Cardiovascular risk in adult patients with growth hormone (GH) deficiency and following substitution with gh – an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):18–29. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2394>
15. Johansson JO, Landin K, Tengborn L, et al. High fibrinogen and plasminogen activator inhibitor activity in growth hormone-deficient adults. *Arterioscler Thromb A J Vasc Biol*. 1994;14(3):434–437. doi: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.14.3.434>
16. Giovannini L, Tirabassi G, Muscogiuri G, et al. Impact of adult growth hormone deficiency on metabolic profile and cardiovascular risk [Review]. *Endocr J*. 2015;62(12):1037–1048. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ15-0337>
17. Bouillon R, Koledova E, Bezlepkin O, et al. Bone status and fracture prevalence in Russian adults with childhood-onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(10):4993–4998. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0054>
18. Дедов И.И., Безлепкина О.Б., Нараева Е.В., и др. Распространенность переломов при гипопитуитаризме // *Остеопороз и остеопатии*. — 2004. — №3. — С. 6–8. [Dedov II, Bezlepkin OB, Nagaeva EV, et al. Rasprostranennost' perelomov pri gipopituitarizme. *Osteoporosis and bone diseases*. 2004;3:6–8. (In Russ).]
19. Mazziotti G, Doga M, Frara S, et al. Incidence of morphometric vertebral fractures in adult patients with growth hormone deficiency. *Endocrine*. 2016;52(1):103–110. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0738-z>
20. Rosilio M, Blum WF, Edwards DJ, et al. Long-term improvement of quality of life during growth hormone (GH) replacement therapy in adults with GH deficiency, as measured by questions on life satisfaction-hypopituitarism (QLS-H). *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(4):1684–1693. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030134>
21. Boguszewski CL. Update on GH therapy in adults. *F1000 Research*. 2017;6:2017. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.12057.1>
22. Yuen KC, Tritos NA, Samson SL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: update on growth hormone stimulation testing and proposed revised cut-point for the glucagon stimulation test in the diagnosis of adult. *Endocr Pract*. 2016;22(10):1235–1244. doi: <https://doi.org/10.4158/EP161407.DSCR>
23. Mukherjee A, Shalet SM. The value of IGF1 estimation in adults with GH deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(suppl\_1):S33–S39. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0247>
24. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):1587–1609. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0179>
25. Нараева Е.В., Ширияева Т.Ю., Петеркова В.А., и др. Российский национальный консенсус. Диагностика и лечение гипопитуитаризма у детей и подростков // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т.64. — №6. — С. 402–411. [Nagaeva EV, Shiryaeva TY, Peterkova VA, et al. Russian national consensus. Diagnostics and treatment of hypopituitarism in children and adolescents. *Problemy endokrinologii*. 2018;64(6):402–411. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14341/probl10091>
26. Roth J, Glick SM, Yalow RS, Berson SA. Hypoglycemia: a potent stimulus to secretion of growth hormone. *Science*. 1963;140(3570):987–988. doi: <https://doi.org/10.1126/science.140.3570.987>
27. Lee P, Greenfield JR, Ho KK. Factors determining inadequate hypoglycaemia during insulin tolerance testing (ITT) after pituitary surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(1):82–85. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03466.x>
28. Aimaretti G, Corneli G, Razzore P, et al. Comparison between insulin-induced hypoglycemia and growth hormone (GH)-releasing hormone + arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency in adults 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(5):1615–1618. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.5.4837>
29. Ghigo E, Aimaretti G, Arvat E. Growth hormone-releasing hormone combined with arginine or growth hormone secretagogues for the diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Endocrine*. 2001;15(1):029–038. doi: <https://doi.org/10.1385/ENDO:15.1:029>
30. Barinaga M, Bilezikjian LM, Vale WW, et al. Independent effects of growth hormone releasing factor on growth hormone release and gene transcription. *Nature*. 1985;314(6008):279–281. doi: <https://doi.org/10.1038/314279a0>



