

О.В. Большова, д.м.н., професор, керівник відділу дитячої ендокринної патології
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м.Київ

Особливості перебігу дефіциту гормону росту у молодих дорослих із маніфестацією в дитинстві

Дефіцит гормону росту (ДГР) може виникати у пацієнтів будь-якого віку внаслідок дії різноманітних чинників, буває ізольованим або поєднується (в 70-88% випадків) із дефіцитом інших гормонів гіпофіза (множинним дефіцитом гормонів гіпофіза – МДГГ). Рівень циркулюючого гормону росту (ГР) після народження дитини невинно підвищується, має плато в період пубертатції, потім знижується приблизно на 14% кожну декаду життя (A. Giustina et al., 1998). У осіб похилого віку без наявності патології з боку гіпоталамо-гіпофізарної ділянки відбувається природне зниження рівня ГР, що супроводжується збільшенням ризику серцево-судинної ділянки захворювань, появою надлишкової маси тіла/ожиріння, зменшенням мінеральної щільності кісток, зниженням фізичної витривалості, порушеннями інсулінорезистентності та ліпідного спектра, зниженням якості життя.

З точки зору клінічної ендокринології особливу увагу слід звернути на ДГР, який може бути викликаний різними патологічними станами, у першу чергу ураженням гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, генетичними порушеннями тощо.

Залежно від віку, в якому виник ДГР, виділяють такий, що виник в дитячому віці (дит-ДГР), та такий, що виник уже в дорослому віці (дор-ДГР). Приблизно у 20% дорослих із ДГР це захворювання виникло в дитячому віці та в більшості випадків є наслідком ураження гіпоталамо-гіпофізарної ділянки або пов'язане з генетичними чинниками.

Підозра на ДГР у молодих дорослих посилюється за наявності ДГР в дитячому віці, дефіциту інших гормонів гіпофіза, а також у пацієнтів із черепно-мозковою травмою; у осіб, які мають в анамнезі опромінення ділянки голови та шиї; із органічним ураженням гіпоталамо-гіпофізарної ділянки.

Пацієнти з маніфестацією ДГР в дитячому віці становлять гетерогенну групу, до якої входять хворі з ідіопатичним ізольованим ДГР, генетичними дефектами, органічними вродженими або набутими ураженнями головного мозку.

У хворих на ДГР під час проведення МРТ виявляють різноманітні структурні аномалії (зменшення/відсутність передньої частки гіпофіза, стоншення або розрив ніжки гіпофіза, ектопію заднього гіпофіза), причому такі аномалії присутні у 53% пацієнтів з ізольованим ДГР та у 79% хворих, що мають МДГГ. За наявності тріади структурних аномалій більшість пацієнтів (65-80%) мають пік викиду ГР <3 нг/мл (S.V. Acharya et al., 2011).

У хворих із МДГГ в анамнезі часто мають місце тривала жовтяниця, пологові травми, гіпоглікемії, асфіксія у новонародженого або необхідність накладання шпиль при пологах.

Причиною ізольованого дефіциту та МДГГ може бути дисгенезія ніжки гіпофіза, причому в більшості хворих (до 96%) із віком ступінь ДГР прогресує або до ізольованого ДГР приєднується дефіцит інших гіпофізарних гормонів аж до пангіпопітуїтаризму (46%) (E. Fernandez-Rodriguez et al., 2011). Дисгенезію ніжки гіпофіза діагностують у віці до 14 років у 46,2% випадків, у віці 14-18 років – у 23%, у дорослих – в 30,8% випадків. ДГР може бути наслідком пологової травми (30%), мутації генів відповідальних за розвиток та функцію гіпофіза (до 10%).

Синдром розриву ніжки гіпофіза може визначатися у дітей із попереднім діагнозом «ідіопатична соматотропна недостатність, або МДГГ». Клінічно синдром проявляється в дитинстві або в другій декаді життя. ДГР може бути різного ступеня.

