

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ГОРМОНА РОСТА У ВЗРОСЛЫХ. ВВЕДЕНИЕ В ПРОБЛЕМУ

Подразделение эндокринологии, Терапевтическое отделение Салгрэнской больницы, Гетеборг, Швеция

Предисловие

Недостаточность гормона роста (ГР) в течение длительного времени распознавалась только в детском возрасте. Были получены убедительные данные, свидетельствующие о том, что заместительная терапия ГР эффективно стимулирует рост и позволяет во многих случаях достигать нормальных конечных показателей физического развития. Совсем недавно было показано, что наиболее эффективным в этом отношении оказалось назначение регулярных вечерних инъекций препарата, которые имитируют физиологическую секрецию ГР в течение сна. Несмотря на то что ускорение линейного роста является наиболее объективным критерием эффективности терапии ГР, известно, что ГР оказывает значительное влияние на структуру тела, вызывая уменьшение жировых масс и увеличение мышечной массы тела.

До недавнего времени ГР не рассматривали в качестве важного гормонального регулятора у взрослых, в связи с чем не проводилось изучение недостаточности ГР и лечение детей с недостаточностью ГР при достижении ими совершеннолетия, а также больных с гипопитуитаризмом, заболевших во взрослом возрасте. Однако в 1989 г. в результате проведения двух исследований, выполненных двойным слепым методом с применением плацебо в контрольной группе, выявили эффективность заместительной терапии ГР у взрослых с аномально низким уровнем ГР, вплоть до тяжелой степени недостаточности ГР. Дальнейшие исследования показали наличие нарушений как физического, так и психического статуса у взрослых, у которых недостаточность ГР развивается в результате опухолевого процесса в гипофизе или же его терапии. Большинство этих нарушений, но не все, поддаются коррекции в результате заместительной терапии ГР, что подтверждает существенное влияние ГР на протяжении всей жизни.

В настоящее время недостаточность ГР диагностируется, как правило, в случае, если в ответ на провокацию уровень ГР не увеличивается выше 15 мЕД/л и при этом определяется низкое содержание инсулиноподобного ростового фактора I (ИРФ-I) в плазме крови. Симптоматика недостаточности ГР у взрослых сходна с наблюдаемой при ухудшении качества жизни и включает подавленность, повышенную возбудимость, пассивность, сниженную жизнедеятельность наряду с плохим состоянием здоровья в целом. Более того, больные становятся эмоционально замкнутыми и изолированными от жизни. Эти психологические симптомы сопровождаются изменениями физического статуса, включающими увеличение жировой массы тела, соответствующее уменьшение мышечной массы тела и объема внеклеточной жидкости, а также снижение скорости метаболизма.

Наряду с этим уменьшаются объем и сила мышц, переносимость физических нагрузок.

Наиболее обнадеживающим является то, что психологические и физические нарушения, выявляемые у взрослых больных с недостаточностью ГР, как было показано двойными слепыми плацебо-контролируемыми исследованиями, восстанавливаются до нормы в результате заместительной терапии ГР. Необходимо отметить хорошую воспроизводимость результатов исследований, выполненных в разных странах. Несмотря на это, необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на подбор оптимальных схем лечения.

Профессор Peter H. Sönksen
Медицинская школа
больницы Св. Томаса
Лондон, Великобритания

История вопроса

Физиологические последствия недостаточности ГР у взрослых были описаны Т. Falkheden в 1963 г. в его работе по патофизиологическим проявлениям гипопизэктомии. Т. Falkheden отметил изменения некоторых физиологических показателей после гипопизэктомии у больных с метастазирующим раком молочной железы, сахарным диабетом и акромегалией. Снижались показатели основного метаболизма, функция почек, объем крови и функция сердечно-сосудистой системы (рис. 1). Эти нарушения, по всей видимости, не зависели от снижения функции надпочечников, щитовидной и половых желез.

Т. Falkheden пришел к заключению, что какой-то эндокринный фактор, отличный от гормонов надпочечников, щитовидной железы и половых гормонов, исчезал после гипопизэктомии. Основываясь

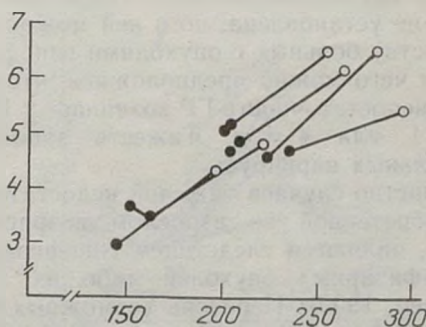


Рис. 1. Снижение сердечного выброса и потребления кислорода после гипопизэктомии у 6 больных, обследованных Т. Falkheden. Данные Т. Falkheden, (1963).

Светлые кружки — до гипопизэктомии, темные кружки — после гипопизэктомии. По оси ординат — сердечный выброс (в л/мин); по оси абсцисс — потребление кислорода (в мл/мин).

Таблица 1

Причины гипофизарной недостаточности у 333 больных
(по данным Т. Rosen, В.-Å. Bengtsson, 1990)

Причина	Число больных
Аденома гипофиза	223
Краниофарингиома	34
Менингиома	7
Холестеатома	2
Пинеалома	1
Дисгерминома	1
Миксоглиома	1
Хордома	1
Астроцитомы	1
Арахноидальная киста	1
Доброкачественная кистозная тератома	1
Недифференцированная опухоль	7
Идиопатическая	53

на результатах исследований, описывающих действие ГР на метаболизм, он предложил, что в результате гипофизэктомии прекращается или снижается секреция этого гормона, что вызывает наблюдаемые нарушения.

Поскольку ограниченная доступность ГР препятствовала проведению дальнейших проверок гипотезы Т. Falkheden, лишь сведения, полученные из других источников, послужили подтверждением метаболических эффектов ГР у взрослых лиц. Имеется сообщение (М. Raben, 1962) о повышении работоспособности в результате заместительной терапии ГР у 35-летнего мужчины с недостаточностью ГР.

Систематическое изучение проявлений недостаточности ГР у взрослых началось в конце 80-х годов после внедрения рекомбинантного человеческого ГР. В 1987 г. три группы, возглавляемые проф. Питером Сёнксеном в Лондоне, д-ром Йенс-Сандаем Кристиансеном в Аархусе и автором настоящей статьи в Гетеборге, независимо друг от друга начали проводить клинические испытания заместительной терапии ГР с целью установить признаки и симптомы недостаточности ГР у взрослых.

Встречаемость и причины недостаточности гормона роста у взрослых

Частота возникновения недостаточности ГР у взрослых не установлена, но о ней можно судить по количеству больных с опухолями гипофиза, на основании чего можно предположить, что приобретенная недостаточность ГР возникает у 10 больных на 1 млн в год. Тяжесть заболевания у этих больных варьирует.

Большинство случаев тяжелой недостаточности ГР, приобретенной во взрослом возрасте, по-видимому, являются следствием гипофизарных и окологипофизарных опухолей либо их лечения (Р. Sönksen, 1990). Перечень возможных причин гипофизарной недостаточности приводится в табл. 1 (Т. Rosen и В.-Å. Bengtsson, 1990). Среди этих причин наиболее часто встречаются доброкачественные опухоли гипофиза (рис. 2).

Примечательно, что снижение уровня гормонов при прогрессирующей гипофизарной недостаточности происходит в определенной последователь-

ности, причем секреция ГР, по-видимому, наиболее чувствительна к повреждению гипофиза (рис. 3). Первым в циркуляции снижается уровень ГР, затем гонадотропных гормонов и, наконец, тиреотропного гормона (ТТГ) и аденокортикотропина (АКТГ).

Действие ГР

К числу разнообразных и разнонаправленных действий ГР относятся:

- активация роста костей и хрящей;
- липолитическое действие, приводящее к снижению содержания жира в организме;
- анаболическое действие на большинство тканей, вызывающее увеличение массы клеток;
- антинатрийуретическое действие, способствующее увеличению количества внеклеточной воды.

Активация роста кости и хряща

Введение ГР в проксимальный эпифизарный хрящ лучевой кости гипофизэктомированных крыс активирует рост кости в длину (О. Isaksson и соавт., 1982). Этот эффект, по-видимому, является результатом стимуляции ГР пролиферации хондроцитов внутри ростовой пластинки, посредством которой осуществляется ростстимулирующее действие ГР на скелет, что, собственно, лежит в основе лечения низкорослости у детей с недостаточностью ГР.

Влияние ГР на метаболизм кости не ограничивается препубертатным периодом. Образова-

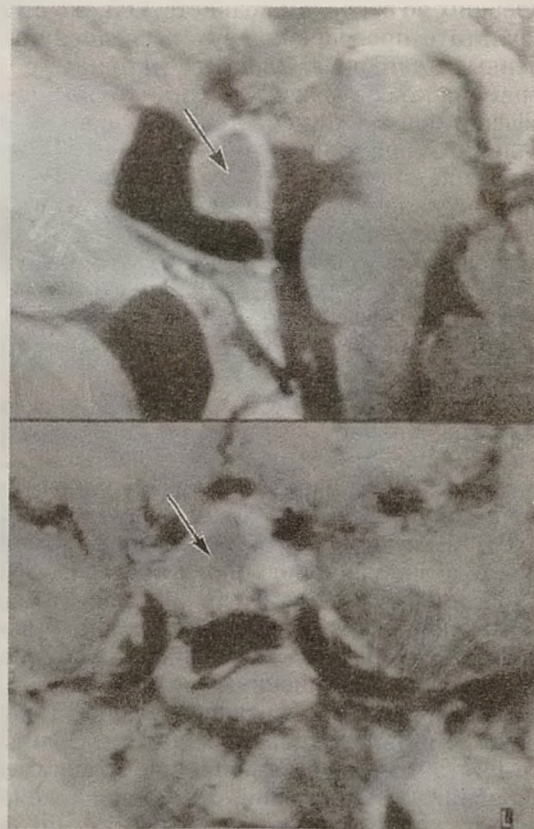
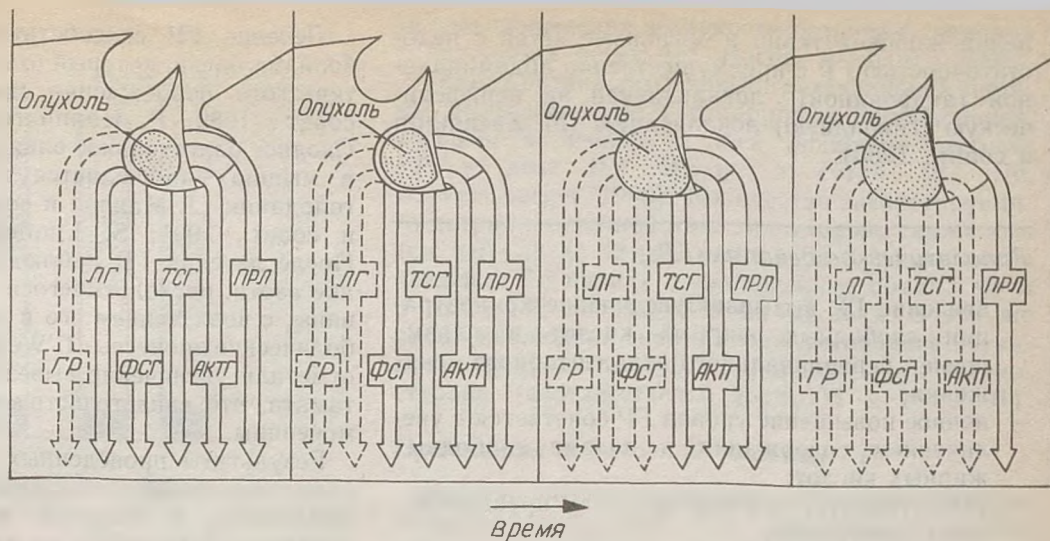


Рис. 2. МРТ-сканограмма аденомы гипофиза (стрелки), являющейся наиболее частой причиной гипопитуитаризма.

Вверху — сагитальный срез, внизу — коронарный срез. Данные Р. Sönksen (1990).

Рис. 3. Типичная последовательность снижения секреции гипоталамических гормонов при гипопитуитаризме, начальной фазой которого является развитие недостаточности ГР.



