

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.31

Набута соматотропна недостатність у дорослих: діагностика та лікування

Г.М. Терехова,
Т.В. Федько,
В.М. Клочкова

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Вступ. Метаболічні порушення внаслідок соматотропної недостатності в дорослих можуть бути причиною серйозних ускладнень, зокрема — розвитку атеросклерозу, остеопенії та остеопорозу, суттєвого погіршення якості життя хворих. Лікування соматотропної недостатності в дорослих веде до покращення якості та прогнозу життя, разом із тим, довготривалі дослідження ефективності лікування препаратами рекомбінантного гормону росту (рГР) дорослих пацієнтів зі соматотропною недостатністю поодинокі та стосуються невеликої кількості обстежених, тому їх проведення є актуальним. Мета — визначення діагностичних критеріїв набутої соматотропної недостатності (НСТН) у дорослих хворих, дослідження ефективності та безпечності їх лікування препаратами рекомбінантного гормону росту (рГР). **Матеріал і методи.** Проведено комплексне обстеження 20 хворих (13 жінок і 7 чоловіків), яким було встановлено діагноз множинної недостатності гормонів аденогіпофізу з набутою недостатністю соматотропного гормону (СТГ). Вік обстежених становив 20-63 роки, тривалість захворювання — 3-25 років. У 10 хворих (50%) прояви захворювання було виявлено в дитинстві (у 6 з них хвороба розвинулася внаслідок видалення пухлини гіпофіза, у 1 — внаслідок розриву ніжки гіпофіза під час пологів, у 3 — синдром порожнього турецького сідла з гіпоплазією тканини гіпофіза). Тобто, у цих хворих мала місце органічна соматотропна недостатність, що виникла внаслідок внутрішньочерепного ураження гіпофіза. Ці хворі отримували в дитинстві лікування рГР і при переході в дорослий вік їм було проведено ретестування для підтвердження наявності недостатності СТГ. У інших 10 хворих (50%) набута недостатність СТГ виникла в дорослому віці після хірургічних втручань із приводу видалення пухлин гіпофіза. Усі отримували стабільну замісну терапію і на момент верифікації набутої СТГ недостатності були компенсовані. Проводили двофотонну остеоденситометрію, визначення антропометричних, гормональних і біохімічних показників. Рівні СТГ (базальний та під час стимуляційного тесту з інсуліном), остеокальцину, інсуліноподібного чинника 1 (ІЧР-1) і концентрацію ІЧР-зв'язуючого білка 3 (ІЧР-ЗБ-3) в крові визначали радіоімунним методом. Лікування проводили з використанням препарату рГР у середній добовій дозі 0,2-0,6 мг/добу. Безпечність, переносимість та ефективність лікування оцінювали через 1, 3, 6 і 12 міс., а показники порівнювали з даними до лікування. **Результати.** Діагноз недостатності СТГ підтверджувався у хворих низьким рівнем СТГ (базальним і під час проведення стимуляційного тесту з інсуліном). Рівень ІЧР-1 до лікування був низьким (стандартне відхилення складало в середньому -4,36). Лікування було ефективним у всіх хворих. Зміни шкіри, запалення або алергічні реакції в місцях введення препарату не спостерігалися. Соматичні розлади та супутні захворювання протягом лікування не виявлено. За результатами анкетування всі хворі відмічали значне покращення самопочуття, знижувалися ознаки тривожності, відмічено підвищення активності та фізичної витривалості. Спостерігалася значна динаміка антропометричних показників: зменшувалися маса тіла, об'єм талії та стегон. Центральний і периферичний індекси товщини шкірної складки знижувалися у 2,5 раза. У 4 хворих із недостатністю СТГ,

Оригінальні дослідження

виявленою в дитинстві, та відкритими кістковими зонами росту відмічалось збільшення лінійного росту. Через 3, 6, 9 і 12 міс. лікування рівні ІЧР-1 і ІЧР-3Б-3 зростали $p < 0,05$. Відмічено зниження підвищеного рівня холестерину крові (до лікування — $7,05 \pm 1,30$ ммоль/л, через 12 місяців лікування — $3,84 \pm 0,90$ ммоль/л, $p < 0,05$). Рівень остеокальцину крові протягом 12 міс. лікування зростав від $17,60 \pm 0,02$ нг/мл до $35,30 \pm 0,10$ нг/мл ($p < 0,05$), що відображало покращення процесів остеосинтезу і супроводжувалося позитивними змінами показників остеоденситометрії. **Висновки.** 1. НСТН у дорослих хворих частіше розвивається внаслідок пухлинних процесів гіпоталамо-гіпофізарної області, нейрохірургічних втручань і травм головного мозку. Необхідною складовою діагностичних процедур є моніторинг соматотропної функції гіпофізу (базальний та під час навантажувальних тестів). 2. У процесі лікування рГР вірогідно зростали рівні ІЧР-1 і ІЧР-3Б-3 (знижені до лікування), ($p < 0,05$), що свідчить на користь їх використання для оцінки ефективності лікування. Застосування препарату рГР у дорослих хворих із НСТН є безпечним, ефективним, приводить до суттєвого покращення метаболічних процесів, якості життя та має бути тривалим.

Ключові слова: набута соматотропна недостатність у дорослих, діагностика, лікування, інсуліноподібний чинник росту 1, рекомбінантний гормон росту.

СТГ є одним із найбільш важливих і потужних регуляторів метаболізму в організмі людини. Його синтез, накопичення та секреція відбуваються в соматотропних клітинах передньої частки гіпофізу, а саме в її латеральних ділянках, у відповідь на стимулювальний вплив соматотропін-релізінг-гормону (соматоліберину). Секреція СТГ гальмується впливом на соматотропні клітини гіпофізу соматотропін-інгібітор-гормону (соматостатину). Соматоліберин та соматостатин синтезуються в клітинах паравентрикулярних ядер гіпоталамуса та транспортуються до соматотропних клітин гіпофіза по портальній венозній системі [1, 2].