Аналіз результатів обстеження 353 дорослих пацієнтів, у яких ДГР виник у дитячому віці (Pfizer International Metabolic Database KIMS, C. Hooby et al., 2002), встановив у 147 хворих наявність неорганічної природи захворювання, у 159 осіб – органічної природи захворювання, у 47 пацієнтів було підтверджено наявність пухлин головного мозку. Пухлини головного мозку – найчастіша причина дор-ДГР (до 70-72% випадків); аденома гіпофіза (60-65% випадків); а виникнення дит-ДГР найчастіше обумовлюють герміноклітинні пухлини (до 50% випадків) та краніофарингеоми (до 45% випадків) (A. Shimatsu et al., 2011). Згідно з даними Національного реєстру дорослих, які отримували лікування рекомбінантного гормону росту (rГР) у Нідерландах, найбільш частою причиною ДГР були пухлини гіпофіза та їх лікування, краніофарингеома та ідіопатична соматотропна недостатність (I.C. van Nieuwpoort et al., 2011). При органічній природі ДГР хворі досягають вишого фінального зросту, але мають найгірші показники якості життя; показники росту та рівнів ІФР-1 та ІФР-3Б-3 у молодих дорослих з дит-ДГР значно нижчі, ніж при дор-ДГР.

Дорослі пацієнти, у яких ДГР маніфестував в дитячому віці, за відсутності лікування rГР, мають зниження показників росту та затримку термінів осифікації (рентген-вік значно відстає від паспортного віку). У залежності від наявності дефіциту інших гормонів гіпофіза у хворих на ДГР мають місце безпліддя, порушення функції щитоподібної залози, надниркових залоз. Дефіцит пролактину зазвичай клінічно не проявляється. Хворі відзначають зниження працездатності, слабкість, швидку втомлюваність, міалгію. Проведені нейрофізіологічні дослідження та біопсія м'язів виявляють нейром'язову дисфункцію за наявності як дит-ДГР, так і дор-ДГР. Симптомокомплекс ДГР у дорослих, який виник внаслідок патологічних процесів у гіпоталамо-гіпофізарній ділянці, асоціюється з наявністю порушень з боку ліпідного спектра та серцево-судинної системи, зниженням мінеральної щільності кісток, порушенням будови тіла (збільшення абдомінального жиру), психологічного стану та зниженням якості життя.

На сьогодні єдиним патогенетичним методом лікування хворих із ДГР є застосування rГР. У разі маніфестації захворювання в дитячому віці головною метою лікування є досягнення задовільних показників росту упродовж дитинства та юнацтва. Найбільш загальною практикою є припинення лікування при досягненні фінального зросту. Однак не можна ігнорувати участь ГР не тільки в процесі росту, але й інших метаболічних процесах (підвищенні рівня ліпопротеїнів високої щільності – ЛПВЩ, зниженні рівня ліпопротеїнів

низької щільності – ЛПНЩ, збільшенні м'язової сили та худощі маси тіла, зниженні вмісту жиру, підвищенні мінеральної щільності кісток, розвитку статевих залоз тощо). Таким чином, відсутність лікування rГР у підлітків з ДГР у період переходу до дорослого віку після досягнення фінального зросту може призвести до серйозних порушень стану здоров'я.

Відновлення терапії rГР у молодих дорослих із ДГР сприяє подальшому соматичному дозріванню внутрішніх органів. Експериментальні та клінічні дослідження свідчать про відношення ГР та рівня ІФР-1 до розвитку серця, зокрема, ГР регулює ріст кардіального м'яза та прямо чи опосередковано відіграє ключову роль у фізіології серця. Одним із головних діагностичних критеріїв ДГР є рівень ІФР-1. Як патологічно високий, так і патологічно низький рівень ІФР-1 у крові має негативний вплив на стан серцево-судинної системи. Встановлено наявність низької структурної та функціональної аномалії з боку серця при ДГР, як-от: стоншення кардіальної стінки, зниження діастолічного наповнення та порушення відповіді лівого шлуночка на фізичні вправи. Крім того, пацієнти з ДГР (особливо з дит-ДГР) можуть мати збільшення товщини комплексу інтима-медія та високий ризик появи атероматичних бляшок (ранній атеросклероз), що в подальшому може викликати гемодинамічні порушення та підвищувати ризик серцево-судинної захворюваності та смертності вже в молодому віці. У патогенезі серцево-судинної патології у хворих із ДГР, які не отримували лікування rГР, можуть бути задіяні судинний ендотеліальний фактор росту та матричні металопротеїнази (R.D. Murray et al., 2011).