ние кости и ее резорбция происходят постоянно и у взрослых. Исследования разных авторов на фоне лечения ГР у взрослых выявили увеличение в плазме уровня остеокальцина, являющегося маркером активности остеобластов (рис. 4). (J. Johansen и соавт., 1990; R. Marcus и соавт., 1990; В.-Å. Bengtsson и соавт. 1993). Однако до конца непонятен механизм действия ГР на кость у взрослых, хотя предполагается его осуществление через увеличение доступности минералов либо непосредственное влияние на пролиферацию остеобластов. В подтверждение первого возможного пути было показано, что ГР, действуя через ИРФ-1, активирует 25-гидроксивитамин D-1α-гидроксилазу почек, вследствие чего увеличивается абсорбция кальция и фосфатов в кишечнике. Наряду с этим выявлено, что ГР увеличивает реабсорбцию фосфатов в почках (R. Bonillon, 1991). Рецепторы к ГР опосредуют прямое влияние ГР на пролиферацию остеобластов. Результаты работ R. Vargnaud и соавт. (1991), полученные на линии клонированных остеобластоподобных клеток крысы; позволили предположить, что на этих клетках имеются рецепторы к ГР и что пролиферативное действие ГР опосредуется через эти рецепторы.

Действие ГР на костную систему:

- стимулирует пролиферацию хондроцитов в ростовой пластинке;
- увеличивает абсорбцию кальция и фосфатов в кишечнике;
- активирует пролиферацию остеобластов.

Липолитическое действие

Липолиз явился первым метаболическим эффектом ГР, который был описан у людей (M. Raben, C. Hollenberg, 1959). Липолитический ответ на действие ГР как у здоровых, так и у больных после гипопитуэктомии заключается в первоначальном снижении концентрации свободных жирных кислот, которое продолжается около 2 ч. Уже давно было известно, что он обусловлен транзиторным инсулиноподобным действием ГР и в последующем сопровождается увеличением в

плазме концентрации свободных жирных кислот (O. Pearson и соавт., 1960; S. Fineberg, T. Merimee, 1974). Данные исследований последних лет позволяют предположить, что ночное увеличение уровня ГР может вызывать мобилизацию жировых депо у здоровых людей. В работе U. Keller, J. Miles (1991) было показано, что при введении ГР добровольцам с фармакологически индуцированной недостаточностью ГР по схеме, имитирующей его максимальную секрецию в ночные часы, происходило увеличение как скорости появления, так и концентрации палмитата в плазме.

На клеточном уровне ГР стимулирует дифференцировку преадипоцитов в адипоциты, таким образом увеличивая число клеток жировой ткани (H. Green и соавт., 1985). Было также показано, что введение ГР детям с недостаточностью ГР вызывает значительное уменьшение как размера абдоминальных адипоцитов, выражающееся в изменении содержания липидов в клетке, так и общей базальной скорости липогенеза (M. Rosenbaum и соавт., 1989). В этой работе уменьшение содержания липидов коррелировало с изменением чувствительности к инсулину, что свидетельствовало об изменении чувствительности к инсулину, вызываемых ГР в определенной области. Другие исследователи показали, что лечение ГР приводит к изменению анатомического распре-

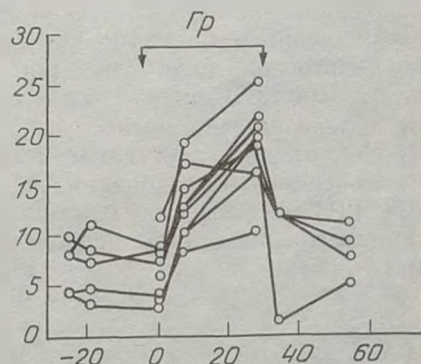


Рис. 4. Концентрация остеокальцина на фоне приема плацебо (этап I, 5 больных; этап III, 4 больных) и лечения ГР (этап II, 9 больных; стрелки). Данные В.-Å. Bengtsson и соавт. (1993).

По оси ординат — концентрация остеокальцина (в мкг/л); по оси абсцисс — время (в нед.).

ления жировой ткани в организме детей с недостаточностью ГР с преимущественно абдоминальной (андроидной) локализацией на периферическую (гиноидную) локализацию (M. Zachmann и соавт., 1980).

Липолитическое действие ГР:

- введение ГР вызывает увеличение концентрации свободных жирных кислот в плазме после первоначального транзиторного снижения;
- ночное повышение уровня ГР сочетается с увеличением содержания в плазме свободных жирных кислот;
- ГР активирует дифференцировку преадипоцитов в адипоциты;
- лечение ГР приводит к перераспределению жировой клетчатки со сменой преимущественно абдоминальной локализации на периферическую.

Анаболическое действие

Анаболическое действие ГР было обнаружено в 50-х годах, когда D. Ikko и соавт. сообщили о том, что введение ГР здоровым людям вызывало ретенцию азота. После этого несколько исследований было посвящено изучению возможного использования ГР для лечения катаболических заболеваний. Результаты исследований позволили сделать предположение, что ГР может быть эффективным в случаях тяжелой катаболической атрофии, вызванной травмой или хирургическим вмешательством. В настоящее время лечение направлено на снижение стрессорного ответа на повреждение и обеспечение оптимального парентерального питания (D. Wilmore, 1991).

Первые исследования были посвящены изучению возможного использования ГР для лечения больных с ожогами. Обнаружили, что лечение ГР приводило к улучшению азотного равновесия, коррекции содержания калия и фосфора, а также сопровождалось уменьшением потерь альбумина (J. Prudden и соавт., 1956; S.-O. Liljedahl и соавт., 1961). Подобные результаты были получены при использовании ГР для лечения в послеоперационном периоде больных, которым были произведены ортопедическая операция или герниорафия (C. Roe, J. Kinney, 1962; I. Johnston, 1963). Как только рекомбинантный человеческий ГР стал более широко доступным, были приняты дальнейшие исследования возможного применения ГР для лечения ожогов, сепсиса, травм и в послеоперационном периоде (D. Wilmore, 1991).

После массивного хирургического вмешательства или травмы ГР:

- улучшает азотный баланс, восстанавливает содержание калия и фосфора;
- уменьшает катаболизм белка.

Лечение ГР способствует уменьшению катаболизма белка, который отмечается после травматического повреждения мышц (Z.-M. Jiang, и соавт., 1989; F. Hammarqvist и соавт., 1992). Сходное благотворное влияние ГР на синтез белка в мышцах наблюдается в процессе неполного голодания (J. Manson и соавт., 1988; D. Fryburg и соавт., 1991; S. Lundeborg и соавт. 1991). После лечения ГР наблюдалось перераспределение азота, расходуемого на образование мочевины, с вовлечением его в экстрапеченочные анаболические процессы. T. Welbourne и соавт. (1989) отметили увеличение выведения печеночного глутамата, что свидетельствует о снижении синтеза мочевины.

Результаты проведенных на животных опытов также показывают, что анаболическое действие ГР выявлялось в большей мере в случае, если животные находились на диете с высоким содержанием белка (R. Campbell и соавт., 1990; T. Carenga и соавт., 1990; Mac Rae и соавт., 1991).

Изучение влияния заместительной терапии ГР на гипопитуитаризированных крыс показывает, что ГР непосредственно действует на мышечную ткань, а не через ИРФ-1 (H.-P. Guler, 1988). Однако нельзя исключить паракринного влияния ИРФ-1 (J. Isgaard и соавт., 1989).

Антинатрийуретическое действие

В течение длительного времени считали, что задержка натрия, ведущая к увеличению объема жидкости в организме, обусловлена влиянием ГР. Механизм этого действия ГР не до конца изучен, хотя имеются подтверждения как прямого действия ГР на почки, так и его опосредованного влияния через ренин-ангиотензиновую систему

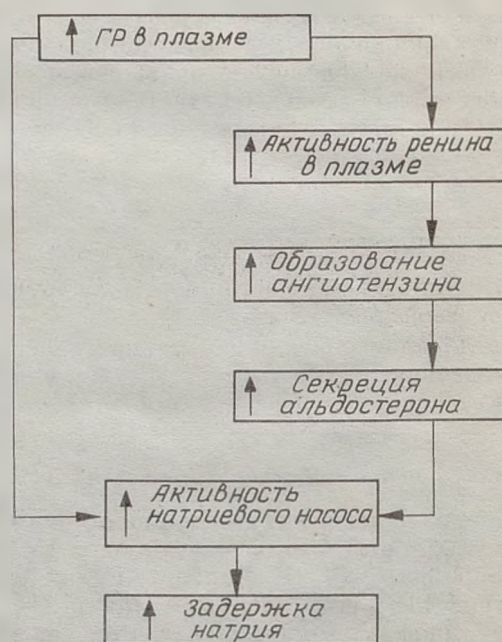


Рис. 5. Антинатрийуретическое действие ГР может быть обусловлено как прямой стимуляцией натриевого насоса в почечных канальцах, так и опосредованно, путем активации ренин-ангиотензиновой системы.

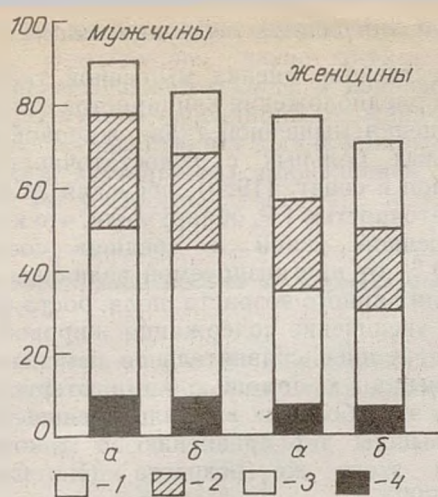


Рис. 6. Состав организма у 64 нелеченых больных акромегалией (38 мужчин, 26 женщин) в сопоставлении с нормативами, рассчитанными для контрольной группы. В.А. Bengtsson и соавт.

1 — жир тела, 2 — внеклеточная вода, 3 — клеточная масса тела, 4 — свободный от жира внеклеточный остаток.
По вертикали — масса тела (в кг): а — измеренный, б — расчетный.

(рис. 5) (E. Venning и соавт., 1956; J. Beck и соавт. 1957; S. Biglieri и соавт., 1961; K. Ho, A. Weissberger, 1990).

ГР способен вызывать реабсорбцию натрия:

- непосредственно увеличивая активность натриевых насосов в канальцах почек;
- опосредованно, через активацию ренин-ангиотензиновой системы.

Прямое влияние, оказываемое ГР на почку, может лежать в основе антинатрийуретического действия ГР, наблюдаемого у больных с двусторонней адреналэктомией и у экспериментальных животных (E. Biglieri и соавт., 1961; Ludens и соавт., 1969). Подтверждением этого явились результаты обследования больных с акромегалией, указывающие на то, что ГР может действовать

за счет повышения активности натриевых каналов в канальцах почек (H. Herlitz и соавт., 1992).

Острая активация ренин-ангиотензиновой системы была выявлена у 6 здоровых добровольцев, которым в течение 5 дней подкожно вводили ГР в дозе 0,2 МЕ/кг в сутки (K. Ho, A. Weissberger, 1990). Количество экскретируемого натрия в суточной моче значительно снижалось (со 197 ± 38 до 42 ± 20 ммоль) на 3-й день после введения ГР наряду с уменьшением объема мочи с 1652 ± 182 до 848 ± 348 мл за день. В это же время наблюдали значительное увеличение активности ренина плазмы и концентрации альдостерона (соответственно $p < 0,005$ и $p < 0,001$).

Проявления избыточной секреции ГР

Метаболические изменения, обусловленные повышенной секрецией ГР, аналогичны наблюдаемым у больных с акромегалией. У этих больных, по-видимому, усиливается антинатрийуретическое, анаболическое и липолитическое действие ГР, что приводит к значительному возрастанию массы тела по сравнению с таковой у здоровых лиц такого же роста и выраженными изменениями метаболизма организма по сравнению с нормальными показателями, определяемыми при нормальной массе тела. У нелеченых больных с акромегалией значительно возрастают объем клеточной массы и количество внеклеточной воды, в то время как снижается содержание жировой ткани в организме (рис. 6). Более того, определяется достоверная отрицательная взаимосвязь концентрации ГР и процента содержания жировой ткани в организме у больных мужского и женского пола ($p < 0,01$, $r = -0,453$, $n = 45$) (В.-А. Bengtsson и соавт., 1989a).

