

функциональной значимости кист. Эта точка зрения аргументируется тем, что кисты нередко встречаются и у лиц без признаков соматической или психической патологии, а частота встречаемости их примерно одинакова во всех возрастных группах, включая детей. Видимо, далеко не каждое изменение структуры эпифиза, возникновение кист или кистозных изменений сопровождается выраженной клинической симптоматикой, что и приводит к упущению этих случаев.

Поскольку эпифиз выделяет большое количество биологически активных веществ (серотонин, 5-метокситриптофол, другие индолы, пептиды, различные ферменты, аминокислоты и их производные, жиры, углеводы и неорганические соединения [11, 16]), помимо мелатонина, нельзя с уверенностью сказать, что посредником между шишковидной железой и лактоотрофами, приводящим к повышению уровня ПРЛ, является именно мелатонин. Однако участие вышеперечисленных биологически активных веществ, выделяемых эпифизом, в регуляции жизнедеятельности организма изучено чрезвычайно мало, что не позволяет выдвигать обоснованные гипотезы.

Выводы

1. Полученные нами данные статистически значимо подтверждают гипотезу о наличии связи между выявляемым повышением уровня ПРЛ в крови и структурными изменениями эпифиза у пациентов с неизмененным по данным МРТ гипофизом.

2. Увеличение объема и изменение структуры эпифиза может быть патогенетически связано с

идиопатической гиперпролактинемией, в то же время гиперпролактинемия не является причиной изменения объема и структуры эпифиза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aleandri V., Spina V., Morini A. // Hum. Reprod. Update. — 1996. Vol. 2, N 3. — P. 225—235.
2. Barboriak D. P., Lee L., Provenzale J. M. // Am. J. Roentgenol. — 2001. — Vol. 176, N 3. — P. 737—743.
3. Chu Y. S., Shieh K. R., Yuan Z. F., Pan J. T. // J. Pineal Res. — 2000. — Vol. 28, N 4. — P. 219—226.
4. Fain J. S., Tomlinson F. H., Scheithauer B. W. et al. // J. Neurosurg. — 1994. — Vol. 80, N 3. — P. 454—460.
5. Hardy R. C. // Tex. Med. — 1996. — Vol. 92, N 5. — P. 64—67.
6. Jinkins J. R., Xiong L., Reiter R. J. // J. Pineal Res. — 1995. — Vol. 19, N 2. — P. 64—71.
7. Klosen P., Bienvenu C., Demarteau O. et al. // J. Histochem. Cytochem. — 2002. — Vol. 50, N 12. — P. 1647—1657.
8. Lemus-Wilson A., Kelly P. A., Blask D. E. // Br. J. Cancer. — 1995. — Vol. 72, N 6. — P. 1435—1440.
9. Lincoln G. // Adv. Exp. Med. Biol. — 1999. — Vol. 460. — P. 137—153.
10. Lincoln G. A., Clarke I. J. // Biol. Reprod. — 2000. — Vol. 62, N 2. — P. 432—438.
11. Lissoni P., Fumagalli L., Paolrossi F. et al. // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. — 1997. — Vol. 11, N 3. — P. 119—122.
12. Petitcolin V., Garcier J. M., Mohammedi R. et al. // J. Radiol. — 2002. — Vol. 83, N 2, Pt 1. — P. 141—145.
13. Puig-Domingo M., Webb S. M., Serrano J. // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 327. — P. 1356—1359.
14. Sawamura Y., Ikeda J., Ozawa M. et al. // Neurosurgery. — 1995. — Vol. 37, N 1. — P. 11—15.
15. Sener R. N. // Pediatr. Radiol. — 1995. — Vol. 25, N 4. — P. 245—248.
16. Shedpure M., Pati A. K. // Indian J. Exp. Biol. — 1995. — Vol. 33, N 9. — P. 625—640.
17. Vanecek J. // Physiol. Rev. — 1998. — Vol. 78, N 3. — P. 687—721.
18. Walker A. B., English J., Arendt J., MacFarlane I. A. // Clin. Endocrinol. — 1996. — Vol. 45, N 3. — P. 353—356.

Поступила 19.10.04

© Л. ЛАШАС, Д. ЛАШЕНЕ, 2005

УДК 615.357:577.175.322].03:616.432-008.64].036.8

Л. Лашас, Д. Лашене

РЕЗУЛЬТАТЫ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ГОРМОНОВ ГИПОФИЗА ПРЕПАРАТОМ РЕКОМБИНАНТНОГО ГОРМОНА РОСТА ЧЕЛОВЕКА

Институт эндокринологии (дир. — проф. Л. Лашас) Каунасского медицинского университета, Литва

Целью открытого исследования являлась оценка влияния заместительного лечения малыми дозами препарата рекомбинантного гормона роста (ГР) человека Биосома взрослых больных с множественной недостаточностью гормонов аденогипофиза на антропометрические показатели, композицию тела, основной обмен веществ, уровень гормонов в крови.