Фізіологічними стимуляторами секреції СТГ є стрес, глибокий сон, гіпоглікемія, фізичні навантаження, збільшення вмісту в крові аргініну, інсуліну, статевих стероїдів і цитокінів. Крім того, рівень СТГ у крові може збільшуватися під впливом таких лікарських засобів, як леводопа та клофелін. Зниження рівня СТГ у крові відбувається при гіперглікемії, збільшенні концентрації глюкокортикоїдних гормонів і ожирінні.

При критичних та невідкладних станах відповідь соматотропних клітин гіпофіза на фізіологічні стимулятори уповільнюється або може зникати. Протягом доби спостерігаються значні коливання вмісту СТГ у крові. Найбільша його концентрація визначається через 1 годину після засинання. Починаючи

з 20-річного віку, концентрація СТГ у крові поступово знижується (приблизно на 14% кожні наступні десять років життя) [1].

Під впливом СТГ проходить формування скелету та досягається пропорційний зріст. При недостатності СТГ у дитячому віці виникає відставання зросту та фізичного розвитку, формується нанізм. Надлишкова секреція гормону росту в препубертатному віці приводить до розвитку гігантизму, у постпубертатному періоді — до акромегалії, за якої відбувається збільшення розмірів лицьового скелета, спланхномегалія, збільшення маси тіла, розвиваються артеріальна гіпертензія, кардіоміопатія і цукровий діабет, а також виникають пухлини різної локалізації, що супроводжується зростанням смертності у 2-4 рази порівняно з загальною популяцією [1, 2].

У результаті впливу СТГ на метаболізм збільшується синтез білка, активується ліполіз, зменшується захоплення глюкози в печінці, збільшується резистентність до інсуліну, покращується ліпідний обмін і виникають оптимальні умови для функціонування серцево-судинної системи. Вважають, що ця дія СТГ опосередкована інсуліноподібним чинником зросту 1 (ІЧР-1) (соматомедином), який синтезується в периферичних тканинах, переважно в печінці.

Структура та фізіологічна дія СТГ подібні до інсуліну, що й відбивається в назві цієї

сполуки. СТГ являє собою молекулу короткої тривалості життя, що зумовлює фізіологічно більш важливу роль ІЧР-1. У пацієнтів із соматотропною недостатністю та пангіпопітуїтаризмом концентрація ІЧР-1 у сироватці крові має пряму кореляцію з вмістом СТГ [1-3].

Метаболічні порушення внаслідок соматотропної недостатності в дорослих можуть бути причиною серйозних ускладнень, розвитку атеросклерозу, змін у скелеті та суттєвого погіршення якості життя хворих.

Найбільш частими причинами виникнення недостатності СТГ у дорослому віці є аденоми гіпофіза: ця патологія спостерігається в 30% хворих із гормонально неактивними мікроаденомами, у 13% хворих із краніофарингеомами та в 11% хворих із пролактиномами. Часто недостатність СТГ стає складовою частиною гіпопітуїтаризму [2].

У клінічній практиці для діагностики та лікування недостатності СТГ було розроблено низку протоколів, але на сьогодні лікарі послуговуються в роботі рекомендаціями з діагностики та лікування недостатності СТГ Американської Асоціації ендокринологів 2019 р. [3]. Згідно з існуючими протоколами, виявлення відповідної клінічно обґрунтованої підозри на наявність дефіциту СТГ (існує значне розмаїття клінічних проявів у дорослих) регламентує подальше проведення низки діагностичних заходів.

Слід враховувати, що дефіцит СТГ може бути ізольованим або супроводжуватися недостатньою секрецією інших гормонів аденогіпофіза (зокрема — тиреотропіну, кортикотропіну, гонадотропінів і пролактину) та/або вазопресину.

Серед клінічних проявів недостатності СТГ у дорослих найбільш типовими слід вважати наявні нейропсихічні, когнітивні, серцево-судинні, метаболічні, м'язові та кісткові симптоми, такі як:

- порушення пам'яті, темпів сприйняття інформації та концентрації уваги;
- незадовільне самопочуття, відсутність емоційної рівноваги та невдоволеність оточенням;
- депресія;
- тривожність;
- соціальна ізоляція;
- втомлюваність;
- знесилення;

- синдром фіброміалгії (міофасціальні болі);
- нервово-м'язова дисфункція;
- центральне ожиріння;
- зниження м'язової маси (саркопенія);
- зниження щільності кісткової тканини;
- порушення функціонування серцево-судинної системи;
- зниження чутливості до інсуліну;
- прискорений атерогенез зі збільшенням товщини інтима-медіа сонної артерії;
- підвищення рівнів ліпопротеїдів низької щільності;
- підвищення активності факторів згортання крові;
- зниження потовиділення та порушення терморегуляції [3-11].

Усі перелічені клінічні прояви ведуть до формування специфічного фенотипу хворих, впливають на самопочуття та призводять до зниження якості життя, можливої інвалідизації.

Основою діагностики набутої соматотропної недостатності в дорослих є визначення в крові рівнів СТГ (базальний та під час проведення стимуляційних тестів), ІЧР-1 і його стандартного відхилення. Згідно з дійсними рекомендаціями 2019 р. для діагностики недостатності СТГ слід використовувати стимуляційні тести з інсуліном, масімореліном або глюкагоном. Хоча інсуліновий тест залишається «золотим стандартом» діагностики недостатності СТГ у дорослих, але його використання в клінічній практиці суттєво зменшилося через можливий розвиток тяжкої гіпоглікемії, а також через ризик застосування в пацієнтів похилого віку із супутньою патологією серцево-судинної системи, ожирінням та судомним синдромом [3].