31. Alba-Roth J, Müller OA, Schopohl J, von Werder K. Arginine stimulates growth hormone secretion by suppressing endogenous somatostatin secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(6):1186-1189. doi:10.1210/jcem-67-6-1186.
32. Darzy KH, Thorner MO, Shalet SM. Cranially irradiated adult cancer survivors may have normal spontaneous GH secretion in the presence of discordant peak GH responses to stimulation tests (compensated GH deficiency). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(2):287-293. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03359.x>
33. Ghigo E, Bartolotta E, Imperiale E, et al. Glucagon stimulates GH secretion after intramuscular but not intravenous administration. Evidence against the assumption that glucagon per se has a GH-releasing activity. *J Endocrinol Invest.* 1994;17(11):849-854. doi: <https://doi.org/10.1007/bf03347790>
34. Tavares AB, Seixas da Silva IA, Silvestre DH, et al. Potential risks of glucagon stimulation test in elderly people. *Growth Horm IGF Res.* 2015;25(1):53-56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gthr.2014.11.002>
35. Gómez JM, Espadero RM, Escobar-Jiménez F, et al. Growth hormone release after glucagon as a reliable test of growth hormone assessment in adults. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(3):329-334. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.01472.x>
36. Conceição FL, da Costa e Silva A, Leal Costa AJ, Vaisman M. Glucagon stimulation test for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(11):1065-1070. doi: <https://doi.org/10.1007/bf03345251>
37. Boguszewski CL. Glucagon stimulation test: has its time come? *Endocrine.* 2017;57(3):361-363. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1356-8>
38. Bowers CY. GH releasing peptides — structure and kinetics. *J Pediatr Endocrinol.* 1993;6(1):21-31. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem.1993.6.1.21>
39. Wang G, Lee HM, Englander E, Greeley GH. Ghrelin — not just another stomach hormone. *Regul Pept.* 2002;105(2):75-81. doi: [https://doi.org/10.1016/S0167-0115\(02\)00012-5](https://doi.org/10.1016/S0167-0115(02)00012-5)
40. Smith RG. Development of growth hormone secretagogues. *Endocr Rev.* 2005;26(3):346-360. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2004-0019>
41. Yuen KC. *Growth hormone stimulation tests in assessing adult growth hormone deficiency.* In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., ed. *Source Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MD Text. com, Inc.; 2000-2019.
42. Popovic V, Pekic S, Golubicic I, et al. The impact of cranial irradiation on GH responsiveness to GHRH plus GH-releasing peptide-6. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):2095-2099. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.5.8485>
43. Procopio M, Maccario M, Savio P, et al. GH response to GHRH combined with pyridostigmine or arginine in different conditions of low somatotrope secretion in adulthood: obesity and Cushing's syndrome in comparison with hypopituitarism. *Panminerva Med.* 1998;40(1):13-17.
44. Gasperi M, Aimaretti G, Scarcello G, et al. Low dose hexarelin and growth hormone (GH)-releasing hormone as a diagnostic tool for the diagnosis of GH deficiency in adults: comparison with insulin-induced hypoglycemia test 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2633-2637. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.8.5904>
45. Petersenn S, Jung R, Beil FU. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults by testing with GHRP-6 alone or in combination with GHRH: comparison with the insulin tolerance test. *Eur J Endocrinol.* 2002;146(5):667-672. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1460667>
46. Cordido F, Alvarez-Castro P, Isidro ML, et al. Comparison between insulin tolerance test, growth hormone (GH)-releasing hormone (GHRH), GHRH plus acipimox and GHRH plus GH-releasing peptide-6 for the diagnosis of adult GH deficiency in normal subjects, obese and hypopituitary patients. *Eur J Endocrinol.* 2003;149(2):117-122. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1490117>
47. Chihara K, Shimatsu A, Hizuka N, et al. A simple diagnostic test using GH-releasing peptide-2 in adult GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(1):19-27. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0066>
48. Alaioubi B, Mann K, Petersenn S. Diagnosis of adrenal insufficiency using the GHRP-6 test: comparison with the insulin tolerance test in patients with hypothalamic-pituitary-adrenal disease. *Horm Metab Res.* 2010;42(3):198-203. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0029-1243184>
49. Popovic V, Leal A, Micic D, et al. GH-releasing hormone and GH-releasing peptide-6 for diagnostic testing in GH-deficient adults. *Lancet.* 2000;356(9236):1137-142. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02755-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02755-0)
50. Popovic V, Pekic S, Micic D, et al. Evaluation of the reproducibility of the GHRH plus GHRP-6 test of growth hormone reserve in adults. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60(2):185-191. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01955.x>
51. Kelestimur F, Popovic V, Leal A, et al. Effect of obesity and morbid obesity on the growth hormone (GH) secretion elicited by the combined GHRH + GHRP-6 test. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(6):667-671. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02525.x>
52. Fukuda I, Hizuka N, Muraoka T, Ichihara A. Adult growth hormone deficiency: current concepts. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2014;54(8):599-605. doi: <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2014-0088>
53. Gasco V, Beccuti G, Baldini C, et al. Acylated ghrelin as a provocative test for the diagnosis of GH deficiency in adults. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(1):23-30. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0584>
54. Center for drug evaluation and research. Macrilen for oral solution: application number 205598Orig1s000 [Internet]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2017/205598Orig1s000Approv.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/205598Orig1s000Approv.pdf)
55. Piccoli F, Degen L, MacLean C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of an oral ghrelin agonist in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1814-1820. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2160>
56. Garcia JM, Swerdloff R, Wang C, et al. Macimorelin (AEZS-130)-stimulated growth hormone (GH) test: validation of a novel oral stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2422-2429. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1157>
57. Garcia JM, Biller BM, Korbonits M, et al. Macimorelin as a diagnostic test for adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(8):3083-3093. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00665>
58. Junnila RK, Strasburger CJ, Bidlingmaier M. Pitfalls of insulin-like growth factor-I and growth hormone assays. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(1):27-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2014.10.003>
59. Clemmons DR. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clin Chem.* 2011;57(4):555-559. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.150631>
60. Ortea I, Ruiz-Sánchez I, Cañete R, et al. Identification of candidate serum biomarkers of childhood-onset growth hormone deficiency using SWATH-MS and feature selection. *J Proteomics.* 2018;175:105-113. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2018.01.003>
61. Godowski PJ, Leung DW, Meacham LR, et al. Characterization of the human growth hormone receptor gene and demonstration of a partial gene deletion in two patients with laron-type dwarfism. *Proc Natl Acad Sci.* 1989;86(20):8083-8087. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.86.20.8083>