Лечение избыточной секреции ГР у больных с акромегалией приводит к обратному развитию наблюдаемых изменений состава организма (В.-А. Bengtsson и соавт., 1989b). Это было подтверждено исследованиями R.-Z.M. Brumter (1992) у больных с акромегалией, у которых через год после трансфеноидальной аденомэктомии при проведении компьютерной томографии брюшной области было выявлено увеличение количества жировой ткани, расположенной подкожно и висцерально (рис. 7).

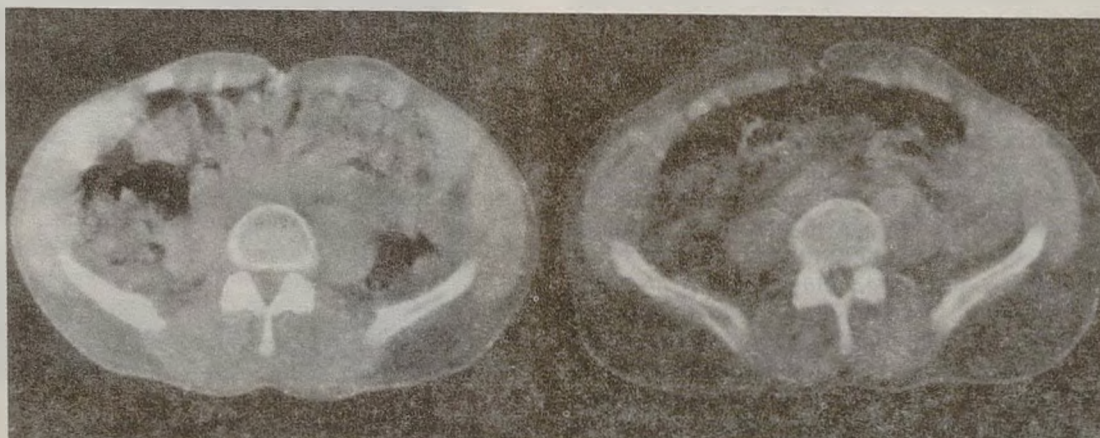


Рис. 7. Компьютерная томограмма абдоминальной области у больного акромегалией, свидетельствующая об увеличении подкожного и висцерального жира спустя 1 год после трансфеноидальной аденомэктомии (справа). Данные R.-J. M. Brumter (1992).

- снижение количества жировой ткани;
- увеличение количества внеклеточной воды;
- увеличение клеточной массы тела.

Характерные клинические симптомы недостаточности ГР у взрослых

Недостаточность ГР у взрослых характеризуется специфическими изменениями в организме, а именно: увеличением содержания жировой ткани в организме, снижением мышечной массы и содержания внеклеточной воды, уменьшением плотности костей. Наряду с этими изменениями отмечают ухудшение как субъективных, так и объективных показателей физического и психологического состояния здоровья.

Увеличение отложения жира

Взрослые с недостаточностью ГР имеют, как правило, избыточную массу тела для своего роста, что является результатом увеличения количества жировой ткани. Обследование 106 больных с недостаточностью ГР показало, что масса тела мужчин превышала предполагаемую нормальную массу на 7,5 кг, а женщин на 3,6 кг (Т. Rosén и соавт., 1993а). В этом же исследовании было выявлено повышенное содержание жировой ткани у больных мужского и женского пола по сравнению с должествующей массой тела (2,4 кг у мужчин и 3,3 кг у женщин). Похожие результаты были получены F. Salomon и соавт. (1989) в больнице Св. Томаса в Лондоне, они обнаружили увеличение средней массы тела до $126,5 \pm 5,5$ % от идеальной у 24 больных с недостаточностью ГР наряду со снижением отношения количества мышечной ткани организма к содержанию жировой ткани.

Избыточное отложение жировой ткани у взрослых с недостаточностью ГР наблюдается преимущественно в брюшной области, в висцеральном и подкожном депо. Характерное распределение жировой ткани отчетливо выявляется на поперечных срезах, полученных с помощью компьютерной томографии у 10 взрослых больных с приобретенной недостаточностью ГР, развившейся вследствие опухолевого поражения гипофизарной (9 больных) и окологипофизарной областей (1 больной) (рис. 8) (В.-А. Bengtsson и соавт., 1993).

У больных с недостаточностью ГР наряду с повышенным отложением жировой ткани выявляются нарушения метаболизма липопротеинов. Обследование 104 взрослых больных с недостаточностью ГР (66 мужчин и 38 женщин в возрасте от 18 до 74 лет) выявило значительное увеличение концентрации сывороточных триглицеридов и достоверное снижение средней концентрации комплекса липопротеинов высокой плотности и холестерина (ЛВП ХС) по сравнению с этими показателями у контрольной популяции такой же возрастной группы. Уровень холестерина в крови этих больных не отличался от такового в контрольной популяции (Т. Rosén и соавт., 1993, данные будут опубликованы).

Снижение содержания мышечной массы

Количественная оценка мышечной ткани подтвердила предположения клиницистов относительно замещения мышечной ткани жировой тканью у взрослых больных с недостаточностью ГР. F. Salomon и соавт. (1989), обследуя 24 больных с недостаточностью ГР, обнаружили, что количество мышечной ткани в среднем составляло $92,6 \pm 2,0$ % от прогнозируемой величины, характерной для данного возраста, пола, роста и массы, а также увеличение содержания жировой ткани. Непосредственное сравнительное измерение бедренной мышцы с помощью компьютерной томографии у этих больных выявило уменьшение размеров мышцы по сравнению с таковыми у контроля этого же возраста (R. Cuneo и соавт., 1990).

Заключение о замене мышечной ткани жировой у больных с недостаточностью ГР было подтверждено результатами измерения относительного распределения мышечной и жировой ткани в области бедра с помощью компьютерной томографии. У 22 больных с недостаточностью ГР мягкие ткани бедра в среднем состояли на 65 % из мышечной ткани и на 35 % из жировой ткани. У здоровых лиц состав мягких тканей бедра был представлен на 85 % мышечной и на 15 % жировой тканью (J. Jorgensen и соавт., 1989).

Снижение количества внеклеточной воды

Отказ от традиционной модели состава организма, представленной двумя составляющими, и за-

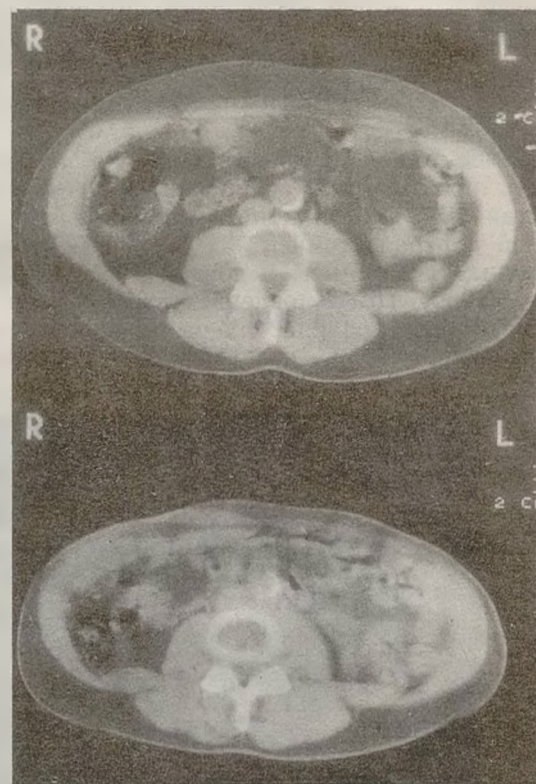


Рис. 8. Компьютерная томограмма на уровне L₃ — L₄ у взрослого больного с недостаточностью ГР до (верхний снимок) и после (нижний снимок) 26 нед лечения ГР. На сканограмме четко прослеживается уменьшение массы как висцерального, так и подкожного жира (темно-серые области). Данные В.-А. Bengtsson и соавт.

мена ее моделью, включающей четыре составляющих, учитывающей такие параметры, как объем внеклеточной жидкости и количество внеклеточного сухого свободного от жира остатка, позволило установить, что дегидратация является еще одним характерным проявлением недостаточности ГР у взрослых.

Состав организма: модель из четырех составляющих частей

Модель состава организма из четырех составляющих частей определяет массу тела как сумму четырех составляющих:

- клеточная масса тела (КМТ);
- внеклеточная вода (ВВ);
- внеклеточный свободный от жира сухой остаток (ВСЖСО);
- жировая ткань организма (ЖТО).

Удельный вес этих индивидуальных составляющих рассчитывают, исходя из измерения трех показателей: содержания калия в организме (СКО), общего содержания воды в организме (СВО) и массы тела (МТ); четвертый показатель, нормальная масса тела (МТ_{норм}), определяется соответственно росту, возрасту, полу по массоростовой нормограмме для заданной популяции.

Производят следующие вычисления:

- $KMT(кг) = СКО(ммоль) / 120$;
- $ВВ(кг) = СВО(кг) - KBV^*(кг)$;
- $KBV(кг) = 0,75 \times KMT(кг)$;
- $ВСЖСО(кг) = 0,12 \times МТ_{норм}(кг)$;
- $ЖТО(кг) = МТ - (KMT + ВВ + ВСЖСО)$.

В процессе обследования 106 взрослых больных с недостаточностью ГР (69 мужчин и 37 женщин) каждый показатель состава организма вычисляли с помощью модели с четырьмя составляющими частями и сравнивали со значениями, полученными при обследовании 476 случайно отобранных здоровых лиц (134 мужчины и 342 женщины в возрасте от 20 до 70 лет). Полученные значения содержания внеклеточной воды были значительно снижены как у мужчин, так и у женщин (соответственно 2,4 и 2,8 кг), а также уменьшен объем внеклеточной жидкости приблизительно на 15 % (рис. 9) (Т. Rosén и соавт., 1993а).

Одним из возможных объяснений снижения содержания внеклеточной воды может быть уменьшение активности N-K-каналов в результате снижения в крови содержания ГР (Т. Rosén и соавт., 1993а). Подтверждением этой гипотезы являются результаты двух независимо проведенных исследований взаимосвязи содержания ГР и количества внеклеточной воды. Во-первых, было показано, что ГР активирует положительный натриевый баланс, что приводит к увеличению количества внеклеточной воды (D. Ikkos и соавт., 1954). Данное явление характерно для больных с акромегалией, у которых объем внеклеточной жидкости может возрастать до 25 % (В.-А. Bengtsson и соавт., 1989а). Во-вторых, положительное влияние ГР на количество внеклеточной воды, по-видимому,

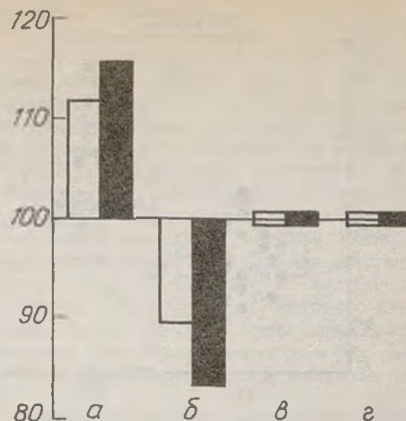


Рис. 9. При сравнении с контрольной группой у больных с недостаточностью ГР было отмечено увеличение процентного содержания жира и пропорциональное снижение количества внеклеточной воды при отсутствии заметных отклонений клеточной массы тела и свободного от жира сухого остатка. Данные Т. Rosén и соавт. (1993а).

Светлые столбики — мужчины, темные — женщины. По вертикали — % от нормы.
а — жировая масса тела, б — внеклеточная вода, в — клеточная масса тела, г — свободный от жира сухой остаток.

опосредуется через увеличение активности натриевых каналов (Н. Herlitz и соавт., 1992). Необходимо проведение дальнейших исследований для установления возможности обратной гипотезы (снижение уровня ГР вызывает дегидратацию вследствие уменьшения активности натриевых каналов).

Влияние нарушенной секреции ГР на состав организма:

- увеличение содержания жировой ткани;
- снижение количества внеклеточной воды;
- снижение количества мышечной ткани.

Низкая плотность костей

У больных с недостаточностью ГР снижается содержание минеральных веществ в костной ткани по сравнению со здоровыми людьми, что приводит к нарушению остеогенеза как в позвоночнике, так и в трубчатых костях.