Схематично алгоритм проведення тестів у хворих із клінічно обґрунтованою підозрою на дефіцит СТГ згідно з Рекомендаціями Американської асоціації клінічних ендокринологів і Американського коледжу директив ендокринології з діагностики та лікування дефіциту гормону росту в дорослих і пацієнтів, що переходять від підліткового до дорослого віку [3] представлено на **рис.**

Лікування набутої недостатності СТГ починають після досягнення компенсації вторинної тиреоїдної та надниркової недостатностей, нецукрового діабету й гіпогонадізму. У дорослих хворих із набутою СТГ актуальним завданням

Оригінальні дослідження

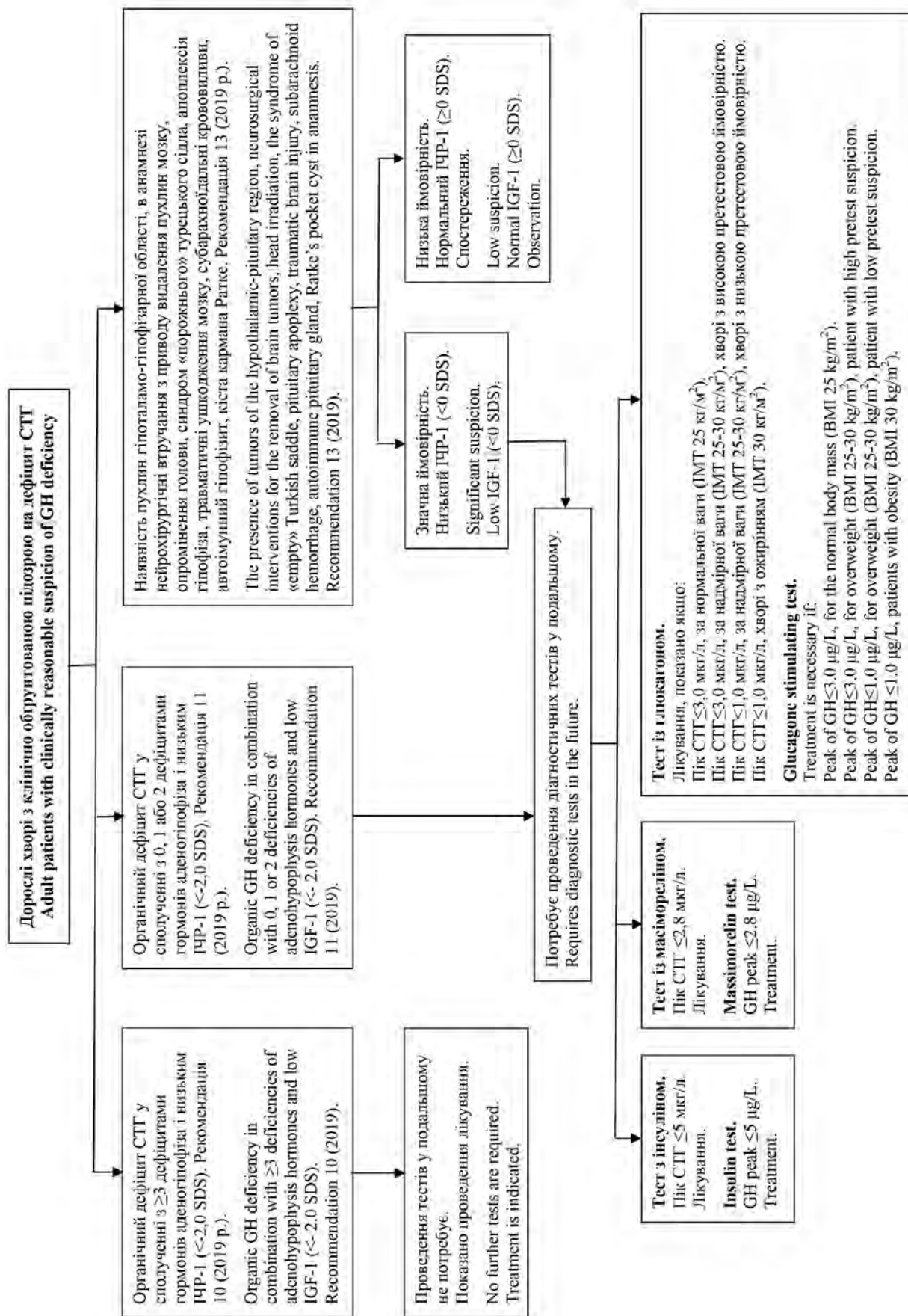


Рис. Алгоритм проведення тестів у хворих із клінічно обґрунтованою підозрою на дефіцит СТГ [3].
Fig. Algorithm for testing in patients with clinically reasonable suspicion of GH deficiency [3].

є лікування препаратами рГР, але єдиний підхід до вибору схеми та тривалості такої терапії на сьогодні складає предмет дискусій [12].

За останні 15 років переконливо доведено, що дефіцит СТГ у дорослих веде до погіршення якості життя, збільшення захворюваності (метаболічний синдром, остеопороз і саркопенія) та підвищення частоти серцево-судинних ускладнень, що супроводжується зростанням смертності в цій популяції.

Аденоми гіпофіза та їх лікування (хірургічне втручання і/або променева терапія) є найбільш частими причинами дефіциту СТГ у дорослих. На сьогодні найбільш прийнятними є пропозиції проведення замісної терапії препаратами СТГ у дорослих хворих із підтвердженим дефіцитом СТГ і наявними коморбідними станами, що виникли внаслідок цього дефіциту. Лікування знижує частоту ускладнень та покращує якість і прогноз життя хворих, але на сьогодні довготривалі дослідження безпечності та ефективності терапії препаратами рГР дорослих пацієнтів із соматотропною недостатністю поодинокі та стосуються невеликої кількості хворих, тому їх проведення є вкрай актуальним [13].

Мета роботи — визначення діагностичних критеріїв НСТН у дорослих хворих, дослідження ефективності та безпечності їх лікування препаратами рГР.

Матеріал і методи

Проведено комплексне обстеження 20 хворих (13 жінок і 7 чоловіків), яким було встановлено діагноз множинної недостатності гормонів аденогіпофіза з набутою недостатністю соматотропного гормону (СТГ). Вік обстежених становив 20-63 роки, тривалість захворювання — 3-25 років.

У 10 хворих (50% від загальної кількості) прояви захворювання було виявлено в дитинстві (у 6 з них хвороба розвинулася внаслідок видалення пухлини гіпофіза, у 1 — внаслідок розриву ніжки гіпофіза під час пологів, у 3 — синдром порожнього турецького сідла з гіпоплазією тканини гіпофіза). Тобто, у цих хворих мала місце органічна соматотропна недостатність, що виникла внаслідок внутрішньочерепного ураження гіпофіза. Ці хворі отримували в дитинстві лікування рГР і при переході в дорослий

вік їм було проведено ретестування для підтвердження наявності недостатності СТГ.

