

Застосування гормону росту у віковому аспекті

10-12 червня відбулося чергове засідання «Школи ендокринолога». Цей науково-освітній проект ось уже котрий рік поспіль надає своїм учасникам якісно новий рівень освіти. Мультидисциплінарний підхід та ефективна інтерактивна модель презентацій на прикладі конкретних клінічних випадків дають можливість учасникам заходу не лише ознайомитися з досвідом колег-ендокринологів і лікарів із суміжних областей медицини, але й впроваджувати його у свою клінічну практику. Представлені увазі слухачів доповіді охопили широкий спектр тем, зокрема патологію гіпофізу, щитоподібної та паращитоподібних залоз, проблеми жіночого та чоловічого репродуктивного здоров'я, адже спікерами були не лише ендокринологи, але й цитологи, хірурги та андрологи. Завідувачка відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), старша наукова співробітниця, доцент кафедри ендокринології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук **Наталія Андріївна Спринчук** присвятила свою доповідь практичним аспектам застосування гормону росту (ГР) в різні вікові періоди.



Н.А. Спринчук

— Слід пам'ятати, що окрім прискорення росту ГР має ще низку ефектів практично на всі органи та системи організму. Вплив ГР на метаболізм полягає в катаболізмі ліпідів, анаболічному та антикатаболічному ефекті на білковий обмін та підвищенні рівня глюкози завдяки контрінсулярній дії. Зважаючи на всі ці механізми, соматотропний гормон (СТГ) позитивно впливає на метаболізм головного мозку, серцево-судинну систему, статеву активність, нирковий обмін та імунітет.

Максимальний пік активності ГР припадає на 4-6-й місяць внутрішньоутробного розвитку, коли концентрація ГР в 100 разів більша, ніж у дорослих. У постнатальному періоді кількість ГР в крові поступово знижується: його базальний рівень становить <20 нг/мл на 1-му місяці життя, а в подальшому знижується до 0-5 нг/мл. Крім того, за добу може реєструватися від 5 до 20 фізіологічних спонтанних «викидів» ГР, коли його концентрація підіймається від ≥6 нг/мл. У певні вікові періоди, зокрема на 1-му році життя та під час статевого розвитку, середній базальний рівень СТГ підвищений, а після 60 років спостерігається природне зниження його секреції.

Клінічна симптоматика недостатності ГР

Симптомом, який спонукає лікарів запідозрити недостатність ГР як у дітей, так і в дорослих, є затримка росту. При цьому критеріями відбору пацієнтів для подальшої діагностики є (Blum W.F. et al., 2018):

- Антропометричні дані: дефіцит росту — нижче 2,0 за стандартним відхиленням (SDS — Standard Deviation Score) від популяційної медіани для даного хронологічного віку та статі.
- Швидкість росту (важливий кумулятивний показник динаміки росту в часі, який встановлюється за нормативними таблицями): зниження нижче 1,0 SDS.
- Кістковий вік (рентгенологічний атлас Greulich W.W., Pyle S.I., 1959 або Tanner J.M. et al., 1983): відставання більш як на 2 роки.

Діагностика

Визначення рівня інсуліноподібного фактору росту-1 (ІФР-1)

За наявності одного з критеріїв діагностики недостатності СТГ слід починати зі скринінгового визначення рівня ІФР-1 (соматомедину С), який напряму корелює з рівнем ГР. Специфічність аналізу складає 72%. Перевагами цього методу є простота, швидкість та відсутність потреби в госпіталізації. Рівень ІФР-1 практично не має добових коливань, тобто забір крові не прив'язаний до пори доби, однак необхідно враховувати індивідуальну варіабельність, яка залежить від віку, статі та стадії статевого дозрівання. Оскільки соматомедин С виробляється паренхіматозними органами (80% у печінці, а решта 20% іншими органами, у тому числі шкірою), їхня патологія також може призвести до зниження концентрації ІФР-1.

Вивчення активності ГР

Наступним кроком після оцінки рівня ІФР-1 є безпосереднє визначення активності СТГ.

Базальний рівень СТГ

Вимірювання базального рівня ГР хоч і мало інформативне, але є необхідним для отримання даних, які знадобляться лікареві при виборі подальшої лікувальної тактики.

• **СТГ-стимулюючі тести (AACE, 2019).** Золотим стандартом діагностики недостатності ГР в усьому світі є СТГ-стимулюючі тести. Для підтвердження недостатності СТГ рекомендується дво-хразове проведення стимуляційних тестів. У дітей для цього застосовують клонідин та інсулін. У нормі після стимуляції вказаними препаратами спостерігається підйом ГР до ≥10 нг/мл, у разі тотального дефіциту концентрація СТГ становить <7 нг/мл, а парціального — від 7 до 10 нг/мл.

У дорослих пацієнтів крім інсуліну та клонідину можна застосовувати й інші препарати, наприклад аргінін, глюкагон та грелін. Перевагами останнього є практична відсутність протипоказань та низька частота виникнення побічних реакцій. На жаль, такі характеристики препарату, як вартість і доступність, не дають можливості широко використовувати його в клінічній практиці, саме тому більшість міжнародних настанов рекомендує застосовувати в якості стимулятора інсулін. При цьому слід ураховувати, що дорослі пацієнти часто мають супутню патологію (ожиріння, судоми чи серцево-судинні захворювання), яка супроводжується зниженням чутливості до інсуліну. Зважаючи на це, діагностично значущі показники недостатності ГР в дорослих пацієнтів нижчі, ніж у дітей, і складають <5 нг/мл.