У підлітків із дит-ДГР, який наявний у дорослому віці, без відновлення замісної терапії rГР вже через 2-3 роки відбувається зростання кількості загального жиру та жирової маси тіла, вмісту загального холестерину, ЛПНЩ, аполіпопротеїну В, тригліцеридів; знижується рівень ЛПВЩ, тобто акумулюються важливі кардіоваскулярні фактори ризику.

Пацієнти з дор-ДГР у більшості випадків мають ознаки метаболічного синдрому, включаючи ожиріння, інсулінорезистентність та дисліпідемію. Важкий ДГР асоціюється з розвитком неалкогольної жирової інфільтрації печінки (J.W. Hong et al., 2011). А. Shimatsu та співавт. (2011) при обстеженні 349 пацієнтів із дор-ДГР встановили наявність дисліпідемії у 55,9% випадків, захворювання печінки – у 15,5%, порушення полів зору – у 19,2%, гіпертонію – у 16,9% випадків.

Якщо терапія rГР не відновлюється, у молодих дорослих із дит-ДГР можливе виникнення множинних метаболічних порушень, а саме гіпертригліцеридемії,



О.В. Большова

неалкогольної жирової дистрофії печінки, гіперхолестеринемії, цукрового діабету, гіпертонії, які діагностуються вже в перші роки після припинення терапії rГР. Понад два супутні захворювання виявляють у 30-32% хворих.

Підвищений ризик патології з боку серцево-судинної системи у пацієнтів із ДГР може бути обумовлений як безпосередньо ДГР та ІФР-1, так і наявністю метаболічного синдрому. Так, серед 2479 пацієнтів із тяжким ДГР, які не отримували лікування rГР, метаболічний синдром зустрічався у 43,1% осіб (National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III, NCEP) та у 49,1% осіб із дор-ДГР (IDF) (в 1,5-2 рази частіше, ніж у загальній популяції). Частота метаболічного синдрому у хворих із ДГР залежала від віку, тривалості захворювання, індексу маси тіла (ІМТ) та не залежала від тяжкості або тривалості та етіології ДГР. Пацієнти з метаболічним синдромом мали більший ризик розвитку цукрового діабету – 4,65 (95% ДІ 3,29-6,58), серцево-судинної патології – 1,91 (95% ДІ 1,33-2,75), цереброваскулярної патології – 1,77 (95% ДІ 1,09-2,87), ніж хворі без метаболічного синдрому (J. Verhelst et al., 2011).

ДГР, який маніфестував у дитячому віці та зберігається в молодому дорослому віці, супроводжується збільшенням об'єму талії, стегон та порушенням їх співвідношення; надлишковою масою/ожирінням; підвищенням рівня загального холестерину та ЛПНЩ. Низький рівень тестостерону у чоловіків із ДГР асоціюється з високим об'ємом талії та центральним ожирінням. Пацієнти з дор-ДГР – інсулінорезистентні та мають знижені запаси глікогену, зменшення інсулінстимульованої утилізації глюкози та синтезу глікогену в м'язах.

Припинення лікування rГР у підлітків з дит-ДГР асоціюється зі значним збільшенням жирової маси та зниженням метаболічного рівня у молодих дорослих. Замісна терапія призводить до співставного зменшення підшкірного та вісцерального жиру. У 50% хворих із дит-ДГР підвищується рівень інсуліну в крові (на 10-15%), велика кількість пацієнтів із ДГР мають порушення толерантності до глюкози. Замісна терапія rГР призводить до незначного зниження чутливості до інсуліну або не змінює її.