J.-М. Kaufman и соавт. (1992) обнаружили у 30-летнего мужчины, у которого еще в детском возрасте диагностировали недостаточность ГР, значительное снижение содержания минеральных веществ в поясничном отделе позвоночника и предплечье по сравнению с контрольной группой лиц такого же роста и возраста. С помощью двойной и монофотонной абсорбциометрии было показано, что содержание минеральных веществ в поясничном отделе позвоночника было снижено соответственно на 9 и 19 %, а в предплечье на 20—30 % (рис. 10). Подобные результаты были получены Т. Rosén и соавт. (данные будут опубликованы) при обследовании 58 мужчин и 37 женщин (средний возраст 52,2 года) с приобретенным во взрослом возрасте гипопитуитаризмом и недостаточностью ГР, получавших рутинную заместительную терапию. Аналогичные данные были обнаружены при изучении

* KBV — количество внутриклеточной воды.

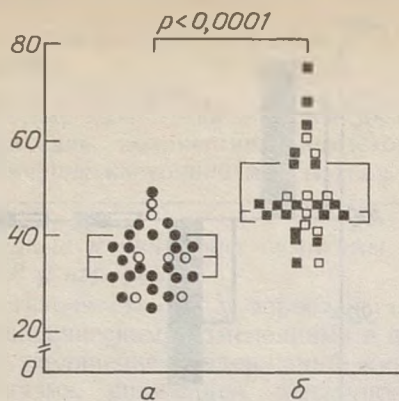


Рис. 10. Данные измерения содержания минеральных веществ в пястных костях у 30 мужчин, страдающих с детства изолированной недостаточностью ГР (светлые кружки, контроль — светлые квадраты) и пангипопитуитаризмом (темные кружки, контроль — темные квадраты), в сравнении с соответствующими им по возрасту и росту здоровыми лицами. Содержание минеральных веществ в проксимальных отделах костей ($>95\%$ коркового вещества) было оценено с помощью фотонной абсорбциометрии. Данные J. Kautman и соавт. (1992).

По вертикали — содержание минеральных веществ (в ед.); а — больные, б — контроль.

толщины кортикального слоя и минеральной плотности пястных костей у 17 больных с недостаточностью ГР, проявившейся в детском возрасте (N. Elgindy и соавт., 1991). Толщина пястных костей, определенная радиографией, была значительно снижена по сравнению с опубликованными стандартными значениями. Плотность кости была также значительно меньше, чем у 51 здорового из контрольной группы, соответствующей по полу и возрасту.

Степень снижения содержания количества минеральных веществ в костной ткани у взрослых с недостаточностью ГР позволяет предположить высокую вероятность возникновения у них остеопоротических переломов костей, хотя это предположение нуждается в подтверждении (J.-М. Kaufman и соавт., 1992).

Снижение функции почек

Снижение функции почек является еще одним из проявлений недостаточности ГР у взрослых (G. Vojs и соавт., 1961). При сравнительном обследовании 22 взрослых больных с недостаточностью ГР и 18 здоровых лиц такого же возраста J. Jorgensen и соавт. (1989), оценивая скорость клубочковой фильтрации и ток плазмы через почки, обнаружили значительное снижение функции почек у больных с недостаточностью ГР. Причина недостаточности функции почек полностью не выяснена, возможно, это результат сочетанного воздействия сниженного объема внеклеточной воды и уменьшенного сердечного выброса.

Нарушение сердечной деятельности

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о снижении сердечной деятельности у взрослых больных с недостаточностью ГР. T. Falkheden (1963) обнаружил уменьшение потребления кислорода и сердечного выброса у 6 взрослых больных после гипофизэктомии.

Исследования последних лет представили новые данные. В одном из исследований, выполненном у 24 взрослых больных с тяжелой длительной недостаточностью ГР, обнаружено, что максимальное потребление кислорода при проведении велоэргометрии составило 70—75 % от ожидаемых значений, тогда как максимальная частота сердечных сокращений — около 90 % от наблюдаемой у здоровых лиц. Дыхательная емкость при этом не была изменена (рис. 11) (R. Cuneo и соавт., 1991a).

Результаты проведения велоэргометрии у 14 взрослых больных с недостаточностью ГР также показали, что максимальное потребление кислорода было значительно ниже, чем в контрольной группе ($1,9 \pm 0,1$ л/мин против $2,3 \pm 0,21$ л/мин; $p < 0,05$) (H. Whitehead и соавт., 1992).

Описаны также другие проявления нарушения сердечной деятельности у взрослых больных с недостаточностью ГР. В исследовании, выполненном M. Shahi и соавт. (1991) у 21 больных с недостаточностью ГР, была выявлена значительная корреляция между концентрацией ИРФ-1 в крови и такими двумя эхокардиографическими показателями функции сердца, как масса левого желудочка сердца и произведение частоты сердечных сокращений и кровяного давления. У 6 из этих больных наблюдали снижение сегмента ST в процессе выполнения упражнения, несмотря на то, что данные коронарной ангиографии у них не были изменены.

Снижение физической работоспособности

Показано, что взрослые больные с недостаточностью ГР не могут выполнять в полном объеме тесты с физической нагрузкой. По-видимому, это связано частично с наблюдаемым у этих больных снижением сердечной деятельности, а также уменьшением мышечной массы. В то же время имеются очевидные данные об уменьшении у таких пациентов мышечной силы.

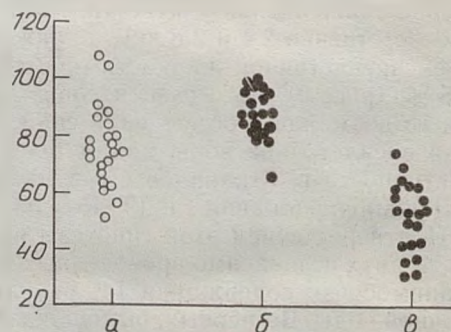


Рис. 11. Продуктивность выполнения физической нагрузки при велоэргометрии у больных с недостаточностью ГР составляет около 75 % от нормы для данного возраста и роста. Частота сердечных сокращений составляет около 90 % от нормы, максимальная дыхательная емкость достигает 60—70 % от уровня максимальной вентилиации, что находится в пределах нормальных отклонений. Данные R. Cuneo (1990).

По оси ординат — продуктивность выполнения физической нагрузки (в % от расчетного максимума); по оси абсцисс — а — максимальное потребление кислорода, б — частота сердечных сокращений, в — максимальная дыхательная емкость.

- снижение способности переносить физическую нагрузку;
- снижение мышечной силы.

Результаты разных исследований выявили у взрослых больных с дефицитом ГР снижение изометрической силы четырехглавой мышцы по сравнению с контрольной группой лиц такого же возраста (R. Cuneo и соавт., 1990); J. Jorgensen и соавт., 1991; H. Whitehead и соавт., 1992).

Нарушение психологического благополучия

Обнаружено, что взрослые больные с недостаточностью ГР сталкиваются с психологическими проблемами более часто, чем здоровые люди такого же возраста и пола (S. Björk и соавт., 1989; G. McGauley, 1989). Больные обычно жалуются на усталость, сниженную работоспособность, отсутствие инициативы, потерю способности концентрироваться, ухудшение памяти и раздражительность.

Субъективная оценка изменений психики у взрослых больных с недостаточностью ГР основывается на результатах контролируемых психометрических тестов G. McGauley, используя два вопросника, позволяющих самому провести оценку качества жизни, а именно Ноттингемский профиль здоровья (НПЗ) и Психологический индекс общего благополучия, обнаружил, что у 24 взрослых больных с недостаточностью ГР шкала оценки качества жизни была значительно снижена по сравнению с контрольной группой. Детальный анализ результатов НПЗ-теста выявил нарушения в области как энергетического уровня, так и эмоциональных реакций наряду с повышенной социальной изоляцией по сравнению с контролем (G. McGauley, 1989).

Подобные результаты были получены при обследовании 23 взрослых больных с недостаточностью ГР с использованием такого же психологического самооценивающего вопросника (S. Björk и соавт., 1989). При сравнении с 47 сходными по полу и возрасту здоровыми людьми больные с недостаточностью ГР были в большей степени социально изолированными, обладали меньшей физической подвижностью, имели плохой сон и отличались более бедными эмоциями ($p < 0,05$). По сравнению с контрольной группой больные реже имели водительские права и были женаты.

Психологические нарушения при недостаточности ГР:

- сниженная подвижность;
- сниженная деятельность;
- повышенная раздражительность;
- подавленное настроение;
- нарушение эмоциональных реакций;
- повышенная социальная изолированность.

Описание случая

Женщина 49 лет, в возрасте 33 лет ей был поставлен диагноз синдрома Шихана. В то время у нее наблюдали признаки гипопитуитаризма, по поводу чего была начата заместительная терапия. Через несколько лет больная стала жаловаться на головную боль. Никаких органических изменений как причины возникновения головной боли обнаружено не было. Результаты компьютерной томографии головного мозга, включая гипофизарную область, были также в норме. Больной был проведен комплекс лечебной физкультуры и массажа, который оказал лишь минимальное действие на боль в области головы и шеи. В возрасте 42 лет больная перенесла перелом левого бедра, по поводу которого была произведена операция. Тогда же при проведении радиологического исследования был обнаружен остеопороз. Больная не смогла продолжать дальше работать и получила пенсию по инвалидности.

В течение последующих лет она стала ощущать повышенную усталость и слабость в руках и ногах. Больная испытывала трудности при выполнении обычной физической нагрузки, такой, как мытье головы, вождение машины и хождение в магазин. Она также отметила, что ее кожа стала сухой. Больная была направлена в больницу, в которой после проведения неврологического обследования не было выявлено никаких нарушений.

В возрасте 45 лет больная поступила для решения вопроса о возможности лечения ГР. В суточном профиле ГР максимальная концентрация ГР составила 0,94 мЕД/л, а инсулиновый тест не выявил увеличения концентрации ГР. У больной была диагностирована тяжелая степень недостаточности ГР. У больной был нарушен состав организма: несмотря на низкую массу тела (54 кг), наблюдалось значительное увеличение количества жировой ткани и снижение общего содержания воды и количества клеточной массы в организме. Больной назначили лечение рекомбинантным ГР, который она получала в течение 6 мес.

Уже через 2 нед терапии ГР масса тела больной увеличилась на 4 кг. Значительно улучшилось настроение, а ее семья отметила изменения в ее поведении. Более того, у больной возросла двигательная активность, а кожа не стала такой сухой. В дальнейшем наблюдалось еще большее улучшение: больная смогла выполнять домашнюю работу, включая мытье посуды (то, что раньше она была не в состоянии делать), и стала водить машину.

Через 6 мес лечения ГР проведение клинических испытаний было прекращено. После этого в течение 2 нед больная отметила быстрое ухудшение состояния: опять появились усталость, головная боль и сухость кожных покровов. В связи с умеренной депрессией больная стала нуждаться в помощи психиатра. Возобновление терапии ГР способствовало улучшению ее состояния. Больная в последующем была вынуждена лечиться ГР для поддержания хорошего самочувствия.

Прогноз нелеченой недостаточности ГР у взрослых

У взрослых больных с недостаточностью ГР отмечается значительное ухудшение состояния здоровья и работоспособности. Хотя в литературе не представлено почти никаких данных по этому вопросу, T. Rozén из Сальгрэнской больницы (Гетеборг) установил, что приблизительно 25 % взрослых больных с недостаточностью ГР получают пенсию по инвалидности. Эти цифры аналогичны уровню инвалидизации при ревматоидном артрите (G. Borg и соавт., 1991).

Имеются очевидные данные, что у нелеченых взрослых больных с недостаточностью ГР может возрасти риск преждевременной смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы. Ретроспективный анализ историй болезни 333 больных с гипопитуитаризмом, диагностированным между 1956 и 1987 гг., показал, что общая смертность больных превышала этот показатель для популяции такого же возраста и пола (рис. 12) (T. Rosén, B.-A. Bengtsson, 1990). Несмотря на

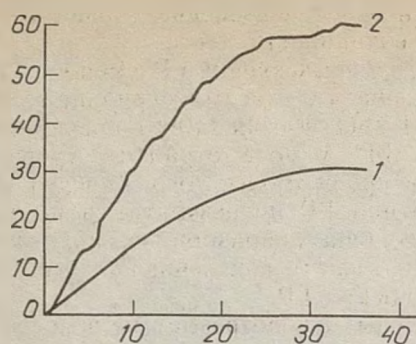


Рис. 12. Среди больных с гипопитуитаризмом (204 мужчины, 129 женщины), находящихся на обычной заместительной гормональной терапии (без ГР), смертность от сердечно-сосудистых заболеваний выше, чем в контрольной популяции того же возраста и пола. Данные Т. Rosen, В.-А. Bengtsson (1990).