У інших 10 хворих (50% від загальної кількості) набута недостатність СТГ виникла в дорослому віці після хірургічних втручань із приводу видалення пухлин гіпофіза. У 4 хворих основне захворювання супроводжувалося вторинним гіпотиреозом і гіпогонадизмом, у 10 хворих — вторинним гіпотиреозом, гіпокортицизмом і гіпогонадизмом, у 6 хворих — вторинним гіпотиреозом, гіпокортицизмом, гіпогонадизмом і нецукровим діабетом.

У цілому, у 14 хворих виявлено поєднання недостатності СТГ та множинної недостатності гормонів аденогіпофіза, у 6 хворих був наявний пангіпопітуїтаризм.

Гормональне обстеження включало визначення в крові рівнів тиреотропного гормону, кортикотропного гормону, лютеїнізуючого гормону, фолікулстимулюючого гормону, пролактину, вазопресину, вільного тироксину, кортизолу, тестостерону і естрадіолу. Для діагностики гіпокортицизму проводили пробу з синакеном.

Хворі отримували стабільну замісну терапію з приводу недостатності секреції гіпофізарних гормонів і на момент верифікації НСТН були компенсовані, що підтверджувалося результатами гормональних досліджень (тиреотропний гормон — $0,95 \pm 0,17$ мОд/л, вільний тироксин — $18,3 \pm 0,27$ пмоль/л, кортизол — $22,3 \pm 0,6$ мкг/дл).

Рівні СТГ (базальний та під час стимуляційного тесту з інсуліном), остеокальцину, ІЧР-1 і ІЧР-3Б-3 в крові визначали радіоімунним методом за допомогою наборів фірми «Immunotech» (Чехія).

Стимуляційний тест з інсуліном проводили через відсутність препаратів масімореліну та глюкагону. У хворих брали проби крові для визначення СТГ та глюкози до початку тесту (0 хв), потім внутрішньовенно вводили інсулін короткої дії з розрахунку $0,1$ Од/кг, після чого зразки крові забиралися через 15, 30, 45, 60, 90 і 120 хв.

Із метою виключення наявності пухлин головного мозку усім пацієнтам проводили магнітно-резонансну томографію з контрастним підсиленням.

Дослідження якості життя проводилося методом анкетування з використанням

Оригінальні дослідження

стандартних анкет «Оцінка якості життя в дорослих хворих із недостатністю гормону росту» — QoL-AGHDA (Quality of Life — Assessment of Growth Hormone — Deficiency in Adults), що містять 25 запитань із двома варіантами відповіді: «так» або «ні». Кожна позитивна відповідь оцінювалася в 1 бал, за результатами аналізу анкети вираховувався показник якості життя. Анкетування проводилося до початку лікування та після завершення лікування препаратами рГР.

Антропометричні дані досліджували у всіх хворих. Визначали зріст (послугуючись стадіометром «Заповіт», Україна) та масу тіла (послугуючись електронними вагами «Gamma EP 1400», Китай). Нормальні показники ІМТ ($18 < \text{ІМТ} < 25$) було виявлено в 11 хворих (55% від загальної кількості), надлишок маси тіла ($25 < \text{ІМТ} < 30$) — у 7 хворих (35%), ожиріння ($\text{ІМТ} > 30$) — у 2 хворих (10%). Вимірювали об'єми талії, стегон. Товщину складки шкіри досліджували на животі, стегнах, клубовій, підлопатковій та плечовій точках за допомогою приладу «Lange Skinfold Caliper» («Beta Technology», США) з обчисленням центральних та периферичних індексів.

Рентгенологічно зони росту скелета були відкритими в 4 осіб із недостатністю СТГ, виявленою в дитинстві (вік хворих на момент початку лікування становив 20-23 роки), у інших 16 хворих зони росту були закриті.

Двофотонна двоенергетична денситометрія здійснювалася на кістковому денситометрі «Lunar Prodigy» («GE Healthcare», США).

Також оцінювали структури очного дна, визначали біохімічні показники.

Лікування проводили з використанням препарату рГР, який вводився підшкірно щоденно в середній добовій дозі від 0,2 до 0,6 мг/добу (початкова доза 0,15-0,3 мг/добу), 7 ін'єкцій на тиждень. Початкова доза препарату коригувалася в процесі лікування.

Безпечність, переносимість та ефективність лікування оцінювали через 1, 3, 6 і 12 міс., а показники порівнювали з даними до лікування. У 13 осіб лікування тривало протягом 12 міс., у 2 хворих — протягом 36 міс. і в 5 — протягом 42 міс.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за t-критерієм Стьюдента. Відмінності вважали вірогідними за $p < 0,05$.

До початку роботи було отримано позитивне рішення Комісії з медичної етики «ДУ Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та інформовані згоди від усіх обстежених.

Результати та обговорення

Діагноз недостатності СТГ підтверджувався у всіх хворих низькими рівнями гормону росту, що визначався базально та при проведенні стимуляційного тесту з інсуліном. Базальний рівень СТГ становив $0,82 \pm 0,12$ нг/мл, піковий рівень гормону під час стимуляційного тесту з інсуліном — $2,9 \pm 0,6$ нг/мл, таким чином, у всіх пацієнтів виявлено низький пік викиду СТГ (у нормі — > 5 нг/мл). Під час обстеження усі хворі знаходилися в стабільному стані і були компенсовані (отримували замісну терапію) по наявним множинним недостатностям гормонів аденогіпофіза, що підтверджувалося відповідними результатами гормональних досліджень.

До початку лікування рівень ІЧР-1 був пониженим і становив $28,0 \pm 0,5$ нг/мл при стандартному відхиленні $-4,36$ ($p < 0,05$) (референтні значення аналізувалися індивідуально в залежності від статі та віку). Рівень ІЧР-3Б-3 був також зниженим — $1098,0 \pm 8,36$ нг/мл ($p < 0,05$) (референтні значення аналізувалися індивідуально в залежності від статі та віку). Зміну цих показників у процесі лікування наведено в **табл. 1**. Через 3, 6, 9 і 12 міс. ці показники збільшувалися, а їх рівні наближалися до норми. Надалі (через 36 і 42 міс. лікування) ці тенденції зберігалися.