За даними деяких дослідників, замісна терапія rГР у пацієнтів із ДГР може негативно впливати на толерантність глюкози та викликати підвищення рівня інсуліну в крові. У зв'язку з цим у молодих дорослих із дит-ДГР рекомендують призначати низькі дози rГР (середня 0,14 ОД/кг/тиж), що не викликає суттєвого порушення толерантності до глюкози (V. Bulow, E.M. Erfurth, 1999). Це є важливим моментом при довготривалому спостереженні за молодими хворими з дит-ДГР, які отримують лікування rГР.

Не знайдено підвищення частоти цукрового діабету у пацієнтів із ДГР (8,2%) у порівнянні з загальною популяцією

(США – 11,3%; Європа – 5,7%) – захворюваність становила 9,7/1000/рік, але виявлено значне збільшення частоти ожиріння (Hypopituitary Control and Complications Study surveillance database, HupoCCS).

Відомо, що ГР відіграє важливу роль у рості кісток у довжину в дитинстві, накопиченні піку кісткової маси, збереженні структури кісток у дорослих. ДГР, який маніфестував у дитинстві, асоціюється зі зниженням кісткового обміну та мінеральної щільності кісток, зменшенням м'язової сили та маси кісток. У дорослому віці у таких хворих існує високий ризик розвитку вторинного остеопору, який має зворотний розвиток при призначенні замісної терапії рГР.

Припинення або тривала перерва в лікуванні рГР асоціюються з низькою мінеральною щільністю кістки шийки стегна, особливо у осіб жіночої статі (N.A. Tritos et al., 2012). У той же час у молодих дорослих із дит-ДГР на тлі тривалого лікування рГР, проведеного після досягнення фінального зросту, спостерігається позитивний вплив на кортикальний шар кістки, мінеральну щільність кісток та якість життя (GHD to GHDA Transition Study Group, 2009; D. Cabo et al., 2011; L. Hylidstrup et al., 2012); повне відновлення кісткової тканини відбувається через 5 років регулярної замісної терапії.

Таким чином, порушення з боку внутрішніх органів та обміну речовин, які спостерігаються у пацієнтів із дит-ДГР, у багатьох випадках можна корегувати призначенням (або відновленням) лікування рГР. Особливо важливим це питання є для пацієнтів із дит-ДГР у перехідний період до дорослого віку. Раннє відновлення терапії рГР у хворих із дит-ДГР повинно розглядатися навіть після досягнення фінального зросту. Якщо терапія не відновлюється у молодих дорослих із дит-ДГР, можливе виникнення множинних метаболічних порушень. На момент припинення терапії рГР діти з ДГР не в змозі досягнути піку кісткової тканини, оскільки досягнення піку кісткової маси завершується протягом перехідної фази до дорослого віку. Тому лікування рГР необхідно продовжувати до досягнення піку кісткової маси незалежно від досягнення фінального зросту. Доза рГР для замісної терапії в перехідній фазі залишається вищою, ніж у дорослому віці; після пубертаті рекомендують поступове зменшення дози препарату (приблизно до 25-річного віку) з метою отримати оптимальний пік кісткової тканини. Сучасна клінічна практика пропонує індивідуальний вибір доз рГР, починаючи з низьких (1-4 мг/тиж) та з наступним титруванням у відповідності до рівня ІФР-1 у крові до досягнення оптимальної дози.

Перед відновленням терапії рГР у молодих дорослих із дит-ДГР необхідно підтвердити або виключити наявність ДГР. Ретестування включає в себе визначення рівня ІФР-1 у крові та проведення стимуляційного тесту – з інсуліном, аргініном, аргініном + ГнРГ. Тест на інсулінову гіпоглікемію є золотим стандартом для визначення піку ГР. Рішення про проведення ГР-тестування базується на клінічній картині захворювання, даних анамнезу хвороби та результатах біохімічних аналізів. Також обов'язково враховуються результати попередніх стимуляційних тестів (проведених у дитинстві), дані МТР та рівень ІФР-1. Підтвердження діагнозу ДГР шляхом тестів необхідне, якщо не було встановлено генетичних або структурних уражень гіпоталамо-гіпофізарної ділянки в дитинстві. У молодих дорослих із дит-ДГР точним діагностичним критерієм ДГР вважають значення піку ГР нижче 5,62 мкг/л;