1 — ожидаемая (контроль) смертность, 2 — зарегистрированная. По оси ординат — уровень смертности; по оси абсцисс — время после установления диагноза (в годах).

проведение обычной заместительной гормональной терапии, у больных с гипопитуитаризмом было зарегистрировано 104 смертельных исхода в отличие от ожидаемых 57. Такое двукратное увеличение смертности среди больных с недостаточностью ГР было связано с возрастанием количества смертельных исходов от заболеваний сердечно-сосудистой системы (60 случаев смерти больных с недостаточностью ГР против ожидаемых 31). Недостаточность ГР была обнаружена более чем у 90 % оставшихся в живых больных, участвовавших в этом исследовании.

Критерии диагностики недостаточности ГР

Недостаточность ГР у взрослых больных проявляется многочисленными характерными симптомами и признаками (табл. 2). По сравнению со здоровыми у больных с недостаточностью ГР, начавшейся во взрослом возрасте, отмечаются сниженные двигательная активность и работоспособность, повышенная социальная изолированность и эмоциональная лабильность, а также ощущение сниженного благополучия. Характерно нарушение состава организма: увеличивается содержание жировой ткани, особенно в брюшной области, снижается количество мышечной ткани и костной ткани. Кожа больных становится сухой и морщинистой, и они выглядят старше своего возраста. Иногда может появиться спонтанная гипогликемия, а у больных с инсулинзависимым сахарным диабетом значительно увеличивается чувствительность к инсулину.

Улучшение качества гормонального обследования позволило показать, что гипопитуитаризм редко бывает только частичным. Очень важно в каждом случае проводить тщательное обследование, до того как сделать предположение о наличии недостаточности какого-то гормона. Недостаточность гормонов переднего отдела гипофиза, включая ГР, нужно обязательно оценивать у всех больных, у которых имеются повреждения в области гипоталамуса. Более того, гормональный статус отличается нестабильностью, поэтому нуждается в исследовании через регулярные промежутки времени.

Гипопитуитаризм как результат аденомы гипофиза обычно развивается медленно, с этим связана

неопределенность симптомов. Классическим проявлением служит прогрессивная утрата функций гипофиза в следующей последовательности: ГР, ФСГ/ЛГ, ТТГ и АКТГ. Однако могут наблюдаться разные вариации, у некоторых больных встречается изолированная недостаточность ГР.

Диагноз недостаточности ГР преимущественно основывается на выявлении патологически низкого уровня ГР. В большинстве случаев адекватным считают проведение провокационных тестов. Наиболее часто используемым тестом является определение уровня ГР в ответ на гипогликемию, индуцированную внутривенным введением стандартной дозы инсулина (0,15 ЕД/кг, инсулин-толерантный тест). Также иногда применяются провокационные тесты с глюкагоном и аргинином. Считается, что показанием наличия некоторой степени недостаточности ГР служит максимальное повышение его уровня на пробе менее чем до 20 мЕД/л.

Диагностика недостаточности ГР во взрослом возрасте затруднена в связи с тем, что нет критериев определения полной и частичной недостаточности ГР. Подтверждением являются данные литературы, в которых значительно варьируют критерии установления недостаточности ГР у взрослых. Например, в Северной Америке содержание ГР менее 20 мЕД/л в ответ на провокацию рассматривают как показание недостаточности ГР, тогда как большинство европейских исследователей обычно основывают диагноз на значении 13—15 мЕД/л.

Другая проблема, с которой сталкиваются при определении недостаточности ГР у взрослых, касается значительных вариаций активности секреции ГР, связанной с нормальными физиологическими показателями, включающими возраст,

Таблица 2

Симптомы и признаки недостаточности ГР у взрослых (взято из R. Cuneo и соавт., 1992)

Симптомы	Признаки
Нарушение психологического комфорта и качества жизни	Снижение количества мышечной ткани
В том числе:	
плохое здоровье в целом	Снижение объема внеклеточной жидкости
нарушенный самоконтроль	Снижение плотности костей
нарушенное психологическое благополучие	Увеличение количества жировой ткани
ухудшение настроения	Уменьшение соотношения окружность талии / окружность бедра
повышенное беспокойство	Снижение концентрации ЛВП-ХС в плазме
сниженная жизнеспособность	Увеличение концентрации ЛНП-ХС в плазме
сниженная двигательная активность	Снижение скорости клубочковой фильтрации
нарушение эмоционального статуса	Снижение почечного кровотока
повышенная социальная изоляция	Снижение скорости метаболизма
	Снижение мышечной массы
	Снижение мышечной силы
	Снижение способности переносить физическую нагрузку
	Снижение анаэробного порога

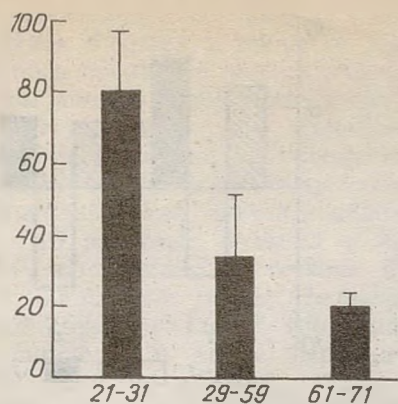


Рис. 13. Суточная секреция ГР снижается с возрастом. Данные А. Iqbalpesh и соавт. (1991).

По вертикали — суточная секреция ГР (в мкг/л/сут); по горизонтали — возраст (в годах)

пол, степень ожирения, прием пищи, образ питания и физическую активность. Некоторыми исследованиями показано снижение секреции ГР в зависимости от возраста (Н. Carlson и соавт., 1972; Т. Finkelstein и соавт., 1972; Т. Bazzare и соавт., 1976; D. Rudman и соавт., 1981). Например, E. Veldhuis и соавт. установили снижение секреции ГР приблизительно на 14 % каждые 10 лет жизни (рис. 13) и увеличение индекса массы тела приблизительно на 6 % на каждую единицу (А. Iqbalpesh и соавт., 1991). Было обнаружено снижение на 50 % суточной секреции ГР как с увеличением возраста с 21 года до 45 лет, так и с повышением индекса массы тела от 21 до 28.

Если нет крайне тяжелой степени недостаточности ГР (в этом случае ГР в крови практически не определяется), диагноз у взрослых может быть затруднен в связи со значительными колебаниями уровня ГР в норме (D. Rudman и соавт., 1981; R. Ross, 1990). Необходимо проведение детальных исследований физиологического профиля ГР у большого числа здоровых лиц, что позволит разработать более достоверные нормативы и улучшить качество диагностики недостаточности ГР.

При обследовании больных с подозрением на недостаточность ГР определение концентрации ИРФ-1 в плазме позволяет судить об общей секреции ГР, поэтому изучение содержания ИРФ-1 в настоящее время используется все более широко. Вероятно, этот метод можно использовать как скрининговый при диагностике недостаточности ГР, так же как и акромегалии. Нужно учитывать, однако, что концентрация ИРФ-1 зависит от состояния питания больного. Содержание ИРФ-1 связывающего белка (ИРФСБ-3) зависит от уровня ГР, и в последних работах высказываются предположения, что при скрининг-обследовании больных с недостаточностью ГР определение уровня этого белка в плазме может быть даже более ценным, чем оценка содержания ИРФ-1 (W. Blum и соавт., 1990).

Скрининг недостаточности ГР:

- низкий уровень ИРФ-1 в плазме;
- низкое содержание в плазме ИРФСБ-3;

— недостаточное повышение уровня ГР в ответ на провокационные тесты.

Исследование экскреции ГР с мочой также можно использовать в качестве скрининг-теста. J. Giggard, Th. Fisher-Wasels (1990) показали, что содержание ГР в моче отражает уровень этого гормона в крови. Более того, определение средней экскреции ГР по результатам исследования нескольких ночных образцов, по-видимому, можно будет использовать как неинвазивный метод для оценки секреции ГР.

Для больных с подозрением на недостаточность ГР обязательно показано проведение детального исследования других гипофизарных функций. Рентгенографическая оценка состояния гипофиза может быть проведена с помощью компьютерной томографии или ЯМР-томографии. Также обязательным является оценка полей зрения (как и для всех больных с подозрением на заболевания гипофиза). Необходимо также проведение рутинных лабораторных исследований, включая определение концентрации глюкозы в крови.

Клинические исследования воздействия заместительной терапии ГР

Взрослые пациенты с гипопитуитаризмом обычно находятся на лечении гормонами щитовидной железы, кортикостероидами и половыми гормонами. Прежде в связи с дороговизной препарата ГР использовался только для лечения детей с тяжелой недостаточностью ГР, и лишь совсем недавно были проведены исследования эффективности заместительной терапии ГР у взрослых. Проведение первого тщательного исследования эффективности заместительной терапии ГР у взрослых больных с гипопитуитаризмом стало возможным в 1985 г. после внедрения рекомбинантного человеческого ГР. Полученные результаты убедительно показали, что заместительная терапия ГР приводила к улучшению состава организма; при этом снижалось количество жировой ткани в организме и увеличивалось содержание мышечной ткани и внеклеточной воды. У больных отмечали улучшение физического статуса и психологического самочувствия. Эффект от заместительной терапии был настолько заметен, что его можно было сравнить с эффективностью назначения тироксина больным с гипотиреозом.

Влияние терапии ГР у взрослых больных с недостаточностью ГР:

- нормализация состава организма;
- нормализация концентрации ЛВП-ХС;
- увеличение содержания минералов в костях;
- улучшение функции почек;
- восстановление объема внеклеточной воды;
- улучшение сердечной деятельности;
- повышение мышечной силы;
- улучшение способности переносить физическую нагрузку;
- улучшение психологического самочувствия и качества жизни.

У взрослых больных с недостаточностью ГР на фоне лечения ГР в течение короткого периода (6—12 мес) наблюдаются значительные изменения соотношения жировой и мышечной массы без выраженных изменений массы тела.

Результаты нескольких исследований выявили значительное уменьшение количества жировой ткани при проведении заместительной терапии ГР больным с недостаточностью ГР. В одном исследовании, выполненном у 22 взрослых больных, с детства страдающих недостаточностью ГР, по данным компьютерной томографии бедра, было выявлено снижение содержания жировой ткани на 7 % ($p < 0,05$) (J. Jorgensen и соавт., 1989). Оценка количества жировой ткани посредством измерения толщины кожной складки у 14 взрослых больных с недостаточностью ГР выявила снижение количества жировой ткани на 10 % ($P < 0,05$) (H. Whitehead и соавт., 1992).

Биоэлектрический импедансный анализ был применен В.-А. Bengtsson и соавт. (1993) для определения соотношения количества жировой и мышечной массы у 10 больных с недостаточностью ГР, заболевших во взрослом возрасте. Через 6 первых недель терапии ГР наблюдали снижение количества жировой ткани в организме на 5,8 кг (25 %). Этот эффект сохранялся на протяжении всего 6-месячного периода лечения (рис. 14). В дальнейшем отмечали незначительное уменьшение массы тела на 2,1 кг. Обследование этих больных с помощью компьютерной томографии выявило различную скорость потери жировой ткани в разных частях тела через 6 мес терапии ГР: количество висцеральной жировой ткани уменьшалось в среднем на 30 % за 6 мес, тогда как содержание подкожной ткани снижалось в среднем на 13 % (В.-А. Bengtsson, 1993) (см. рис. 8).

Снижение количества жировой ткани после терапии ГР уравнивается значительным возрастанием количества мышечной массы тела — на 7—10 % ($p < 0,05$) в течение 6-месячного периода (F. Salomon и соавт., 1989; H. Whitehead и соавт., 1992). Это увеличение частично объясняется возрастанием объема мышц ($p < 0,05$), что может быть оценено с помощью компьютерной томографии (J. Jorgensen и соавт., 1989; В.-А. Bengtsson и соавт., 1993; H. Whitehead и соавт., 1992). Более того, изменения нарастают с увеличением длительности терапии. 11 больных были включены в открытое долгосрочное клиническое испытание после окончания 4-месячного плацебо-контролируемого исследования. В конце контролируемой фазы исследования были обнаружены увеличение на 5 % объема мышц и снижение на 2,5 % объема жировой ткани, сохранявшиеся в течение последующих 8 мес открытого долгосрочного изучения.