У всіх хворих лікування було ефективним. У процесі лікування у 2 хворих зафіксували появу незначних артралгій, які пройшли самостійно без медикаментозного лікування. Змін шкіри, запалення і/або алергічних реакцій у місцях введення препарату не спостерігалось. Соматичних розладів і/або супутніх захворювань у хворих протягом лікування не виявлено.

До лікування у 18 хворих було виявлено ознаки тривожності та прояви помірної депресії. За результатами анкетування всі хворі відмічали значне покращення самопочуття в процесі лікування, зникнення ознак депресії та тривожності, підвищення активності та

Таблиця 1. Рівні ІЧР-1 і ІЧР-35-3 в процесі лікування хворих на НСТН препаратами рГР (M±m, нг/мл, n=20).

Table 1. Levels of IGF-1 and IGF-BP-3 in adult patients with GH deficiency in the process of treatment with rGH drugs (M±m, ng/ml, n=20).

Показник Value	До лікування Before treatment	Після курсу лікування After treatment course		
		3 місяці 3 months	6 місяців 6 months	12 місяців 12 months
ІЧР-1 (нг/мл)	28,0±0,5	92,30± ±0,03*	131,7± ±0,1*	170,5±0,2*
IGF-1 (ng/mL)				
ІЧР-35-3 (нг/мл)	1098,00± ±8,36	1897,60± ±5,62*	3684,8± ±6,3*	4045,0± ±4,9*
IGF-BP-3 (ng/mL)				

Примітка: * — статистично вірогідна різниця порівняно з показником до лікування (p<0,05).

Note: * — statistically significant difference compared with value before treatment (p<0.05).

фізичної витривалості. Таким чином, лікування приводило до значного покращення якості життя, що також було відмічено і в інших дослідженнях [1, 2, 5]. Зокрема, у 2012 р. було опубліковано мета-аналіз результатів 54 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень зі загальною кількістю обстежених 3400 хворих: в 11 дослідженнях відмічалось вірогідне покращення якості життя [14].

Нами спостерігалася значна динаміка антропометричних даних під час лікування: зменшилася маса тіла, об'єм талії та стегон; центральний і периферичний показники товщини шкірної складки знизилися у 2,5 раза. У 4 хворих із недостатністю СТГ, виявленою в дитинстві та відкритими кістковими зонами росту, спостерігалось збільшення лінійного росту.

Відмічено зниження підвищеного рівня холестерину крові (до лікування — 7,05±1,3 ммоль/л, через 12 міс. лікування — 3,84±0,9 ммоль/л, p<0,05), а також покращення показників ліпідного обміну, що запобігає розвитку структурних порушень у судинній системі. Проведені раніше дослідження свідчили про зниження рівня загального холестерину сироватки крові, переважно за рахунок ліпопротеїдів низької щільності [15]. Більш виразний ефект спостерігався у хворих із початково вищими рівнями загального холестерину, не залежав від показників індексу маси тіла та супроводжувався покращенням структури судинної стінки.

За даними електрокардіографії клінічно вагомих змін графіки під час лікування не відбувалося.

Рівень остеокальцину крові протягом 12 міс. лікування зростав від 17,6±0,02 нг/мл до 35,3±0,1 нг/мл (p<0,05), що свідчило про покращення процесів остеосинтезу.

Відомо, що остеокальцин є основним неколагеновим білком кісткового матриксу та синтезується остеобластами під контролем вітамінів К і D₃. Рівень сироваткового остеокальцину показує метаболізм кісткової тканини, цей показник може змінюватися за різних захворювань, зокрема, при остеопорозі [16]. Визначення його у хворих із НСТН у процесі лікування може демонструвати еволюцію змін кісткової тканини.

Усім хворим здійснювали двофотонну двоенергетичну остеоденситометрію до початку та в процесі лікування препаратами рГР. Кісткова денситометрія є одним із точних методів оцінки структури кісткової тканини, що дає уявлення про мінеральну щільність кістки та її мікроархітектоніку, а також дозволяє зробити висновок про зміни маси кісткової тканини, її щільності та прогнозувати можливість виникнення переломів кісток (за Т-критерієм). Значення Т-критерію до -1 стандартного відхилення свідчать про нормальну кісткову тканину; -1 — -2,5 — про наявність остеопенії та помірний ризик виникнення переломів кісток; -2,5 стандартних відхилення — остеопороз та високий ризик виникнення переломів кісток [16].

Дослідження за допомогою остеоденситометрії усього скелета дозволило виявити у всіх хворих наявний синдром остеопенії. Через 12 міс. лікування показники структурно-функціонального стану кісткової тканини значно покращувалися (табл. 2). Зокрема, виявлено збільшення мінеральної щільності кісткової тканини та показника Т-критерію. Також слід зазначити, що в процесі спостереження у хворих відмічено збільшення обсягу рухової активності та переносимості фізичних навантажень. Не було виявлено переломів кісток, болів у хребті та суглобах.

Таким чином, лікування НСТН препаратами рГР запобігало прогресуванню структурно-функціональних змін скелета в дорослих хворих і виникненню переломів кісток.

Оригінальні дослідження

Таблиця 2. Показники двофотонної двоенергетичної денситометрії у хворих на НСТН у процесі лікування препаратами рГР ($M \pm m$, $n=20$).

Table 2. Values of dual-photon densitometry in adult patients with GH deficiency in the process of treatment with rGH drugs ($M \pm m$, $n=20$).

Показник Value	До лікування Before treatment	Через 12 місяців лікування After 12 months of treatment
Мінеральна щільність кісткової тканини, г/см ² Bone mineral density, g/cm ²	0,91±0,01	1,20±0,10*
T-критерій T-score SD	-2,1±0,3	-1,37±0,10*

Примітка: * — статистично вірогідна різниця порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$).

Note: * — statistically significant difference compared with value before treatment ($p < 0,05$).