обов'язково визначають рівень ІФР-1, який підтверджує тяжкість ДГР. Хворі з ізольованим ідіопатичним ДГР повинні пройти два тести, з МДГГ – один стимуляційний тест. Пацієнти з вродженими аномаліями гіпофіза (гіпоплазією гіпофіза, агенезією ніжки гіпофіза, або з ектопією задньої ділянки гіпофіза) не потребують подальшого вивчення секреції ГР (M.E. Geffner, 2009).

Крім того, що наявність дит-ДГР призводить до підвищення захворюваності та смертності в дорослому віці, це має значний вплив на соціальний та психологічний статус хворого, створює проблеми сексуального характеру та проблеми щодо створення сім'ї. Так, згідно з даними Голландського реєстру, у порівнянні з загальною популяцією пацієнти з дит-ДГР у дорослому віці мали нижчий освітній рівень, нижчий матеріальний дохід, високий рівень звільнення з роботи; окрім того, незалежно від соціального та освітнього статусу пацієнти мали підвищений ризик ранньої смерті. Однак хворі на ідіопатичний ДГР мали аналогічні показники з контрольною групою (K. Stochholm et al., 2012). ДГР протягом підліткового періоду має негативний вплив на здатність до навчання, пам'ять та увагу, які погіршуються в середньому віці, якщо не проводилась замісна терапія рГР (E. Nieves-Martinez et al., 2010). На тлі терапії рГР відбувається суттєве покращення пам'яті, сну, настрою, уваги, енергійності, емоційних реакцій, знижуються збудженість та напруженість, рівень соціальної ізоляції. Позитивні ефекти терапії зберігаються тривалий час. Терапія рГР повинна тривати довго для покращення психологічного стану. Вважають, що позитивні ефекти лікування пов'язані з прямою дією ГР на нервову систему та з підвищенням рівнів ГР та ІФР-1 (J.A. Wass, R. Reddy, 2010). Система ГР/ІФР-1 може грати важливу роль в розвитку когнітивних функцій оскільки рецептори ГР та ІФР-1 локалізовані в ділянці гіпокампуса – ділянці мозку, що грає важливу роль у становленні когнітивних функцій, особливо пам'яті та навчання (I.C. van Nieuwpoort, M.L. Drent, 2008). Доведено суттєвий позитивний вплив замісної терапії рГР на якість життя пацієнтів із ДГР.

Таким чином, досягнення фінального зросту у хворих на ДГР не можна вважати завершенням лікування. У період переходу від юнацтва до ранньої дорослості ДГР має суттєвий вплив на серцево-судинну та кісткову системи, ліпідний, вуглеводний та білковий обміни, психологічний стан хворого. При підтвердженні наявності ДГР у перехідний період (визначення стимульованої секреції ГР, рівня ІФР-1) терапія рГР повинна бути відновлена в першу чергу з метою зниження ризиків розвитку серцево-судинної патології, корекції ліпідного обміну, стану жирової та кісткової тканини. Пацієнти, які припинили лікування в дитячому віці та не почали лікуватися в дорослому, повинні перебувати під ретельним довготривалим спостереженням ендокринолога для визначення вірогідних побічних явищ (наприклад, зниження мінеральної щільності кісток, дисліпидемії, порушення інсулінорезистентності), що асоціюються з припиненням терапії рГР. Відновлення/призначення адекватної терапії рГР молодим дорослим із підтвердженим ДГР призводить до суттєвого підвищення якості життя пацієнтів та зниження ранньої серцево-судинної захворюваності та смертності. Велике значення в удосконаленні спостереження за пацієнтами з дит-ДГР має тісна співпраця дитячого ендокринолога, дорослого ендокринолога, сімейного лікаря.

**Передплата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «України»!
За передплатними індексами:**

Здоров'я України

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПЕДІАТРІЯ»

37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

Архів номерів
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року

У середньому
понад 8000
відвідувань
на день