Влияние на липиды и липопротеины

Несколько работ было посвящено изучению влияния ГР на содержание липопротеинов разных фракций и аполипопротеинов у людей. Получены противоречивые результаты относительно регуляции ГР содержания липопротеинов в крови. В

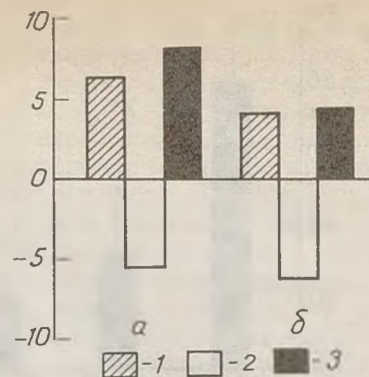


Рис. 14. На фоне лечения ГР 10 взрослых больных с недостаточностью ГР общее содержание воды в организме транзитивно возросло на 5,9 кг через 6 нед терапии, а спустя 26 нед этот показатель превышал исходный уровень на 3,3 кг. Содержание жира через 6 нед лечения уменьшилось на 5,8 кг, и этот эффект сохранялся на протяжении всего 6-месячного периода терапии. Безжировой остаток возрос через 6 нед на 8,4 кг и спустя 26 нед лечения был на 3,9 кг выше исходного. Данные В.-А. Bengtsson и соавт. (1993).

1 — общее количество воды, 2 — жир, 3 — безжировой остаток. По вертикали — изменение массы тела (в кг); по горизонтали — а — 6 нед лечения ГР, б — 26 нед лечения ГР.

то же время повышенный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний отмечается как в случае избыточного содержания ГР, например при акромегалии, так и при недостаточности ГР, что, по-видимому, свидетельствует о роли ГР в регуляции метаболизма липопротеинов.

При проведении 6-месячного исследования эффективности терапии ГР у 24 больных с недостаточностью ГР, развившейся во взрослом возрасте, P. Salomon и соавт. (1989) выявили значительное снижение концентрации ХС в плазме крови ($p < 0,05$). Напротив, H. Whitehead и соавт., (1992) не обнаружили изменений концентрации ХС в плазме крови у 14 взрослых больных с недостаточностью ГР, получавших заместительную терапию ГР в течение 6 мес. В этих двух исследованиях не измеряли содержание ЛВП-ХС. При проведении в течение 6 мес двойного слепого перекрестного изучения влияния терапии ГР у 10 взрослых больных с недостаточностью ГР S. Eden и соавт. (1993) наблюдали транзиторное снижение концентрации ХС, которое было связано с уменьшением содержания ЛВП-ХС. После проведения терапии ГР в течение длительного времени концентрация ЛВП-ХС не отличалась от исходного уровня, но оставалась повышенной. Данные, полученные В. Angelin и соавт. (1992) относительно активации на фоне лечения ГР рецепторов к ЛВП в печени, способствовали уточнению механизма, посредством которого ГР снижает концентрацию ЛВП в плазме крови.

Ни в одном из проведенных к настоящему времени исследований не было обнаружено, что заместительная терапия ГР вызывает какие-нибудь изменения содержания триглицеридов в плазме крови взрослых больных с недостаточностью ГР (F. Salomon и соавт., 1989; S. Eden и соавт., 1993; H. Whitehead и соавт., 1992). Однако в работе, выполненной S. Eden и соавт. (1993), у 2 больных с выраженной гипертриглицеридемией

выявили значительное уменьшение концентрации триглицеридов в крови в процессе терапии ГР.

ГР способен проявлять липолитический эффект посредством изменения действия других липолитических веществ, таких, как адреналин. Такое предположение было сделано после проведения совсем недавно изучения *in vitro* липолиза в подкожной жировой ткани, взятой в абдоминальной области у 10 взрослых больных с недостаточностью ГР, получавших в течение 6 мес или ГР ($n=5$), или плацебо ($n=5$). Не было выявлено ни в одной группе различий спонтанного липолиза в начале и в конце периода исследования (М. Beauville и соавт., 1992). В то же время в группе больных, получавших ГР, в конце лечения отмечали значительное повышение липолиза, активированного адреналином ($p<0,05$; рис. 15). Подобный ответ также наблюдали под влиянием изопrenalина, специфического агониста β -адренорецепторов (М. Beauville и соавт., 1992).

Влияние на минеральный состав кости

Показано, что лечение ГР способствует увеличению содержания минеральных веществ в костях у взрослых больных с недостаточностью ГР. При обследовании 6 больных с недостаточностью ГР, возраст которых колебался от 21 года до 50 лет, наблюдали увеличение минеральной плотности кости в дистальной (преимущественно трабекулярной) и проксимальной (преимущественно кортикальной) областях предплечья соответственно на $12,0 \pm 4,1$ и $3,8 \pm 1,3$ % через год лечения ГР. Подобного увеличения не выявили в контрольной группе больных с недостаточностью ГР (М. Degerblad и соавт., 1992) (рис. 16).

Возрастание содержания минеральных веществ в костной ткани у взрослых больных с недостаточностью ГР, леченных ГР, сопровождается увеличением в плазме уровня маркеров метаболизма кости. Разные исследователи (J. Johansen и соавт., 1990; В.-А. Bengtsson и соавт., 1993; Н. Whitehead и соавт., 1992) сообщали о значительном возрастании в плазме содержания остеокальцина и щелочной фосфатазы, свидетельствующем об активации образования костной ткани. М. Degerblad и соавт. (1992) сообщили также об

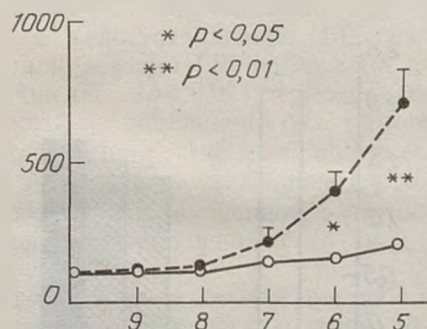


Рис. 15. Активность адреналининдуцированного липолиза у взрослых больных с недостаточностью ГР значительно возросла через 6 мес лечения ГР. Сравнение показателей у больных, получавших лечение ГР ($n=5$; темные кружки) и плацебо ($n=5$; светлые кружки). Данные М. Beauville и соавт. (1992).

По оси ординат — индуцированный липолиз (в % от базального); по оси абсцисс — (—) $\log$ концентрации адреналина (в моль/л).

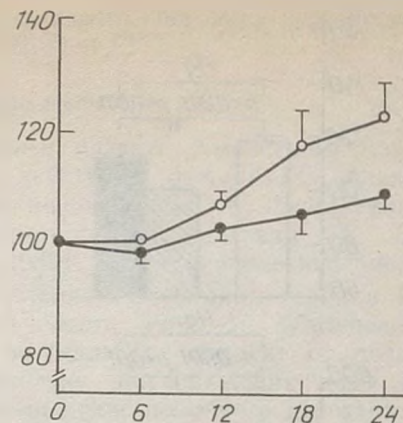


Рис. 16. Влияние терапии ГР на минеральную плотность кости, измеренную с помощью фотонной абсорбиометрии в дистальном (светлые кружки), проксимальном (темные кружки) отделах предплечья. Данные М. Degerblad и соавт. (1992).

По оси ординат — минеральная плотность кости (в % от исходного уровня); по оси абсцисс — продолжительность терапии ГР (в мес).

увеличении концентрации в плазме остеокальцина и щелочной фосфатазы, которое, однако, не было статистически достоверным.

Восстановление баланса жидкости и функции почек

На фоне лечения ГР у взрослых больных с недостаточностью ГР нормализуется содержание воды в организме, преимущественно за счет увеличения количества экстрацеллюлярной воды. У 10 взрослых больных с гипотизарной недостаточностью, которым проводили лечение ГР в течение 6 мес, по данным измерения биоэлектрического импеданса обнаружили увеличение содержания воды в организме на 15 % (с 49,7 до 53 л) (В.-А. Bengtsson и соавт., 1993). С помощью четырехсоставной модели состава тела было показано, что этот прирост (3 л) обусловлен возрастанием количества внеклеточной воды. Т. Rosén и соавт. (1993a) показали, что у мужчин с недостаточностью ГР содержание внеклеточной воды было приблизительно на 2,5 л меньше, чем у контрольной группы лиц аналогичного возраста и массы.

Возрастание количества внеклеточной воды у взрослых больных, находящихся на заместительной терапии ГР, может быть вызвано повышенной задержкой натрия вследствие увеличения активности ренина плазмы (К. Но, А. Weissberger, 1990). R. Cuneo и соавт. при обследовании 24 больных с недостаточностью ГР спустя 6 мес терапии ГР выявили увеличение активности ренина плазмы в среднем с $2,64 \pm 0,32$ до $3,02 \pm 0,38$ пмоль ангиотензина-1 ч/мл ($p<0,05$) (R. Cuneo и соавт., 1991c). Не было получено очевидных данных, подтверждающих повышение концентрации альдостерона в плазме больных с недостаточностью ГР в процессе лечения, хотя некоторое увеличение отмечали ранее у здоровых взрослых, получавших в течение 3 дней ГР (К. Но, А. Weissberger, 1990).

В дополнение к непосредственному воздействию на ренин-ангиотензиновую систему терапия ГР, по-видимому, способствует нормализации функции почек у взрослых больных с недостаточностью

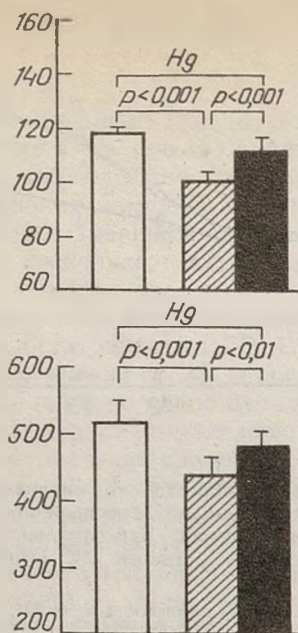


Рис. 17. На фоне 4-месячного лечения ГР у 22 взрослых пациентов, страдающих с детства недостаточностью ГР (заштрихованные и темные столбики), наблюдалось значительное повышение скорости гломерулярной фильтрации ($p < 0,001$) и почечного кровотока ($p < 0,01$). Данные J. Jorgensen и соавт. (1989).

нд — недостоверно.
Светлые столбики — контроль, заштрихованные — плацебо, темные — ГР.
По вертикали вверх — скорость гломерулярной фильтрации (в мл/мин/1,73 м²), вниз — почечный кровоток (в мл/мин/1,73 м²).

ГР. Подтверждением этого предположения послужили результаты обследования 22 взрослых пациентов, страдающих с детства недостаточностью ГР, у которых через 4 мес лечения ГР обнаружили значительное повышение (достигающее нормального уровня) скорости гломерулярной фильтрации и почечного кровотока (рис. 17) (J. Jorgensen и соавт., 1989).

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Показано, что лечение ГР взрослых больных с недостаточностью ГР оказывает благотворное действие на состояние сердечно-сосудистой системы, включая увеличение массы сердечной мышцы и улучшение функции сердца.

С помощью эхокардиографии K. Caidahl и соавт. (1993) спустя 6 мес терапии ГР у 10 больных (средний возраст 47 лет) с недостаточностью ГР выявили повышение массы левого желудочка с 211 до 249 г ($p < 0,05$) (данные будут опубликованы). Было обнаружено, что увеличение главным образом обусловлено возрастанием объема сердца, поскольку толщина стенок не повышалась. Ударный объем увеличился с 92 до 118 мл ($p < 0,0001$), а сердечный выброс возрастал с 5,29 до 7,58 л/мин ($p < 0,05$). В то же время периферическое сопротивление и диастолическое артериальное давление снижались, тогда как систолическое артериальное давление не изменялось. Было выявлено также увеличение гломерулярной фильтрации (K. Caidahl и соавт., 1993; данные будут опубликованы).

Подобное благотворное влияние терапии ГР на деятельность сердца наблюдали R. Синео и соавт. (1991c). При обследовании 24 больных с недостаточностью ГР, получавших заместительную терапию ГР в течение 6 мес, отмечали увеличение приблизительно на 5 % массы стенки левого желудочка сердца ($p < 0,05$). Ударный объем ($p = 0,001$) и максимальное потребление кислорода у этих больных ($p < 0,05$) также возрастали.