В исследование было включено 18 взрослых пациентов (9 женщин, 9 мужчин) в возрасте от 21 года до 40 лет, гипопитуитаризм у которых был диагностирован в детстве. Перед включением в исследование у всех больных повторно подтверждали соматотропную недостаточность с помощью инсулиновой пробы и определения количества инсулиноподобного ростового фактора 1 (ИРФ-1).

Все обследованные получали препарат Биосома ("Биофа", Литва) по 2 МЕ 6 раз в неделю подкожно в течение 12 мес. Исследования проводили до начала лечения и через 6 и 12 мес. В ходе исследования оценивали следующие антропометрические показатели: рост, массу тела, индекс массы тела (ИМТ), соотношение окружности талии и окружности бедер (ОТ/ОБ), костный возраст, композицию тела: тощую, жировую, водяную массу; основной обмен; уровень гормонов — соматотропного гормона (СТГ), ИРФ-1, трийодтиронина (Т₃), свободного тироксина (Т₄), тиреотропного гормона (ТТГ), кортизола, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, тестостерона, эстрадиола, прогестерона.

В ходе лечения статистически достоверно увеличивались ИМТ, масса тела, основной обмен, уменьшалось соотношение ОТ/ОБ, менялась композиция тела (статистически достоверно увеличилась тощая и водяная масса, жировая масса достоверно не менялась). На фоне лечения достоверно не менялся уровень ГР, ТТГ, гонадотропинов, половых гормонов, кортизола в крови.

Во время всего лечения достоверно увеличивался уровень ИРФ-1 и T_3 в крови. Определена достоверная положительная корреляция между увеличением количества ИРФ-1 и T_3 в крови на фоне лечения ГР. Изменения в регуляции щитовидной железы можно объяснить увеличением периферической конверсии T_4 в T_3 под воздействием ГР биосома. Лечение ГР улучшало общее самочувствие, внешность, мышечную силу, психологическое самочувствие.

Ключевые слова: гипопитуитаризм, недостаточность гормонов гипофиза, препарат гормона роста.

This open study was undertaken to evaluate the effect of small-dose recombinant human growth hormone (GH) Biosoma replacement therapy in adult patients with multiple pituitary hormone deficiencies on anthropometric parameters, body composition, metabolism, and blood levels of hormones.

The study included 18 adult patients (9 females and 9 males) aged 21 to 40 years, in whom hypopituitarism was diagnosed in childhood. Before the study, growth hormone deficiency was again confirmed in all the patients, by using the insulin test and determining the levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1).

All the patients received Biosoma (Biopha, Lithuania) in a subcutaneous dose of 2 international units (IU) 6 times a week for 12 months. Examinations were made before and 6 and 12 months during therapy. The examinations estimated the following anthropometric parameters: height, body mass, body mass index (BMI), waist-hip circumference ratio (WHCR), bone age, composition: waist-hip circumference ratio, body composition (lean, fatty, and water body mass), metabolism, the level of growth hormone (GH), IGF-1, triiodothyronine (T_3), free thyroxine (T_4), thyroid-stimulating hormone (TSH), cortisol, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormones, testosterone, estradiol (E_2), and progesterone.

During treatment, there were statistically increases in BMI, body mass, and metabolism, a decrease in WHCR, a change in body composition (lean and water body mass increased statistically significantly and fatty mass did not change significantly). The blood levels of GH, TSH, gonadotropins, sex hormones, and cortisol showed no significant change during therapy.

Throughout treatment, the blood level of IGF-1 and T_3 significantly increased. A significant positive correlation was established between the elevated blood levels of IGF-1 and T_3 during GH treatment. The changes occurring in thyroid regulation may be accounted for by the Biosoma-induced increase in peripheral conversion of T_4 to T_3 . GH therapy improved the patients' general condition, appearance, muscle force, and mental status.

Key words: hypopituitarism, deficiency of pituitary hormones, growth hormone drug.

Соматотропный гормон (СТГ, гормон роста — ГР) необходим для нормального функционирования организма в течение всей жизни человека. Пульсовая секреция СТГ достигает максимума во время полового созревания, а затем постоянно снижается до старости. В детском и подростковом возрасте действие СТГ проявляется ростом и развитием организма.

У здоровых взрослых СТГ поддерживает нормальную композицию тела, стимулирует липолиз, увеличивает тощую массу тела, влияет на обмен костной ткани, гомеостаз глюкозы. СТГ поддерживает также субъективное психологическое самочувствие, положительно влияет на функцию почек, кардиоваскулярную систему, иммунные функции.