Застосоване патогенетичне лікування НСТН у дорослих хворих є фізіологічним, безпечним та ефективним. Препарати рГР слід вводити підшкірно, щоденно, початкова доза 0,15-0,3 мг/добу (середня добова доза від 0,2 до 0,6 мг/добу, коригується в процесі лікування за рівнем ІЧР-1). Схема введення препарату — 7 ін'єкцій на тиждень, що може бути оптимальним для дорослих хворих із НСТН.

Висновки

1. НСТН у дорослих хворих частіше розвивається внаслідок пухлинних процесів гіпоталамо-гіпофізарної області, нейрохірургічних втручань і травм головного мозку. Необхідною складовою діагностичних процедур є моніторинг соматотропної функції гіпофізу (базальний та під час навантажувальних тестів).
2. У процесі лікування рГР вірогідно зростали рівні ІЧР-1 і ІЧР-3Б-3 (знижені до лікування), ($p < 0,05$), що свідчить про можливість їх використання для оцінки ефективності лікування. Застосування препарату рГР у дорослих хворих із НСТН є безпечним, ефективним, призводить до суттєвого покращення метаболічних процесів, якості життя та має бути тривалим.

Список використаної літератури

1. Луценко АС, Нагаева ЕВ, Белая ЖЕ, Чухачева ОС, Зенкова ТС, Мельниченко ГА. Современные аспекты диагностики и ле-

чения СТГ-дефицита взрослых. Проблемы эндокринологии. 2019;65(5):373-88 (Lutchenko AS, Nagaeva EV, Belaya ZE, Chukhacheva OS, Zenkova TC, Mel'nichenko GA. Current aspects of diagnosis and treatment of adult GH-deficiency. Problems of Endocrinology. 2019;65(5):373-88. Russian).

2. Gupta V. Adult growth hormone deficiency. Indian J Endocrinol Metab. 2011 Sep;15 Suppl 3(Suppl 3): S197-S202.
3. Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, Hoffman AR. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care. Endocr Pract. 2019 Nov;25(11):1191-232.
4. Romano T. Adult growth hormone deficiency in fibromyalgia. PB89 Pain Practice Issue. 2009 Mar;9(Sup 1):118.
5. Van Dam PS. Neurocognitive function in adults with growth hormone deficiency. Horm Res. 2005;64 Suppl 3:109-14.
6. Murray RD, Adams JE, Shalet SM. Adults with partial growth hormone deficiency have an adverse body composition. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Apr;89(4):1586-91.
7. Murray RD, Adams JE, Shalet SM. A densitometric and morphometric analysis of the skeleton in adults with varying degrees of growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Feb;91(2):432-8.
8. Murray RD, Shalet SM. Insulin sensitivity is impaired in adults with varying degrees of GH deficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 2005 Feb;62(2):182-8.
9. Colao A, Cerbone G, Pivonello R, Aimaretti G, Loche S, Di Somma C, et al. The growth hormone (GH) response to the arginine plus GH-releasing hormone test is correlated to the severity of lipid profile abnormalities in adult patients with GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Apr;84(4):1277-82.
10. Colao A, Di Somma C, Cuocolo A, Filippella M, Rota F, Acampa W, et al. The severity of growth hormone deficiency correlates with the severity of cardiac impairment in 100 adult patients with hypopituitarism: an observational, case-control study. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Dec;89(12):5998-6004.
11. Colao A, Di Somma C, Pivonello R, Loche S, Aimaretti G, Cerbone G, et al. Bone loss is correlated to the severity of growth hormone deficiency in adult patients with hypopituitarism. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Jun;84(6):1919-24.
12. Murray RD, Wieringa G, Lawrance JA, Adams JE, Shalet SM. Partial growth hormone deficiency is associated with an adverse cardiovascular risk profile and increased carotid intima-medial thickness. Clin Endocrinol (Oxf). 2010 Oct;73(4):508-15.
13. Tzanela M. Adult growth hormone deficiency: to treat or not to treat. Expert Opin Pharmacother. 2007 Apr;8(6):787-95.
14. Hazem A, Elamin MB, Bancos I, et al. Body composition and quality of life in adults treated with GH therapy: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2012;166(1):13-20.
15. Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, et al. Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a metaanalysis of blinded, randomized, placebo-controlled trials. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(5):2192-9.
16. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2019 Jan;30(1):3-44. Erratum in: Osteoporos Int. 2020 Jan;31(1):209. Erratum in: Osteoporos Int. 2020 Apr;31(4):801.

Приобретенная соматотропная недостаточность у взрослых: диагностика и лечение

Г.Н. Терехова, Т.В. Федько, В.Н. Клочкова

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Введение. Метаболические нарушения вследствие соматотропной недостаточности у взрослых могут быть причиной серьезных осложнений, развития атеросклероза, изменений в скелете и существенного ухудшения качества жизни больных. Лечение соматотропной недостаточности у взрослых улучшает качество и прогноз жизни больных, вместе с тем, долговременные исследования безопасности и эффективности терапии препаратами рекомбинантного гормона роста взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью единичные и касаются небольшого количества обследованных, поэтому их проведение является актуальным. **Цель** — изучение диагностических критериев приобретенной соматотропной недостаточности у взрослых больных и исследования эффективности и безопасности их лечения препаратами рекомбинантного гормона роста.