В другом исследовании, проводившемся у 22 взрослых больных с недостаточностью ГР, находившихся на терапии ГР в течение 4 мес, частота сердечных сокращений значительно повышалась как в состоянии покоя ($p < 0,05$), так и после максимальной физической нагрузки ($p < 0,001$) наряду со значительным увеличением показателя частота сокращений/давление при максимальной физической нагрузке ($p < 0,05$) (J. Jorgensen и соавт., 1989). Эти изменения не сопровождалось повышением артериального давления у этих больных.

Влияние терапии ГР на деятельность сердечно-сосудистой системы у взрослых больных с недостаточностью ГР:

- увеличение массы сердечной мышцы;
- повышение ударного объема;
- увеличение частоты сердечных сокращений в состоянии покоя и в процессе максимальной физической нагрузки;
- снижение периферического сопротивления.

Восстановление физической работоспособности

Согласно некоторым из последних сообщений, на фоне лечения ГР у взрослых больных с недостаточностью ГР улучшается способность переносить физические нагрузки. По-видимому, это вызвано как усилением сердечной деятельности, так и увеличением массы скелетных мышц. Многочисленными исследованиями в процессе заместительной терапии ГР была выявлена корреляция между массой и силой мышц. В наблюдениях J. Jorgensen и соавт. (1989)

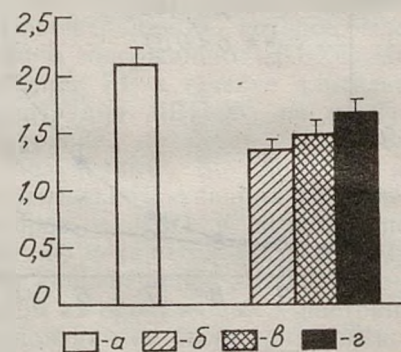


Рис. 18. Значительное увеличение изометрической силы четырехглавой мышцы спустя 16 мес лечения ГР. Повышение силы на фоне 4 мес лечения ГР не было достоверным. Данные J. Jorgensen и соавт. (1991).

а — контроль, б — плацебо, в — ГР (4 мес), г — ГР (>1 года).
По вертикали — изометрическая сила (в нм/кг).

за 22 больными с недостаточностью ГР, получавшими в течение 4 мес ГР, обнаружена корреляция между увеличением объема четырехглавой мышцы и повышением ее изометрической силы ($r=0,75$, $p<0,001$). Н. Whitehead и соавт. (1992) получили подобные результаты при обследовании 14 взрослых больных с недостаточностью ГР, находившихся на терапии ГР в течение 6 мес, хотя ни одной группе исследователей не удалось обнаружить значительного возрастания непосредственно изометрической силы. Однако в другом исследовании, проведенном у 24 взрослых больных с недостаточностью ГР, получавших лечение ГР в течение 6 мес, было выявлено значительное увеличение силы сгибания бедра, хотя не было найдено в целом изменения силы четырехглавой мышцы относительно площади поверхности мышцы (R. Cuneo и соавт., 1991b).

Полагают, что увеличение силы мышцы может сохраняться в течение более 1 года. В открытом долгосрочном исследовании J. Jorgensen и соавт. наблюдали за группой 13 взрослых больных с недостаточностью ГР, лечившихся ГР в течение 16 мес. В конце исследования авторы обнаружили значительное увеличение изометрической силы четырехглавой мышцы ($p<0,01$), хотя она была намного меньше, чем у здоровых лиц того же возраста. При проведении ранее в течение 4 мес двойного слепого исследования никаких значительных изменений силы мышц у этих больных выявлено не было. Это позволяет предположить, что эффективность терапии ГР является результатом его длительного применения (рис. 18) (J. Jorgensen и соавт., 1991).

Улучшение качества жизни

После терапии ГР наблюдают улучшение качества жизни у взрослых больных с недостаточностью ГР. В двух исследованиях, проводившихся у больных, лечившихся ГР в течение 6 мес, выявлено значительное улучшение психологического самочувствия и здоровья (G. McGauley и соавт., 1989; В.-А. Bengtsson и соавт., 1993).

При проведении двойного слепого плацебо-контролируемого обследования 24 взрослых больных с недостаточностью ГР, из которых 12 получали лечение ГР, наблюдали значительное улучшение ($p<0,01$) «осознаваемого качества жизни», оцениваемого с помощью НПЗ (McGauley и соавт., 1989). Сравнение подгрупп выявило значительное увеличение ($p<0,05$) «осознаваемого уровня жизненной энергии» у леченных больных по сравнению с группой, получавшей плацебо.

В другом двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном обследовании 10 больных с недостаточностью ГР для оценки психического статуса применяли шкалу всесторонней оценки психологической динамики (ВОПД) (В.-А. Bengtsson и соавт., 1993). Через 6 мес терапии ГР отмечали значительное снижение показателя ВОПД ($p<0,05$). Все больные были в состоянии точно оценить, когда им была начата терапия ГР. Более того, все ощущали

улучшение своего состояния и требовали продолжения терапии ГР.

Побочные эффекты

Наиболее частым отмечаемым больными побочным действием терапии ГР являются отеки, развивающиеся вследствие проявления ГР, антинатрийуретического действия (F. Salomon и соавт., 1989). Это временное явление, возникающее в течение 1-го месяца терапии ГР (F. Salomon и соавт., 1989; Н. Whitehead и соавт., 1992), по-видимому, зависит от дозы препарата, поскольку при снижении дозы ГР наблюдают уменьшение побочного действия. На самом деле, как только доза ГР была снижена до той, которая рекомендуется для лечения взрослых больных, отеки стали отмечаться реже. В одном исследовании было показано, что уменьшение дозы ГР с 0,5 до 0,25 МЕ/кг в неделю у 4 больных, у которых развились отеки, способствовало уменьшению выраженности последних (В.-А. Bengtsson и соавт., 1993). В другом исследовании у больного, у которого на фоне терапии ГР в дозе 0,5 МЕ/кг в неделю развилась гипертония, после снижения дозы на 50 % давление нормализовалось (F. Salomon и соавт., 1989).

Другие побочные эффекты, о которых было сообщено, по-видимому, связаны главным образом с задержкой воды. Сообщали о появлении в течение первых 3 мес терапии ГР (0,5 МЕ/кг в неделю) у небольшого числа больных болей в суставах (у 5 в одной работе и у 3 в другой), тогда как синдром каналов запястья отмечали у 3 больных (F. Salomon и соавт., 1989; Н. Whitehead и соавт., 1992; В.-А. Bengtsson и соавт., 1993). Между тем в исследовании, проводимом на 22 больных с недостаточностью ГР, лечившихся ГР в дозе 14 МЕ/м² в неделю (эквивалентно 0,5 МЕ/кг в неделю), было сообщено о возникновении отеков только у одного больного и не наблюдалось никаких других побочных эффектов (J. Jorgensen и соавт., 1989).

Хорошо известно, что ГР оказывает действие, противоположное эффекту инсулина. Однако при изучении действия заместительной терапии ГР у взрослых больных с недостаточностью ГР не было выявлено нарушения метаболизма глюкозы (F. Salomon и соавт., 1989; В.-А. Bengtsson и соавт., 1993).

Резюме

Представлены убедительные данные, свидетельствующие о том, что заместительная терапия гормоном роста (ГР) способствует обратному развитию большинства характерных физических, психологических и метаболических изменений, возникающих при тяжелой недостаточности ГР. Многочисленными клиническими исследованиями продемонстрированы значительные изменения в составе тела с изменением соотношения количества мышечной и жировой тканей организма ближе к нормальному, увеличение содержания внеклеточной воды и небольшое, но достоверное повышение содержания минеральных веществ в костной ткани. В то

же время улучшаются функции сердца и почек, значительно возрастает физическая работоспособность. Впечатляющими являются сведения об улучшении качества жизни в процессе терапии ГР. Между тем имеются лишь единичные результаты исследований, выполненных в этой области, и необходимо проведение дальнейшей работы.

Наблюдаемая эффективность терапии ГР подтверждает необходимость проведения этого лечения всем взрослым больным, которым был поставлен диагноз недостаточности ГР.

Улучшение распознавания симптомов проявления этого заболевания, а также методов диагностики недостаточности ГР у взрослых должно способствовать прогрессу в этой терапевтической области.