Соматотропная недостаточность как клинический синдром у взрослых привлекла внимание исследователей лишь в последнее десятилетие. Для взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью характерны меньшая тощая масса тела, плохо развитые мышцы, повышенная жировая масса тела, часто ожирение, меньшая физическая активность, повышенное количество холестерина в крови [2], повышенный риск смерти от кардиоваскулярных болезней [10], плохое психологическое самочувствие и качество жизни, что проявляется депрессией, усталостью, снижением энергии и витальности, социальной изоляцией [6].

Клиническая картина гипопитуитарной недостаточности (гипопитуитаризма) зависит от причины, времени начала (в детстве или взрослом возрасте) заболевания. Болезнь может проявиться изолированной или множественной недостаточностью гормонов гипофиза.

Множественная недостаточность гормонов гипофиза у взрослых может проявиться гипотиреозом, гипогонадизмом, надпочечниковой недостаточностью, нарушениями обмена веществ, резистентностью к инсулину, ожирением, снижением минеральной плотности костей [7].

Если соматотропная недостаточность у детей рано проявляется малой скоростью роста и может быть рано установлена, то у взрослых изолированный дефицит ГР распознается труднее и чаще всего подозревается только тогда, когда выявляется недостаточность и других гормонов гипофиза [1, 5].

Данные нескольких плацебо-контролируемых исследований показали, что лечение взрослых больных с изолированной соматотропной недостаточностью препаратами ГР улучшает композицию тела, распределение жира, увеличивает минеральную плотность костей, улучшает самочувствие. Цель заместительной терапии ГР и другими недостающими гормонами — корригировать и по возможности восстановить нарушенную деятельность эндокринной системы пациентов, тем самым улучшить качество жизни [1, 7].

Целью данного исследования являлась оценка влияния заместительной терапии малыми дозами препарата рекомбинантного ГР человека Биосома у взрослых больных гипопитуитаризмом с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза на антропометрические показатели, композицию тела, основной обмен, уровень гормонов в крови.

Материалы и методы

Проведено исследование открытого типа, без контрольной группы, его продолжительность составила 12 мес. Клинический и гормональный статус обследованных представлен в табл. 1.

В исследование было включено 18 взрослых больных гипопитуитаризмом с множественной недостаточностью гормонов аденогипофиза (9 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 21 года до 40 лет (в среднем $28,9 \pm 5,7$ года).

Исследуемую группу составили 17 больных с идиопатической недостаточностью СТГ с детства и 1 — после удаления краниофарингиомы в детстве. Гипопитуитаризм проявлялся недостаточностью следующих гормонов: СТГ, ТТГ, АКТГ, ПРЛ,

Таблица 1

Клинический и гормональный статус больных гипопитуитаризмом с множественной недостаточностью гормонов аденогипофиза до лечения

Показатель	Значение показателя ($M \pm SD$)
Число пациентов	18
Пол (м/ж)	9/9
Возраст, годы	$28,9 \pm 5,7$
Костные зоны роста (открытые/закрытые)	5/13
Рост, см	$150,3 \pm 10,7$ (м.: $142,5-168$; ж.: $130-147,5$)
Рост, SDS	$-4,6 \pm 1,7$ (от $-6,8$ до $-3,2$)
Масса тела, кг	$54,6 \pm 11,1$
ИМТ, $кг/м^2$	$24,1 \pm 3,07$ (м.: $19,7-28,2$; ж.: $18,8-29,4$)
Соотношение ОТ/ОБ	$0,85 \pm 0,08$ ($0,75-0,88$)
Пик СТГ в крови во время инсулиновой пробы, нг/мл	$0,6 \pm 0,47$ ($0,02-1,5$)
ИРФ-1 в крови, нг/мл	$41,6 \pm 27,0$ ($25,7-133,5$)

Примечание. SDS — коэффициент стандартного отклонения; м. — мужчины; ж. — женщины. В скобках — пределы колебаний.

ЛГ, ФСГ — у 1 пациента, СТГ, ТТГ, АКТГ, ЛГ, ФСГ — у 5, СТГ, ТТГ, ЛГ, ФСГ — у 5, СТГ, ПРЛ, ЛГ, ФСГ — у 2, СТГ, ЛГ, ФСГ — у 3, СТГ, АКТГ, ПРЛ, ЛГ, ФСГ — у 2.