Материал и методы. Проведено комплексное обследование 20 больных, 13 женщин и 7 мужчин, которым был поставлен диагноз множественной недостаточности гормонов аденогипофиза с приобретенной недостаточностью СТГ. Возраст обследованных составил от 20 до 63 лет, с длительностью заболевания от 3 до 25 лет. У 10 больных (50%) проявления заболевания были обнаружены в детстве (у 6 из них болезнь развилась вследствие удаления опухоли гипофиза, у 1 — в результате разрыва ножки гипофиза во время родов, у 3 — синдрома пустого турецкого седла с гипоплазией ткани гипофиза). Таким образом, у этих 10 больных имела место органическая соматотропная недостаточность, возникшая вследствие поражения гипофиза. Все эти больные получали в детстве лечение рекомбинантным гормоном роста и при переходе во взрослый возраст им было проведено повторное тестирование для подтверждения наличия недостаточности СТГ. У 10 больных (50%) приобретенная недостаточность СТГ возникла во взрослом возрасте после хирургических вмешательств удаления опухолей гипофиза. Все получали стабильную заместительную терапию по поводу дефицита гормонов аденогипофиза и на момент верификации приобретенной СТГ недостаточности были компенсированы. Исследовали уровень СТГ (базальный и во время стимуляционного теста с инсулином), ИФР-1, концентрацию ИФР связывающего белка 3 (ИФР-СБ-3) в крови радиоиммунным методом. Определяли антропометрические, гормональные, биохимические показатели, уровень остеокальцина, оценивали двухфотонную остеоденситометрию. Проводилось лечение с использованием препарата рекомбинантного гормона роста в средней суточной дозе от 0,2 до 0,6 мг/сут. Эффективность, переносимость и безопасность лечения оценивали через 1, 3, 6, 12 мес. Показатели сравнивали с группой до лечения. **Результаты.** Диагноз недостаточности СТГ подтверждался у больных низкими уровнями СТГ (базальными и во время проведения стимуляционного теста с инсулином). Уровень ИФР-1 до лечения был низким, стандартное отклонение для ИФР-1 составляло в среднем $-4,36$. Лечение было эффективным у всех больных. Изменений кожи, воспалений, аллергических реакций в месте введения препарата не наблюдалось. Соматических расстройств, сопутствующих заболеваний во

время лечения не выявлено. По результатам анкетирования все больные отмечали значительное улучшение самочувствия, исчезли признаки тревожности, отмечено повышение активности, физической выносливости. Происходила значительная динамика антропометрических показателей в процессе лечения: уменьшалась масса тела, объем талии, бедер, центральный и периферический индексы толщины кожной складки в 2,5 раза снижались по сравнению с таковыми до лечения. У 4 больных с недостаточностью СТГ, выявленной в детстве и открытыми костными зонами роста отмечалось увеличение линейного роста в процессе лечения. В динамике, через 3,6,9 и 12 мес., уровни ИФР-1 и ИФР-СБ-3 увеличивались в 3 раза. По результатам анкетирования все больные отмечали значительное улучшение самочувствия. Уровень холестерина крови, повышенный до лечения (в среднем $7,05 \pm 1,3$ ммоль/л) снижался в динамике лечения и через 12 месяцев составлял $3,84 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,05$). Показатель остеокальцина крови, сниженный до лечения ($17,60 \pm 0,02$ нг/мл), увеличивался до $35,30 \pm 0,10$ нг/мл ($p < 0,05$), что отражало улучшение процессов остеосинтеза. Происходило значительное улучшение показателей остеоденситометрия ($p < 0,05$). **Выводы.** 1. Приобретенная соматотропная недостаточность у взрослых больных чаще развивается вследствие опухолевых процессов гипоталамо-гипофизарной области, нейрохирургических вмешательств, травм головного мозга. Необходимой составляющей диагностического процесса является мониторинг соматотропной функции гипофиза (проводится базально и в процессе стимуляционных тестов). 2. В процессе лечения рГР достоверно увеличивались уровни ИФР-1 и ИФР-СБ-3 (сниженные до лечения), ($p < 0,05$), что свидетельствует о возможности их использования для оценки эффективности лечения. Применение препарата рГР у взрослых больных с приобретенной соматотропной недостаточностью является безопасным, эффективным, приводит к существенному улучшению метаболических процессов, качества жизни больных и должно быть длительным.

Ключевые слова: приобретенная соматотропная недостаточность у взрослых, инсулиноподобный фактор роста 1, диагностика, лечение.

Acquired somatotrophic deficiency in adults: diagnosis and treatment

G.M. Terekhova, T.V. Fedko, V.M. Klochkova

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»

Abstract. Background. Metabolic disorders due to somatotrophic insufficiency in adults can cause serious complications such as the development of atherosclerosis, osteopenia and osteoporosis, significant deterioration of the quality in patients' life. Treatment of growth hormone deficiency in adults improves the quality and prognosis of patients' life, however, long-term studies of the effectiveness of treatment with recombinant growth hormone drugs in adult patients with

Оригінальні дослідження

somatotropic insufficiency are isolated and relate to a small number of subjects, so their implementation is relevant. at the same time, long-term studies of the efficacy of therapy with recombinant growth hormone preparations in adult patients with growth hormone deficiency are single and concern a small number of surveyed, so their implementation is relevant. **The aim** is to determine a diagnostic criteria for acquired somatotropic insufficiency (ASI) in adult patients, and to study of the effectiveness and safety of their treatment with recombinant growth hormone (rGH) drugs. **Material and methods.** A comprehensive examination of 20 patients (13 women and 7 men), who were diagnosed with multiple hormone deficiency of the adenohypophysis with acquired GH deficiency, was carried out. The age of the examined persons ranged from 20 to 63 years, with the duration of the disease from 3 to 25 years. In 10 patients (50%), the manifestations of the disease were found in childhood (in 6 of them the disease developed as a result of removal of a pituitary tumor, in 1 — as a result of rupture of the pituitary gland during childbirth, in 3 — syndrome of an empty Turkish saddle with hypoplasia of the pituitary tissue). Thus, these patients had organic somatotropic insufficiency resulting from intracranial lesion of the pituitary gland. These patients were treated with rGH in childhood and, upon transition into adulthood, they were retested to confirm the presence of GH deficiency. In the other 10 patients (50%) acquired GH deficiency occurred in adulthood after surgery for removing pituitary tumors. All patients were received stable replacement therapy for adenohypophysis hormone deficiency and at the time of verification of acquired GH deficiency were compensated. Conducted dual-photon osteodensitometry, determination of anthropometric, hormonal and biochemical parameters. The levels of GH (basal and during the stimulation test with insulin), osteocalcin, insulin-like factor 1 (IGF-1) and the concentration of IGF-binding protein 3 (IGF-BP-3) in the blood were determined by radioimmunoassay. Treatment was carried out using rGH drugs at an average daily dose of 0.2 to 0.6 mg/day. The efficacy, tolerance and safety of treatment were assessed after 1, 3, 6, 12 months, and indicators were compared with data before treatment. **Results.** The diagnosis of GH deficiency was confirmed in patients with low levels of GH (basal and during a stimulation test with insulin). The IGF-1 level before treatment was low (the standard deviation was on average -4.36). Treatment was effective in all patients. Skin changes, inflammation, or allergic reactions at the injection site were not observed. No somatic disorders or concomitant diseases were identified during treatment. According to the results of the questionnaire survey, a significant improvement in well-being, decreased signs of anxiety, an increase in activity and physical endurance were noted in all patients. There was a significant dynamics of anthropometric parameters in the course of treatment: body mass, waist, hips were decreased. The central and peripheral skin fold thickness indices decreased by 2.5 times. An increase in linear growth was noted in 4 patients with GH deficiency, detected in childhood, and open bone growth zones. The levels of IGF-1 and IGF-BP-3 increased by 3 times after 3, 6, 9 and 12 months of treatment. The blood cholesterol level, elevated before treatment (on average, 7.05 ± 1.30 mmol/L)