62. Dos Santos C, Essioux L, Teinturier C, et al. A common polymorphism of the growth hormone receptor is associated with increased responsiveness to growth hormone. *Nat Genet.* 2004;36(7):720-724. doi: <https://doi.org/10.1038/ng1379>
63. Ben-Avraham D, Govindaraju DR, Budagov T, et al. The GH receptor exon 3 deletion is a marker of male-specific exceptional longevity associated with increased GH sensitivity and taller stature. *Sci Adv.* 2017;3(6):e1602025. doi: <https://doi.org/10.1126/sciadv.1602025>
64. Glad CA, Barbosa EJ, Filipsson Nyström H, et al. SNPs within the GH-signaling pathway are associated with the early IGF1 response to GH replacement therapy in GHD adults. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(1):101-107. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0685>
65. Moyes VJ, Walker DM, Owusu-Antwi S, et al. D3-GHR genotype does not explain heterogeneity in GH responsiveness in hypopituitary adults. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;72(6):807-813. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03768.x>
66. Meyer S, Schaefer S, Stolk L, et al. Association of the exon 3 deleted/full-length GHR polymorphism with recombinant growth hormone dose in growth hormone-deficient adults. *Pharmacogenomics.* 2009;10(10):1599-1608. doi: <https://doi.org/10.2217/pgs.09.91>
67. Mormando M, Chiloiro S, Bianchi A, et al. Growth hormone receptor isoforms and fracture risk in adult-onset growth hormone-deficient patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;85(5):717-724. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13161>
68. Barbosa EJ, Palmring J, Glad CA, et al. Influence of the exon 3-deleted/full-length growth hormone (GH) receptor polymorphism on the response to GH replacement therapy in adults with severe GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):639-644. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0323>
69. Andujar-Plata P, Fernandez-Rodriguez E, Quinteiro C, et al. Influence of the exon 3 deletion of GH receptor and IGF-I level at diagnosis on the efficacy and safety of treatment with somatotropin in adults with GH deficiency. *Pituitary.* 2015;18(1):101-107. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0562-0>
70. Adetunji OR, Blair JC, Javadpour M, et al. Deletion of exon 3 in the growth hormone receptor gene in adults with growth hormone deficiency: comparison of symptomatic and asymptomatic patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(3):422-423. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03638.x>
71. Adetunji OR, MacFarlane IA, Javadpour M, A et al. The d3/fl-GH receptor gene polymorphism does not influence quality of life and body composition in GH-deficient adults receiving GH replacement therapy. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(4):541-546. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0405>
72. Van der Klaauw AA, van der Straaten T, Baak-Pablo R, et al. Influence of the d3-growth hormone (GH) receptor isoform on short-term and long-term treatment response to GH replacement in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2828-2834. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2728>
73. Giavoli C, Ferrante E, Profka E, et al. Influence of the d3GH receptor polymorphism on the metabolic and biochemical phenotype of GH-deficient adults at baseline and during short- and long-term recombinant human GH replacement therapy. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(3):361-368. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0317>
74. Reed ML, Merriam GR, Kargi AY. Adult growth hormone deficiency — benefits, side effects, and risks of growth hormone replacement. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4:64. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00064>
75. Bex M, Abs R, Maiter D, et al. The effects of growth hormone replacement therapy on bone metabolism in adult-onset growth hormone deficiency: a 2-year open randomized controlled multicenter trial. *J Bone Miner Res.* 2002;17(6):1081-1094. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.6.1081>