У обследованных наблюдалось выраженное отставание в росте (рост в среднем составлял $150,3 \pm 10,7$ см), средний показатель SDS роста составлял $-4,6 \pm 1,7$. Показатель массы тела (в среднем $54,6 \pm 11,1$ кг) и индекс массы тела — ИМТ (в среднем $24,1 \pm 3,0$ $кг/м^2$) были повышены у 6 пациентов. У 3 женщин и 3 мужчин ИМТ был выше 25 $кг/м^2$. Костные зоны роста не были полностью закрыты у 5 пациентов (у 3 мужчин и 2 женщин). Половое развитие у всех пациентов отставало. У всех пациентов была повторно подтверждена недостаточная секреция СТГ с помощью инсулиновой пробы с пиком выброса СТГ в среднем $0,6 \pm 0,47$ нг/мл, а также с низким уровнем инсулиноподобного ростового фактора 1 (ИРФ-1), количество которого в крови составляло в среднем $41,6 \pm 27,0$ нг/мл.

14 больных гипопитуитаризмом в детстве получали лечение препаратами ГР и необходимую заместительную терапию другими гормонами. Перед включением в исследование больные не принимали препаратов ГР несколько лет.

В ходе исследования перед лечением ГР, через 6 и 12 мес определяли следующие антропометрические показатели: рост (стадиометром международного стандарта "Holtain Limited Crymch, Dyfed"), массу тела (электронными весами "Soehnle"), ИМТ, соотношение окружности талии и окружности бедер (ОТ/ОБ). На аппарате "Bodystat 1500" (Великобритания) исследовали композицию тела обследуемых, определяя тощую, жировую, водяную массу (в кг), основной обмен (в ккал/сут).

Радиоиммунным методом с помощью коммерческих наборов "Polatom" (Польша) и "Immunotech" (Чехия) в сыворотке крови определяли содержание следующих гормонов: ГР (СТГ), трийодти-

ронина (T_3), свободного тироксина (T_4), ТТГ, ИРФ-1, кортизола, ЛГ, ФСГ, тестостерона, эстрадиола, прогестерона.

После получения информированного согласия на участие в исследовании определяли все указанные показатели и пациентам назначали препарат рекомбинантного ГР Биосома ("Биофа", Литва) по 12 МЕ в неделю (по 2 МЕ 6 раз в неделю подкожно в бедро с чередованием мест инъекций, в вечернее время перед сном). Антропометрические показатели, композицию тела, количество гормонов в сыворотке крови определяли до начала лечения и через 6 и 12 мес лечения.

Анализ полученных данных проводили с использованием статистической программы "Statistica" (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде средних арифметических и ошибки среднего ($M \pm SD$). Критический уровень значимости различий принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

В период лечения ГР биосома достоверно увеличился рост больных за 12 мес в среднем со $150,3 \pm 10,7$ до $152,5 \pm 10,7$ см ($p < 0,05$). Показатели прибавки роста за 12 мес лечения составили $0,4-8,6$ см (табл. 2). Прибавка роста у 5 больных в возрасте от 21 года до 36 лет при еще открытых зонах роста за 12 мес лечения ГР составила $2-8,6$ см ($2,0, 4,0, 4,0, 4,2, 8,6$ см).

За время лечения достоверно увеличились как масса тела — с $54,9$ до $56,6 \pm 11,8$ кг за 6 мес ($p < 0,01$) и до $58,2 \pm 12,6$ кг ($p < 0,01$) за 12 мес, так и ИМТ — с $24,1 \pm 3,0$ до $24,7 \pm 3,3$ $кг/м^2$ за 6 мес ($p < 0,05$) и до $24,8 \pm 3,6$ $кг/м^2$ ($p < 0,05$) за 12 мес (см. табл. 2). В то же время соотношение ОТ/ОБ уменьшилось с $0,85 \pm 0,08$ до $0,80 \pm 0,06$ за 6 мес ($p < 0,001$) и оставалось таким же через 12 мес ($p < 0,01$) (см. табл. 2).

Жировая масса тела в течение года лечения ГР биосома достоверно не менялась. Однако очень важно, что во время лечения ГР достоверно увеличивалась тощая и водяная масса тела. Тощая масса тела за 12 мес лечения увеличилась с $39,8 \pm 12,6$ до $40,3 \pm 10,4$ кг ($p < 0,05$). Водяная масса тела увеличилась от $28,2 \pm 5,6$ до $30,1 \pm 5,6$ кг ($p < 0,05$) уже за 6 мес и до $31,1 \pm 6,2$ кг ($p < 0,01$) за 12 мес лечения (см. табл. 2).

Важно, что во время лечения ГР биосома постоянно увеличивался основной обмен — от $1327,6 \pm 239,9$ ккал/сут перед лечением до $1355,7 \pm 241,0$ ккал/сут за 6 мес лечения ($p < 0,05$) и до $1401,0 \pm 256,9$ ккал/сутки ($p < 0,01$) за 12 мес лечения гормоном роста. Основной обмен достоверно увеличивался и в течение 2-го полугодия лечения ($p = 0,01$) (см. табл. 2).