ЛИТЕРАТУРА

- Angelin B., Rudling M., Olivecrona H., Ericsson S. // *Acta paediat. scand.*—1992.— Suppl. 383.— P. 67—68.
- Barnard R., Ng K. W., Martin T. J., Waters M. J. // *Endocrinology.*—1991.— Vol. 128.— Suppl. 3.— P. 1459—1464.
- Bazzarre T. L., Johanson A. J., Huseman C. A. et al. // *Excerpta Med. Int. Congr. Ser.*—1976.— N 381.— P. 261—270.
- Beauville M., Harant I., Crampes F. et al. // *Amer. J. Physiol.*—1992.— Vol. 263.— P. 5467—5472.
- Beck J. C., McGarry E. E., Dyrenfurth I., Venning E. H. // *Science.*—1957.— Vol. 125.— P. 884—885.
- Bengtsson B.-Å., Brummer R.-J. M., Edén S., Bosaeus I. // *Clin. Endocr.*—1989a.— Vol. 30.— P. 121—130.
- Bengtsson B.-Å., Brummer R.-J. M., Edén S. et al. // *Ibid.*— Vol. 31.— P. 481—490.
- Bengtsson B.-Å., Edén S., Ernest I. et al. // *Acta med. scand.*—1988.— Vol. 223.— P. 327—335.
- Bengtsson B.-Å., Edén S., Lonn L. et al. // *J. clin. Endocr.*—1993.— Vol. 76.— P. 309—317.
- Clinical Endocrinology, an Illustrated Text / Eds G. M. Besser, A. G. Cudworth.— London, 1987.
- Biglieri E. G., Watlington C. O., Forsham P. H. // *J. clin. Endocr.*—1961.— Vol. 21.— P. 361—370.
- Björk S., Jönsson B., Westphal O., Levin J.-E. // *Acta paediat. scand.*—1989.— Suppl. 356.— P. 55—59.
- Blum W. F., Ranke M. B., Keitzmann K. et al. // *J. clin. Endocr.*—1990.— Vol. 70.— P. 1292—1298.
- Bojs G., Falkheden T., Sjögren B. // *Acta endocr. (Kbh.).*—1961.— Vol. 37.— P. 616—622.
- Borg G., Allander E., Berg E. et al. // *J. Rheum.*—1991.— Vol. 18.— P. 1015—1020.
- Bouillon R. // *Horm. Res.*—1991.— Vol. 36.— Suppl. 1.— P. 49—55.
- Brummer R.-J. M. *Body Composition in Acromegaly: Thesis.*— Gothenburg, 1992.
- Caidahl K., Edén S., Bengtsson B.-Å. *Cardiovascular and Renal Effects of Growth Hormone.*—1993 (to be published).
- Campbell R. G., Johnson R. J., King R. H. et al. // *J. anim. Sci.*—1990.— Vol. 68.— P. 3217—3225.
- Caperna T. J., Steele N. C., Komarek D. R. et al. // *Ibid.*— P. 4243—4352.
- Carlson H. E., Gillin J. C., Gorden P., Snyder F. // *J. clin. Endocr.*—1972.— Vol. 34.— P. 1102—1105.
- Christiansen J. S., Jørgensen J. O., Pedersen S. A. et al. // *Horm. Res.*—1990.— Vol. 33.— Suppl. 4.— P. 61—64.
- Cuneo R. C. *Growth Hormone Treatment in Adults with Growth Hormone Deficiency: Effects on Body Composition, Metabolism and Muscle and Exercise Physiology: Thesis.*— London, 1990.
- Cuneo R. C., Salomon F., McGauley G. A., Sönksen P. H. // *Clin. Endocr.*—1992.— Vol. 37.— P. 387—397.
- Cuneo R. C., Salomon F., Wiles C. M. et al. // *J. appl. Physiol.*—1991a.— Vol. 70.— P. 695—700.
- Cuneo R. C., Salomon F., Wiles C. M. et al. // *Ibid.*— Vol. 70.— P. 688—694.
- Cuneo R. C., Salomon F., Wiles C. M., Sönksen P. H. // *Horm. Res.*—1990.— Vol. 33.— Suppl. 4.— P. 55—60.
- Cuneo R. C., Salomon F., Wilmschurst P. et al. // *Clin. Sci.*—1991 c.— Vol. 81.— P. 587—592.
- Degerblad M., Elgindy N., Hall K. et al. // *Acta Endocr. (Kbh.).*—1992.— Vol. 126.— P. 387—393.
- Edén S., Wiklund O., Oscarsson J. et al. // *Arterioscler. Thromb.*—1993.— Vol. 13.— P. 296—301.
- Elgindy N., Grunditz R., Thorén M. et al. // *Radiol. Diagn.*—1991.— Vol. 32.— P. 326—330.
- Falkheden T. *Pathophysiological Studies Following Hypophysectomy in Man: Thesis.*— Gothenburg, 1963.
- Fineberg S. E., Merimee T. J. // *Diabetes.*—1974.— Vol. 23.— P. 499—504.
- Finkelstein J. W., Roffwarg H. P., Boyar R. M. et al. // *J. clin. Endocr.*—1972.— Vol. 35.— P. 665—670.
- Fryburg D. A., Gelfand R. A., Barrett E. J. // *Amer. J. Physiol.*—1991.— Vol. 260.— P. E499—E504.
- Girard J., Fischer-Wasels Th. // *Horm. Res.*—1990.— Vol. 33.— Suppl. 4.— P. 12—18.
- Green H., Morikawa M., Nixon T. // *Differentiation.*—1985.— Vol. 29.— P. 195—198.
- Guler H.-P., Zapf J., Scheiwiller E., Froesch E. R. // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.*—1988.— Vol. 85.— P. 4889—4893.
- Hammarqvist F., Strömberg C., von der Decken A. et al. // *Ann. Surg.*—1992.— Vol. 216.— P. 184—191.
- Herlitz H., Jönsson O., Bengtsson B.-Å. // *Acta endocr. (Kbh.).*—1992.— Vol. 127.— P. 38—43.
- Ho K. Y., Weissberger A. J. // *Metabolism.*—1990.— Vol. 39.— P. 133—137.
- Ikkos D., Luft R., Gemzell C. A. // *Lancet.*—1958.— Vol. 1.— P. 720—721.
- Ikkos D., Luft R., Sjögren B. // *J. clin. Invest.*—1954.— Vol. 33.— P. 989—994.
- Iranmanesh A., Lizarralde G., Veldhuis J. D. // *J. clin. Endocr.*—1991.— Vol. 73.— P. 1081—1088.
- Isaksson O. G. P., Jansson J.-O., Gause I. A. M. // *Science.*—1982.— Vol. 216.— P. 1237—1238.
- Isgaard J., Nilsson A., Vikman K., Isaksson O. G. P. // *J. Endocr.*—1989.— Vol. 120.— P. 107—112.
- Jiang Z.-M., He G.-Z., Zhang S.-Y. et al. // *Ann. Surg.*—1989.— Vol. 210.— P. 513—525.
- Johansen J. S., Pedersen S. A., Jørgensen J. O. L. et al. // *J. clin. Endocr.*—1990.— Vol. 70.— P. 916—919.
- Johnston I. D. A., Hadden D. R. // *Lancet.*—1963.— Vol. 1.— P. 584—586.
- Jørgensen J. O. L., Pedersen S. A., Thuesen L. et al. // *Acta endocr. (Kbh.).*—1991.— Vol. 125.— P. 449—453.
- Jørgensen J. O. L., Thuesen L., Ingemann-Hansen T. et al. // *Lancet.*—1989.— Vol. 1.— P. 1221—1225.
- Kaufman J.-M., Taelman P., Vermeulen A., Vandeweghe M. // *J. clin. Endocr.*—1992.— Vol. 74.— P. 118—123.
- Keller U., Miles J. M. // *Horm. Res.*—1991.— Vol. 36.— Suppl. 1.— P. 36—40.
- Liljedahl S.-O., Gemzell C.-A., Plantin L.-O., Birke G. // *Acta chir. scand.*—1961.— Vol. 122.— P. 1—14.
- Ludens J. H., Bach R. R., Williamson H. E. // *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.).*—1969.— Vol. 130.— P. 1156—1158.
- Lundeberg S., Belfrage M., Wernerman J. et al. // *Metabolism.*—1991.— Vol. 40.— P. 315—322.
- McGauley G. A. // *Acta paediat. scand.*—1989.— Suppl. 356.— P. 70—72.
- Mac Rae J. C., Bruce L. A., Hovell F. D. De B. et al. // *J. Endocr.*—1991.— Vol. 130.— P. 53—61.
- Manson J. McK., Smith R. J., Wilmore D. W. // *Ann. Surg.*—1988.— Vol. 208.— P. 136—142.
- Marcus R., Butterfield G., Holloway L. et al. // *J. clin. Endocr.*—1990.— Vol. 70.— P. 519—527.
- Pearson O. H., Dominguez J. M., Greenberg E. et al. // *Trans. Ass. Amer. Physicians.*—1960.— Vol. 73.— P. 217—226.
- Prudden J. F., Pearson E., Soroff H. S. // *Surg. Gynec. Obstet.*—1956.— Vol. 102.— P. 695—701.
- Raben M. S. // *New Engl. J. Med.*—1962.— Vol. 266.— P. 82—86.
- Raben M. S., Hollenberg C. H. // *J. clin. Invest.*—1959.— Vol. 38.— P. 484—488.
- Roe C. F., Kinney J. M. // *Surg. Forum.*—1962.— Vol. 13.— P. 369—371.
- Rosen T., Bengtsson B.-Å. // *Lancet.*—1990.— Vol. 336.— P. 285—288.
- Rosen T., Bosaeus I., Tölle J. et al. // *Clin. Endocr.*—1993a.— Vol. 38.— P. 63—71.

Rosen T., Edén S., Larsson G. et al. Cardiovascular risk factors in adult patients with growth hormone deficiency.— 1993b (to be published).
 Rosen T., Hansson T., Granhed H. et al. Reduced bone mineral content in adult patients with growth hormone deficiency.— 1993c (to be published).
 Rosénbaum M., Gertner J. M., Leibel R. L. // J. clin. Endocr.— 1989.— Vol. 69.— P. 1274—1281.
 Ross R. J. M., Buchanan C. R. // Nutr. Res. Rev.— 1990.— Vol. 3.— P. 143—162.
 Rudman D., Kutner M. H., Rogers C. M. et al. // J. clin. Invest.— 1981.— Vol. 67.— P. 1361—1369.
 Salomon F., Cuneo R. C., Hesp R., Sönksen P. H. // New Engl. J. Med.— 1989.— Vol. 321.— P. 1797—1803.

Shahi M., Beshyah S., Hackett D. et al. // Brit. Heart J.— 1991.— Vol. 66.— P. 58.
 Sönksen P. H. // Horm. Res.— 1990.— Vol. 33.— Suppl. 4.— P. 45—51.
 Venning E. H., Dyrenfurth I., Giroud C. J. P., Beck J. C. // Metabolism.— 1956.— Vol. 5.— P. 697—702.
 Welbourne T., Joshi S., McVie R. // Amer. J. Physiol.— 1989.— Vol. 257.— P. E959—E962.
 Whitehead H. M., Boreham C., McIlraith E. M. et al. // Clin. Endocr.— 1992.— Vol. 36.— P. 45—52.
 Wilmore D. W. // New Engl. J. Med.— 1991.— Vol. 325.— P. 695—702.
 Zachmann M., Fernandez F., Tassinari D. et al. // Europ. J. Pediatr.— 1980.— Vol. 133.— P. 277—282.

УДК 616-055.3-055.5/7-092:575.224.23]-055.25-07

K. A. Albertsson-Wikland

ОКОНЧАТЕЛЬНЫЙ РОСТ У ДЕВОЧЕК С СИНДРОМОМ ТЕРНЕРА, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ГОРМОНОМ РОСТА. АНАЛИЗ МЕЖДУНАРОДНОЙ БАЗЫ ДАННЫХ МОНИТОРИНГА РОСТА ФИРМЫ «КАБИ ФАРМАЦИЯ» (КИГС)

Аннотация

Завершение роста, определяемого в настоящем исследовании по замедлению скорости роста ниже 1 см в год, наблюдали только у 15 из 640 лечившихся гормоном роста (ГР) девочек с синдромом Тернера (СТ), сведения о которых включены в базу данных КИГС. Больным вводили ГР в дозе, колебавшейся внутри группы в пределах 0,3—1,0 МЕд/кг в неделю, с кратностью от 3 до 7 инъекций в неделю. Результаты исследования были представлены графически для каждой больной. В начале терапии ГР показатель стандартного отклонения (SDS) роста колебался от -2,4 до 1,5 по сравнению с нормативами для больных СТ, разработанных M. Ranke [7]. В начале исследования групповые показатели медианного, максимального и минимального SDS роста составили соответственно 0,3, -2,4 и 1,5, а к моменту достижения окончательного роста было отмечено их повышение до 1,1, -1,8 и 2,7 соответственно. Окончательный рост у девочек с СТ колебался от 132,7 до 161,1 см. По сравнению с прогнозируемым ростом, рассчитанным для каждого больного, изменения окончательного роста при лечении ГР в сочетании с оксандролоном и этинилэстрадиолом варьировали от -0,9 до 11,9 см (медиана - 5,4 см), тогда как при лечении ГР в сочетании с этинилэстрадиолом медианный показатель составил 1,6 см. Для всей группы в целом медиана окончательного роста равнялась 150,4 см, в подгруппе больных, леченных ГР в сочетании с оксандролоном и этинилэстрадиолом, 152,1 см и у девочек, получавших ГР и этинилэстрадиол, 149,3 см.

Ключевые слова: Синдром Тернера, лечение гормоном роста, окончательный рост, оксандролон, этинилэстрадиол.

Лечение человеческим гормоном роста (ГР) девочек с синдромом Тернера (СТ) только в последние годы нашло широкое применение в кли-

нической практике. Ранее использование ГР было ограничено лишь проведением клинических испытаний [1—5]. Накопленный к настоящему времени опыт применения ГР при СТ свидетельствует об улучшении роста во взрослом возрасте [1, 2]. Целью настоящей работы явилось описание окончательных результатов лечения 15 включенных в базу данных КИГС больных, которые первыми достигли конечного роста после лечения ГР.

Больные

Из 640 больных девочек с СТ, участвовавших в КИГС, 15 достигли окончательного роста к моменту написания этой статьи. Характеристика больных до начала терапии представлена в табл. 1. Считали, что больные достигли окончательного роста, если значения скорости роста в течение последнего года были ниже 1 см в год. В связи с небольшим числом ($n=15$) девочек, достигших окончательного роста, и варьированием режима лечения мы решили представить данные о каждой больной в отдельности и дополнить их информацией о родах, размерах при рождении, кариотипе и режиме терапии (рис. 1). Ожидаемый рост вычисляли как среднюю сумму показателей роста матери отца (в см) минус постоянную величину, равную 6,5. Показатели прогнозируемого конечного роста представлены для каждого из 15 больных. В предложенном A. Lyon и соавт. [6] способе прогнозирования конечного роста подразумевается, что показатель стандартного отклонения (SDS) роста взрослого соответствует SDS роста в раннем препубертатном возрасте. Это означает, что рост девочек остается в пределах их ростовой кривой, поэтому мы использовали ростовые нормативы, являющиеся специфическими для СТ, в данном случае стандарты M. Ranke [7].

Таблица 1

Клиническая характеристика 15 девочек с СТ до начала терапии ГР

Характеристика	Группа больных		В целом ($n=15$)
	А: ГР+ЭЭ ($n=8$)	Б: ГР+ЭЭ+ОК ($n=7$)	
Хронологический возраст, годы	14,0	15,0	14,4
(10,5, 15,6)	(12,0, 15,6)	(10,5, 15,6)	
Рост, см	132,2	132,3	132,3
(116,6, 143,9)	(126,5, 147,2)	(116,6, 147,2)	
SDS* роста	-0,23	-0,28	-0,28
(-2,4, 0,84)	(-1,2, 1,5)	(-2,4, 1,5)	
SDS** роста	-3,7	-3,7	-3,7
(-4,8, -2,4)	(-5,0, -2,4)	(-5,0, -2,4)	

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: значения приведены в виде медианы в скобках (минимум, максимум). Одна звездочка — Ranke Turner стандарты [7], две звездочки — Таппер нормальные стандарты [8].