76. Underwood LE, Attie KM, Baptista J. Growth hormone (GH) dose-response in young adults with childhood-onset GH deficiency: a two-year, multicenter, multiple-dose, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5273-5280. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030204>
77. Shalet SM, Shavrikova E, Cromer M, et al. Effect of growth hormone (GH) treatment on bone in postpubertal GH-deficient patients: a 2-year randomized, controlled, dose-ranging study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(9):4124-4129. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030126>
78. Mauras N, Pescovitz OH, Allada V, et al. Limited efficacy of growth hormone (GH) during transition of GH-deficient patients from adolescence to adulthood: a phase III multicenter, double-blind, randomized two-year trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):3946-3955. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0208>
79. Yang H, Wang L, Qiu X, et al. Body composition and metabolic health of young male adults with childhood-onset multiple pituitary hormone deficiency after cessation of growth hormone treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(5):533-537. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0019>
80. Kokshoorn NE, Biermasz NR, Roelfsema F, et al. GH replacement therapy in elderly GH-deficient patients: a systematic review. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(5):657-665. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-10-1170>
81. Toogood AA, O'Neill PA, Shalet SM. Beyond the somatopause: growth hormone deficiency in adults over the age of 60 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(2):460-465. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.81.2.8636250>
82. Нараева Е.В. Клинические, гормональные и метаболические проявления врожденной соматотропной недостаточности у взрослых карликов на фоне заместительной терапии гормоном роста: Дис. ... канд. мед. наук — М., 2002. [Nagaeva EV. *Klinicheskie, gormonal'nye i metabolicheskie proyavleniya vrozhdennoy somatotropnoy nedostatochnosti u vzroslykh karlikov na fone zamestitel'noy terapii gormonom rosta.* [dissertation] Moscow; 2002. (In Russ).]
83. Span JP, Pieters GF, Sweep CG, et al. Gender difference in insulin-like growth factor I response to growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults: role of sex hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(3):1121-1125. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.3.6463>
84. Clayton PE, Cowell CT. Safety issues in children and adolescents during growth hormone therapy — a review. *Growth Horm IGF Res.* 2000;10(6):306-317. doi: <https://doi.org/10.1054/ghir.2000.0175>
85. Malozowski S, Tanner LA, Wysowski D, Fleming GA. Growth hormone, insulin-like growth factor I, and benign intracranial hypertension. *N Engl J Med.* 1993;329(9):665-666. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199308263290917>
86. Koller EA, Green L, Gertner JM, et al. Retinal changes mimicking diabetic retinopathy in two nondiabetic, growth hormone-treated patients 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(7):2380-2383. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.7.4953>
87. Filipsson H, Johannsson G. GH replacement in adults: interactions with other pituitary hormone deficiencies and replacement therapies. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(suppl 1):S85-S95. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0319>
88. Feldt-Rasmussen U, Klose M. Central hypothyroidism and its role for cardiovascular risk factors in hypopituitary patients. *Endocrine.* 2016;54(1):15-23. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1047-x>
89. Glynn N, Kenny H, Quisenberry L, et al. The effect of growth hormone replacement on the thyroid axis in patients with hypopituitarism: in vivo and ex vivo studies. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;86(5):747-754. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13272>
90. Weissberger AJ, Ho KK, Lazarus L. Contrasting effects of oral and transdermal routes of estrogen replacement therapy on 24-hour growth hormone (GH) secretion, insulin-like growth factor I, and GH-binding protein in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72(2):374-381. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-72-2-374>