В итоге, лечение ГР биосома привело к увеличению роста (при еще открытых зонах роста), массы тела, ИМТ, тощей и водяной массы тела, основного обмена, уменьшению соотношения ОТ/ОБ. Изменения в большинстве случаев были более выражены за первые 6 мес лечения. Исключение составляет основной обмен, постоянно увеличивавшийся до 12-го месяца.

Таблица 2

Изменение антропометрических показателей и композиции тела на фоне лечения ГР биосома ($M \pm SD$)

Показатель	Перед лечением	Через 6 мес лечения	Через 12 мес лечения	Достоверность различий
Рост, см	150,3 $\pm$ 10,7	151,2 $\pm$ 10,6	152,5 $\pm$ 10,7	$p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
Рост, SDS	-4,6 $\pm$ 1,7	-4,6 $\pm$ 1,9	-4,5 $\pm$ 1,8	нд
Масса тела, кг	54,9 $\pm$ 10,8	56,6 $\pm$ 11,8	58,2 $\pm$ 12,6	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$
ИМТ, кг/м ²	24,1 $\pm$ 3,0	24,7 $\pm$ 3,3	24,8 $\pm$ 3,6	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Соотношение ОТ/ОБ	0,85 $\pm$ 0,08	0,80 $\pm$ 0,06	0,80 $\pm$ 0,07	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$
Жировая масса тела, кг	16,4 $\pm$ 3,9	16,7 $\pm$ 5,7	15,9 $\pm$ 3,6	нд
Тощая масса тела, кг	39,8 $\pm$ 12,6	40,7 $\pm$ 11,8	40,3 $\pm$ 10,4	$p_2 < 0,05$
Водяная масса тела, кг	28,2 $\pm$ 5,6	30,1 $\pm$ 5,6	31,1 $\pm$ 6,2	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$
Основной обмен, ккал/сут	1327,6 $\pm$ 239,9	1355,7 $\pm$ 241,0	1401,8 $\pm$ 256,9	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$ $p_3 = 0,01$

Примечание. Здесь и в табл. 3: p_1 — достоверные различия между 0-м и 6-м месяцем лечения; p_2 — между 0-м и 12-м месяцем; p_3 — между 6-м и 12 месяцем; нд — недостоверно.

В нескольких исследованиях было установлено, что взрослые с соматотропной недостаточностью обладают чаще всего субнормальным основным обменом, зависящим от функции щитовидной железы, активности симпатической системы, количества тощей массы тела. Лечение же препаратами ГР увеличивает основной обмен как у больных с соматотропной недостаточностью, ожирением, так и у здоровых испытуемых [11, 14].

По данным большинства авторов, лечение препаратами ГР взрослых с соматотропной недостаточностью, действуя липолитически, значительно снижает жировую массу тела, а также увеличивает тощую массу тела. Установленные изменения были наиболее значительными до 6-го месяца лечения ГР [2, 5, 7].

ГР — важный фактор, регулирующий жировую массу в течение всей жизни. У больных с соматотропной недостаточностью количество подкожного жира (при исследовании с помощью компьютерной томографии) составляет примерно 75%, а количество интраабдоминального жира — на 84%

больше, чем у здоровых лиц. Большинство больных с соматотропной недостаточностью отличают тучность, меньшее количество тощей массы тела, низкая масса скелетных мышц, меньшее количество экстрацеллюлярной жидкости. Характерна меньшая физическая сила, пониженная минеральная плотность костей. В нескольких плацебо-контролируемых исследованиях было установлено, что лечение больных с соматотропной недостаточностью препаратами ГР (0,5—3,6 МЕ на 1 м² поверхности тела в сутки) нормализовало композицию тела: за 4—6 мес на 10% увеличивало тощую массу тела, массу мышц ног, снижало общее количество жировой массы тела (около 5 кг), количество подкожного и висцерального жира, влияло на гомеостаз водяной массы тела. Наибольшие изменения обычно отмечались во время первых месяцев лечения ГР [3].