was decreased in the dynamics of treatment and after 12 months was 3.84 ± 0.90 mmol/L ($p < 0.05$). The blood osteocalcin index increased from 17.60 ± 0.02 ng/mL to 35.30 ± 0.10 ng/mL ($p < 0.05$), reflecting an improvement in the processes of osteosynthesis and was accompanied by improvement in the osteodensitometry parameters during 12 months of treatment. **Conclusions.** 1. Acquired somatotropic insufficiency in adult patients most often is developed as a result of tumor processes in the hypothalamic-pituitary region, neurosurgical interventions, brain trauma. Monitoring of the somatotropic function of the pituitary gland is a necessary component of diagnostic procedures, requires timely diagnosis and treatment. 2. The levels of IGF-1 and IGF-BP-3 in patients significantly ($p < 0.05$) increased during treatment with GH, which makes it possible to use them to assess the effectiveness of such therapy. Treatment of acquired somatotropic insufficiency in adult patients is effective, safe, leads to a significant improvement in metabolic processes and quality of life, however, it must be long-term.

Keywords: acquired somatotropic insufficiency in adults, insulin-like growth factor 1, recombinant growth hormone, diagnosis, treatment.

Для цитування: Терехова ГМ, Федько ТВ, Клочкова ВМ. Набута соматотропна недостатність у дорослих: діагностика та лікування. Ендокринологія. 2021;26(1):31-41. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.26-1.31.

Адреса для листування: Терехова Галина Миколаївна, thyroid@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Терехова Галина Миколаївна, канд. мед. наук, ст. наук. співроб., керівник відділу загальної ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-3195-446X; Федько Тетяна Володимирівна, завідувачка відділення загальної ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-0541-5200; Клочкова Вікторія Миколаївна, науковий співробітник відділу загальної ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-3153-2144.

Особистий внесок: Терехова Галина Миколаївна — участь у розробці концепції статті, відбір пацієнтів для аналізу, написання фрагмента рукопису, аналіз літературних джерел; Федько Тетяна Володимирівна — написання фрагмента рукопису, аналіз літературних джерел, статистичний аналіз даних, відбір пацієнтів для аналізу; Клочкова Вікторія Миколаївна — аналіз літературних джерел, статистичний аналіз даних, відбір пацієнтів для аналізу.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 29.01.2021 р.; перероблена 25.02.2021 р.; прийнята до друку 04.03.2021 р.; надрукована 30.03.2021 р.

Для цитування: Терехова ГМ, Федько ТВ, Клочкова ВМ. Приобретенная соматотропная недостаточность у взрослых: диагностика и лечение. Эндокринология. 2021;26(1):31-41 DOI: 10.31793/1680-1466.2020.26-1.31.

Адрес для переписки: Терехова Галина Николаевна, thyroid@ukr.net; ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, Киев 04114, Украина.

Сведения об авторах: Терехова Галина Николаевна, канд. мед. наук, старш. науч. сотр., руководитель отдела общей эндокринной патологии, ORCID: 0000-0002-3195-446X; Федько Татьяна Владимировна, заведующая отделением общей эндокринной патологии, ORCID: 0000-0002-0541-5200; Клочкова Виктория Николаевна, научный сотрудник отдела общей эндокринной патологии, ORCID: 0000-0002-3153-2144.

Личный вклад: Терехова Галина Николаевна — участие в разработке концепции статьи, отбор пациентов для анализа, написание фрагмента рукописи, анализ литературных источников; Федько Татьяна Владимировна — написание фрагмента рукописи, анализ литературных источников, отбор пациентов для анализа; Клочкова Виктория Николаевна — анализ литературных источников, статистический анализ данных, отбор пациентов для анализа.

Финансирование: статья подготовлена в рамках бюджетного финансирования Национальной академии медицинских наук Украины.

Декларация по этике: авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

Статья: поступила в редакцию 29.01.2021 г.; переработана 25.02.2021 г.; принята в печать 04.03.2021 г.; напечатана 30.03.2021 г.

For citation: Terekhova GM, Fedko TV, Klochkova VM. Acquired somatotrophic deficiency in adults: diagnosis and treatment. *Endokrynologia*.2021;26(1):31-41.DOI:10.31793/1680-1466.2020.26-1.31.

Correspondence address: Terechova Galyna Mykolaivna; thyroid@ukr.net; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», 69 Vyshgorodska Street, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Terechova Galyna Mykolaivna, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Head of the Department of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-3195-446X; Fedko Tetiana Volodymyrivna, Head of the Clinical Department of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-0541-5200; Klochkova Viktoria Mykolaivna, Researcher of the Department of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-3153-2144.

Authors' contributions: Terekhova Galina Mykolaivna — participation in the development of the concept of the articles, distribution of patients for analysis, writing a fragment of a manuscript, analysis of the literature; Fedko Tetiana Volodymyrivna — writing a fragment of a manuscript, analysis of the literature, statistical analysis of data, distribution of the patients for analysis; Klochkova Viktoria Mykolaivna — analysis of the literature, statistical analysis of data, distribution of patients for analysis.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: authors have declared no conflict of interest and financial obligations.

Article: received 29 January 2021; revised 25 February 2021; accepted 04 March 2021; published 30 March 2021.