91. Wolthers T, Hoffman DM, Nugent AG, et al. Oral estrogen antagonizes the metabolic actions of growth hormone in growth hormone-deficient women. *Am J Physiol Metab.* 2001;281(6):E1191-E1196. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.281.6.E1191>
92. Brooke AM, Kalingag LA, Miraki-Moud F, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement reduces growth hormone (GH) dose requirement in female hypopituitary patients on GH replacement. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(5):673-680. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02648.x>
93. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet.* 2004;363(9418): 1346-1353. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16044-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16044-3)
94. Dal J, Leisner MZ, Hermansen K, et al. Cancer incidence in patients with acromegaly: a cohort study and meta-analysis of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(6):2182-2188. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02457>
95. Olsson DS, Trimpou P, Hallén T, et al. Life expectancy in patients with pituitary adenoma receiving growth hormone replacement. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(1):67-75. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0450>
96. Li Z, Zhou Q, Li Y, et al. Growth hormone replacement therapy reduces risk of cancer in adult with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7(49):81862-81869. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13251>
97. Pekic S, Stojanovic M, Popovic V. Controversies in the risk of neoplasia in GH deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017;31(1):35-47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.02.004>
98. McKenna SP, Doward LC, Alonso J, et al. The QoL-AGHDA: an instrument for the assessment of quality of life in adults with growth hormone deficiency. *Qual Life Res.* 1999;8(4):373-383. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1008987922774>
99. Revicki DA, Leidy NK, Howland L. Evaluating the psychometric characteristics of the psychological general well-being index with a new response scale. *Qual Life Res.* 1996;5(4):419-425. doi: <https://doi.org/10.1007/bf00449916>
100. Hazem A, Elamin MB, Bancos I, et al. Body composition and quality of life in adults treated with GH therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(1):13-20. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0558>
101. Van Bunderen CC, van Nieuwpoort IC, Arwert LI, et al. Does growth hormone replacement therapy reduce mortality in adults with growth hormone deficiency? Data from the Dutch National Registry of growth hormone treatment in adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):3151-3159. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1215>
102. Gaillard RC, Mattsson AF, Akerblad AC, et al. Overall and cause-specific mortality in GH-deficient adults on GH replacement. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(6):1069-1077. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-1028>
103. Pappachan JM, Raskauskiene D, Kutty VR, Clayton RN. Excess mortality associated with hypopituitarism in adults: a meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1405-1411. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3787>
104. Stochholm K, Johannsson G. Reviewing the safety of GH replacement therapy in adults. *Growth Horm IGF Res.* 2015;25(4):149-157. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2015.06.006>
105. Воротникова С.Ю., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Метаболические эффекты гормона роста // *Ожирение и метаболизм.* — 2011. — Т.8. — №4. — С. 55–59. [Vorotnikova SYu, Pigarova EA, Dzeranova LK. Metabolicheskie efekty gormona rosta. *Obesity and metabolism.* 2011;8(4):55-59. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5308>
106. Newman CB, Carmichael JD, Kleinberg DL. Effects of low dose versus high dose human growth hormone on body composition and lipids in adults with GH deficiency: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Pituitary.* 2015;18(3):297-305. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0571-z>
107. Maison P, Chanson P. Cardiac effects of growth hormone in adults with growth hormone deficiency. *Circulation.* 2003;108(21): 2648-2652. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000100720.01867.1D>
108. Kablak-Ziembicka A. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart.* 2004;90(11):1286-1290. doi: <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.025080>
109. Gibney J, Wallace JD, Spinks T, et al. The effects of 10 years of recombinant human growth hormone (GH) in adult GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2596-2602. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.8.5916>
110. Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, et al. Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a metaanalysis of blinded, randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5):2192-2199. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030840>
111. Giagulli VA, Castellana M, Perrone R, et al. GH supplementation effects on cardiovascular risk in GH deficient adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2017;17(4):285-296. doi: <https://doi.org/10.2174/1871530317666170919121729>
112. Wieringa G, Toogood AA, Ryder WD, et al. Changes in lipoprotein(a) levels measured by six kit methods during growth hormone treatment of growth hormone-deficient adults. *Growth Horm IGF Res.* 2000;10(1):14-19. doi: <https://doi.org/10.1054/ghir.2000.0134>
113. Tritos NA, Klibanski A. Effects of growth hormone on bone. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2016;138:193-211. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.10.008>
114. Biller BM, Sesmilo G, Baum HB, et al. Withdrawal of long-term physiological growth hormone (GH) administration: differential effects on bone density and body composition in men with adult-onset GH deficiency 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(3):970-976. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.3.6474>
115. Allo Miguel G, Serracarla Plá A, Partida Muñoz ML, et al. Seven years of follow up of trabecular bone score, bone mineral density, body composition and quality of life in adults with growth hormone deficiency treated with rhGH replacement in a single center. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016;7(3):93-100. doi: <https://doi.org/10.1177/2042018816643908>
116. Appelman-Dijkstra NM, Claessen KM, Hamdy NA, et al. Effects of up to 15 years of recombinant human GH (rhGH) replacement on bone metabolism in adults with Growth Hormone Deficiency (GHD): The Leiden Cohort Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81(5):727-735. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12493>
117. Xue P, Wang Y, Yang J, Li Y. Effects of growth hormone replacement therapy on bone mineral density in growth hormone deficient adults: a meta-analysis. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:216107. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/216107>
118. Barake M, Klibanski A, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy on bone mineral density in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):852-860. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3921>
119. Appelman-Dijkstra NM, Claessen KM, Roelfsema F, et al. Therapy of endocrine disease: long-term effects of recombinant human GH replacement in adults with GH deficiency: a systematic review. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(1):R1-R14. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-1088>
120. Diez JJ, Sangiao-Alvarellos S, Cordido F. Treatment with growth hormone for adults with growth hormone deficiency syndrome: benefits and risks. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):893. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19030893>



121. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Somatropin Biopartners International non-proprietary name: somatropin. EMA/CHMP/229458/2013 [Internet]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/somatropin-biopartners-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/somatropin-biopartners-epar-public-assessment-report_en.pdf).
122. European Medicines Agency. Somatropin Biopartners [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/somatropin-biopartners>.
123. Hoybye C, Cohen P, Hoffman AR, et al. Status of long-acting-growth hormone preparations – 2015. *Growth Horm IGF Res.* 2015; 25(5):201-206. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2015.07.004>
124. Christiansen JS, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, et al. Growth hormone research society perspective on the development of long-acting growth hormone preparations. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(6):C1-C8. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0111>

Рукопись получена: 09.08.2019

Одобрена к публикации: 10.12.2019

Опубликована online: 13.12.2019

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

\*Луценко Александр Сергеевич [Alexander S. Lutsenko, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dmitriya Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9314-7831>; eLibrary SPIN: 4037-1030; e-mail: [some91@mail.ru](mailto:some91@mail.ru)

Нагаева Елена Витальевна, к.м.н. [Elena V. Nagaeva, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм.Ульянова, 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, Moscow, 117036, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6429-7198>; eLibrary SPIN: 4878-7810; e-mail: [nagaeva\\_ev@mail.ru](mailto:nagaeva_ev@mail.ru).

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н. [Zhanna E. Belaya, MD, PhD]; <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; eLibrary SPIN: 4746-7173; e-mail: [jannabelaya@gmail.com](mailto:jannabelaya@gmail.com).

Чухачева Ольга Сергеевна [Olga S. Chukhacheva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5675-5419>; eLibrary SPIN: 3484-6222; e-mail: [ochukhacheva@gmail.com](mailto:ochukhacheva@gmail.com)

Зенкова Татьяна Станиславовна, к.м.н. [Tatiana S. Zenkova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7724-1617>; eLibrary SPIN: 2154-5837; e-mail: [tatianazenkova@rambler.ru](mailto:tatianazenkova@rambler.ru)

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., проф., академик РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: [teofrast2000@mail.ru](mailto:teofrast2000@mail.ru)

## КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Луценко А.С., Нагаева Е.В., Белая Ж.Е., Чухачева О.С., Зенкова Т.С., Мельниченко Г.А. Современные аспекты диагностики и лечения СТГ-дефицита взрослых // *Проблемы эндокринологии*. – 2019. – Т. 65. – №5. – С. 373-388. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10322>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Lutsenko AS, Nagaeva EV, Belaya ZhE, Chukhacheva OS, Zenkova TS, Mel'nichenko GA. Current aspects of diagnosis and treatment of adult GH-deficiency. *Problems of Endocrinology.* 2019;65(5):373-388. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10322>