По нашим данным на 1 количество жировой массы за 12 мес лечения ГР биосома у 3 обследуемых уменьшилось на 2—3 кг, а у некоторых оно даже увеличилось. Среднее количество жировой массы

Таблица 3

Динамика уровня гормонов в крови на фоне лечения ГР биосома ($M \pm SD$)

Гормон	Норма	Перед лечением	Через 6 мес лечения	Через 12 мес лечения	Достоверность различий
СТГ, нг/мл	2,55 $\pm$ 2,55	0,3 $\pm$ 0,2	0,3 $\pm$ 0,3	1,0 $\pm$ 1,5	нд
ИРФ-1, нг/мл	410 $\pm$ 140	41,6 $\pm$ 27,0	90,9 $\pm$ 51,7	113,9 $\pm$ 73,3	$p_1 = 0,0001$ $p_2 = 0,001$ $p_3 =$ нд
ТТГ, мМЕ/л	3,0 $\pm$ 2,7	1,0 $\pm$ 1,3	0,8 $\pm$ 0,8	0,7 $\pm$ 0,8	нд
Свободный Т ₄ , пмоль/л	16,4 $\pm$ 5,2	13,7 $\pm$ 3,3	11,4 $\pm$ 4,8	13,6 $\pm$ 2,0	$p_1 < 0,01$ $p_2 =$ нд $p_3 = 0,01$
Т ₃ , нмоль/л	1,3 $\pm$ 0,7	0,8 $\pm$ 0,3	1,2 $\pm$ 0,5	1,9 $\pm$ 0,4	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Кортизол, нмоль/л	утром 435 $\pm$ 247	229,3 $\pm$ 156,9	199,5 $\pm$ 146,8	209,9 $\pm$ 207,0	нд

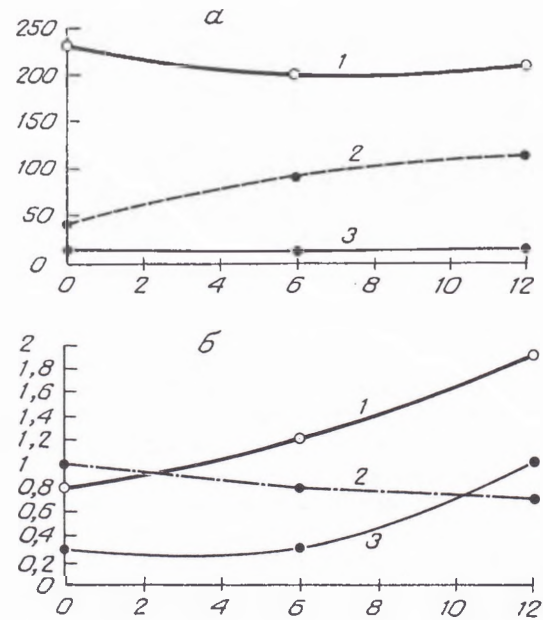
тела в группе обследованных не менялось возможно, из-за небольшой дозы ГР.

В ходе лечения ГР биосома оценивали динамику количества СТГ, ТТГ, свободного T_4 , T_3 , кортизола в крови. До лечения была выявлена недостаточность секреции соматотропной оси — сниженный ответ СТГ на стимуляцию инсулином, низкий уровень медиатора СТГ (ИРФ-1) — в среднем $41,6 \pm 27$ нг/мл (нормальный уровень у лиц старше 20 лет $92-423$ нг/мл). Во время лечения ГР биосома количество СТГ в крови не менялось, уровень же ИРФ-1 постоянно повышался — за 6 мес до $90,9 \pm 51,7$ нг/мл ($p = 0,0001$), за 12 мес — до $113,9 \pm 73,3$ нг/мл ($p = 0,001$) (табл. 3). Увеличение уровня ИРФ-1 в крови указывает на эффективность лечения препаратом Биосома, а также отражает биологические эффекты экзогенного СТГ на уровне органов-мишеней. Определение количества ИРФ-1 помогает мониторингу дозы ГР [5, 6].

До лечения были выявлены низкие уровни гонадотропинов, а также половых гормонов в крови, которые в ходе лечения не менялись. Уровень кортизола в крови утром до лечения был нормальным и составлял в среднем $229,3 \pm 156,9$ нмоль/л, а в ходе лечения достоверно не менялся (см. табл. 3, рисунок). Во время инсулиновой пробы ответная секреция кортизола была нормальной — пик в среднем до $475,2 \pm 170,4$ нмоль/л. Однако у 4 больных базальный уровень и ответная секреция кортизола на стимуляцию инсулином были снижены.

До лечения определяли функциональную активность гипотизарно-щитовидной оси: средние уровни ТТГ и свободного T_4 в крови были нормальными и составляли $1,0 \pm 1,3$ мМЕ/л и $13,7 \pm 3,3$ пмоль/л соответственно, в то же время средний уровень T_3 в крови был ниже нормы и составил $0,8 \pm 0,3$ нмоль/л (см. табл. 3). У части обследованных был выявлен центральный гипотиреоз, и они получали заместительную терапию T_4 . На фоне лечения ГР биосома средний уровень ТТГ не менялся, средний уровень свободного T_4 в крови достоверно снижался в границах нормы в среднем до $11,4 \pm 4,8$ пмоль/л ($p < 0,01$) за 6 мес лечения ГР биосома и повышался в среднем до нормального уровня ($13,6 \pm 2,0$ пмоль/л; $p = 0,01$) за 12 мес лечения. В то же время средний уровень T_3 в крови в ходе лечения постоянно повышался до нормы — за 6 мес до $1,2 \pm 0,5$ нмоль/л ($p < 0,01$), за 12 мес до $1,9 \pm 0,4$ нмоль/л ($p < 0,001$). Уровень T_3 в крови достоверно повышался и между 6-м и 12-м месяцам лечения ($p < 0,001$) (см. табл. 3, рисунок). Определена достоверная положительная корреляция уровня ИРФ-1 в крови и уровня T_3 на фоне лечения препаратом Биосома ($r = 0,63$; $p < 0,01$). Это позволяет полагать, что экзогенно вводимый ГР, увеличивая количество медиатора ИРФ-1 в крови, повышает также и уровень T_3 в крови.

На такие же изменения указывают и другие авторы. В нескольких исследованиях было установлено, что экзогенный ГР увеличивает периферическую конверсию общего и свободного T_4 в T_3 как у здоровых лиц, так и у больных с соматотропной недостаточностью и центральным гипотиреозом. Авторы предполагают, что существует тесная связь



Динамика уровня гормонов в крови во время лечения ГР биосома.

а: 1 — уровень кортизола (в нмоль/л); 2 — ИРФ-1 (в нг/мл); 3 — свободного T_4 (в нмоль/л); б: 1 — уровень T_3 (в нмоль/л); 2 — ТТГ (в мМЕ/л); 3 — ГР (в нг/мл). По осям ординат — концентрация гормонов; по осям абсцисс — продолжительность лечения (в мес).

между осью ГР—ИРФ-1 и тиреоидными гормонами [5, 6].

Похожие изменения были выявлены у здоровых молодых людей при кратковременном введении им ГР ($0,1$ МЕ/кг в течение 10 дней) [13] и у женщин с ожирением ($0,09$ МЕ/кг идеальной массы 5 нед) [7]. Количество T_3 в крови увеличилось на 15 и 24% соответственно. У женщин на 20% увеличилось также потребление энергии.

ГР и гормоны щитовидной железы оказывают многогранное действие на обмен веществ. Эти 2 гормональные системы взаимодействуют между собой: T_3 стимулирует транскрипцию гена ГР, секрецию ГР и уровень мРНК, увеличивает количество рецепторов ИРФ-1, экспрессию мРНК ИРФ-1. Как ГР, так и T_3 похоже действуют на кардиоваскулярную систему, обмен жиров, расходование энергии, однако обладают различными специфическими свойствами [3, 12].

Лечение ГР стимулирует периферическую конверсию T_4 в T_3 . Снижение количества T_4 во время лечения ГР больных с гипопитуитаризмом указывает на проявление бывшего до лечения субклинического центрального гипотиреоза. Авторы предполагают, что нормальная соматотропная функция является существенным фактором нормального метаболизма йодтиронинов [10].

В начале лечения ГР биосома у некоторых больных гипопитуитаризмом наблюдалась отеочность век и ног. Данные явления были преходящими и существенно не отражались на общем состоянии пациентов.

Таким образом, по данным нашего исследования, лечение взрослых больных гипопитуитаризмом с множественной недостаточностью гормонов аденогипофиза (в том числе и с соматотропной не-

достаточностью) малыми дозами (2 МЕ/сут) препарата рекомбинантного ГР Биосома увеличивало рост (при открытых зонах роста), основной обмен, массу тела, ИМТ, уменьшало соотношение ОТ/ОБ, положительно меняло композицию тела (увеличивало тощую и водяную массу), гормональные показатели, улучшало общее самочувствие, внешность, мышечную силу, психологическое самочувствие.

Выводы

1. Лечение взрослых больных гипопитуитаризмом с соматотропной недостаточностью малыми дозами (2 МЕ/сут) препарата рекомбинантного ГР Биосома увеличивает рост пациентов с еще незакрытыми зонами роста.
2. На фоне лечения увеличились масса тела, ИМТ и уменьшилось соотношение ОТ/ОБ за 6 и 12 мес. Во 2-м полугодии показатели не менялись.
3. Во время лечения менялась композиция тела — достоверно увеличилась тощая и водяная масса тела за 6 и 12 мес по сравнению с базальной. Жировая масса тела на фоне лечения не менялась.
4. Во время всего лечения ГР биосома постоянно увеличивался основной обмен.
5. На фоне лечения не менялся уровень ГР, ТТГ, гонадотропинов, половых гормонов, кортизола в крови.
6. В течение всего периода лечения до 12-го месяца достоверно увеличивался уровень ИРФ-1 и T_3 в крови. Выявлена положительная корреляция ме-

жду уровнем ИРФ-1 и T_3 в крови во время лечения. Уровень свободного T_4 в крови за 6 мес лечения ГР достоверно снизился в пределах нормы и повысился до базального уровня за 12 мес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Тюльпаков А. Н., Петеркова В. А. Соматотропная недостаточность. — М., 1998.
2. Binnerts A., Deurenberg P., Swart G. R. et al. // Am. J. Clin. Nutr. — 1992. — Vol. 55. — P. 918—923.
3. Binnerts A., Swart G. R., Wilson J. H. et al. // Clin. Endocrinol. — 1992. — Vol. 37. — P. 79—87.
4. Cuneo R. C., Salomon F., McGauley G. A. et al. // Clin. Endocrinol. — 1992. — Vol. 37. — P. 387—397.
5. Growth Hormone Replacement Therapy in Adults with Hypopituitary Disease: a Guide to Diagnosis and Management / Ed. by The Medicine Group (Education) Ltd. — Oxfordshire, 1998.
6. Growth Hormone in Adults: Physiological and Clinical Aspects / Eds. A. Juul, J. O. L. Jorgensen. — Cambridge, 2000.
7. Jorgensen J. O. L., Pedersen S. B., Borglum J. et al. // Metabolism. — 1994. — Vol. 43. — P. 872—877.
8. Rosen T., Hansson T., Granhed H. et al. // Acta Endocrinol. — 1993. — Vol. 129. — P. 201—208.
9. Rosen T., Wren L., Wilhelmsen L. et al. // Clin. Endocrinol. — 1994. — Vol. 40. — P. 111—116.
10. Shahi M., Beshyah S., Hackett D. et al. // Br. Heart J. — 1991. — Vol. 66. — P. 58—62.
11. Stenlof K., Johansson J. O., Lonn L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 1255—1260.
12. Thuesen L., Jurgensen J. O. L., Muller J. et al. // Clin. Endocrinol. — 1994. — Vol. 41. — P. 615—620.
13. Wolthers T., Grofte T., Moler N. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 1416—1419.
14. Wolthers T., Grofte T., Norrelund H. et al. // Metabolism. — 1998. — Vol. 47. — P. 83—88.

Поступила 14.05.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 615.357:577.175.72].03:616.43

М. Б. Анциферов, Л. Г. Дорофеева, О. М. Котешкова, Н. А. Колерова, Д. А. Горелова, Е. В. Петранева

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ИНСУЛИНА ГЛАРГИН (ЛАНТУС) В РАБОТЕ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ МОСКВЫ: АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Эндокринологический диспансер (главный врач — проф. М. Б. Анциферов) Департамента здравоохранения Москвы

Приведены результаты клинического применения инсулина гларгин (лантус) в работе эндокринологической службы Москвы. Дана оценка эффективности, безопасности и удовлетворенности лечением сахарного диабета (СД). Представлены данные по длительному наблюдению пациентов, получающих лантус в качестве базального инсулина в реальной клинической практике. Показано, что применение инсулина гларгин (лантус) в качестве базального инсулина позволяет значительно улучшить гликемический контроль у пациентов с СД 1-го и 2-го типов не только при кратковременном курсе лечения (3 мес), но и при длительном применении (1 год). При этом улучшение показателей углеводного обмена не сопровождается увеличением дозы базального инсулина у пациентов с СД 1-го типа, в то время как у пациентов СД 2-го типа наблюдается увеличение дозы лантуса по сравнению с дозой НПХ-инсулина. Наиболее значительное улучшение показателей гликемии наблюдается при применении поддерживающей дозы через 1 год лечения. Почти все пациенты с СД 1-го и 2-го типов выразили удовлетворенность лечением и желание продолжить терапию лантусом. Полученные в данной работе результаты способствовали интеграции накопленного клинического опыта в работу всей эндокринологической службы Москвы.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го и 2-го типов, гларгин, лантус, инсулинотерапия, гликемический контроль.

The paper presents the results of clinical use of glargine insulin (Lantus) in the work of the Moscow endocrinological service. It gives an assessment of the effectiveness, safety, and satisfaction with treatment for diabetes mellitus (DM). The data on a follow-up of patients receiving Lantus as basal insulin in real clinical practice are shown. The use of glargine insulin (Lantus) as basal insulin not only in the short (3-month) course of therapy, but also in the long (1-year) course is demonstrated to considerably improve glycemic control in patients with types 1 and 2 DM. The improvement of carbohydrate metabolic parameters is not attended by the increase in the dose of basal insulin in patients with type 1 DM while the increase in the dose of Lantus was observed in patients with type 2 DM as compared with that of NPH insulin. The greatest improvement in the parameters of glycemia was seen 1 year following the