Якщо є протипоказання до проведення фармакологічних стимулюючих тестів, можна спробувати виявити спонтанні викиди СТГ протягом доби. Основними фізіологічними стимуляторами секреції та вивільнення ГР є сон, стрес, фізичне навантаження та голод. Для виявлення спонтанних викидів СТГ вимірюється кожні 30 хв протягом 4-6 годин. Частота вимірювань зумовлена часом утримання максимальної концентрації ГР в крові, яка становить 20-30 хвилин.

Ще одним методом оцінки активності СТГ є вимірювання його нічного піку через 90-120 хв після засинання. У нормі цей показник не менше 5 нг/мл.

МРТ/КТ головного мозку при виявленні недостатності СТГ

У частини пацієнтів вивчення активності ГР проводиться не лише на етапі встановлення первинного діагнозу, але й протягом усього лікування. Редіагностики недостатності ГР підлягають пацієнти (Tauber M., 1997; Quigley C.A., 2002; Meazza C., 2017; Vuralli D., 2017; AACE, 2019):

- у постпубертатному періоді та дорослі для уточнення або підтвердження діагнозу;

- за умови ізолюваної недостатності СТГ, адже ізолювана ідіопатична недостатність ГР, виявлена в дитинстві, у дорослому віці підтверджується лише в 30-50% пацієнтів;

- через місяць після відміни лікування препаратами рекомбінантного ГР (рГР);

- у разі множинної недостатності аденогіпофізу — через місяць після компенсації недостатності інших аденотропних гормонів.

Редіагностика недостатності ГР не проводиться пацієнтам (Tauber M., 1997; Quigley C.A., 2002; Meazza C., 2017):

- із множинною вродженою, генетичною або післяопераційною недостатністю аденогіпофізу при рівні ІФР-1 менше -2 SDS;

- із вродженими вадами гіпоталамо-гіпофізарної області при рівні ІФР-1 менше -2 SDS.

Лікування

Терапія недостатності ГР полягає в замісному призначенні рекомбінантного соматотропіну, який вводиться щоденно підшкірно з 20:00 до 22:00. Мета лікування напряму залежить від віку пацієнта. Якщо в дітей ціллю є досягнення оптимального кінцевого зросту пацієнта, то в дорослих терапія направлена на нормалізацію метаболічних порушень, викликаних недостатністю ГР, та покращення якості життя (AACE, 2019). Дозування ГР залежить від стану епіфізарних зон росту (табл. 1).

Оцінка та корекція терапії відбувається наступним чином.

Діти

Ефективність лікування оцінюється шляхом контролю ІФР-1 та швидкості росту кожні 3 місяці. Зниження дози рГР показано при серйозних негативних проявах, наприклад маніфестації ЦД чи загостренні внутрішньочерепної терапії. Рекомбінантний ГР повністю відмінюють у разі розвитку злоякісних новоутворень або швидкості росту <2 см/рік.

Дорослі

Адекватність лікування оцінюють за рівнем ІФР-1:

- 1 раз на 1-2 міс при титруванні дози;
- 1 раз на 6-12 міс за умови контролю підтримувальної дози.

Для запобігання побічним ефектам треба застосовувати мінімально ефективні дози СТГ. У дорослих пацієнтів рГР протипоказаний при онкологічних захворюваннях та діабетичній ретинопатії.

Лікування рекомбінантним СТГ має тривати постійно за умови відсутності побічної дії та досягнення основної мети застосування рГР.

Соматотропна недостатність і вагітність

Застосування ГР у дорослому віці необхідне не лише для корекції метаболічних

порушень, але й для виникнення бажаної для багатьох пацієнток вагітності. Як соматотропін, так і ІФР-1 потрібні для нормальної роботи яєчників та настання овуляції (Poretsky et al., 1999). Саме тому рГР у комбінації з менопаузним гонадотропіном людини (МГЛ) застосовується в схемах індукції овуляції в жінок з ановуляторними циклами (AACE, 2019).

Вплив застосування рГР на перебіг вагітності та пологів у жінок із гіпопітuitarизмом оцінювали в клінічному дослідженні KIMS (Vila et al., 2015). 92% учасниць отримували замісну терапію СТГ у дозі 0,5 мг/добу. Після запліднення 47% жінок перестали приймати рГР, 25% досліджуваних продовжували прийом до 23-го тиж вагітності, а 28% — приймали препарат протягом усієї вагітності.

У результаті на тлі прийому рГР у 173 вагітних народилося 118 здорових дітей (79% вагітностей). Статистична обробка та аналіз отриманих даних показали, що лікування ГР хоч і не впливає на результат вагітності, але необхідний для самого зачаття.

Зважаючи на те що фізіологічно під час другої половини вагітності секреція ГР гіпофізом знижується, а кількість даних щодо безпеки рекомбінантного СТГ для плоду обмежена, формально рГР не схвалений для застосування після зачаття. Проте доведено, що замісна терапія рГР не пригнічує плацентарний ГР, тому питання про прийом СТГ під час вагітності має вирішуватися індивідуально, після обговорення з пацієнткою. У разі прийняття рішення про продовження прийому вагітній треба обов'язково контролювати рівень ІФР-1 (Longberg et al., 2003; Fleseriu et al., 2016; AACE, 2019).

Соматотропін та інші причини затримки росту

Окрім недостатності СТГ замісна терапія рГР покращує симптоми в пацієнтів із такими ендокринними порушеннями, як біологічно неактивний ГР (БНГР або синдром Коварськи) та ідіопатична низкорослість (ІН).

В основі синдрому Коварськи лежить мутація гену ГР. Клінічно згаданий синдром проявляється затримкою росту при нормальному індексі маси тіла (ІМТ) та відсутності соматичної патології. При цьому лабораторно виявляється нормальний або навіть підвищений рівень СТГ і значне зниження ІФР-1. Для підтвердження діагнозу проводиться тест на чутливість до ГР (4-денна проба): вводять ГР в дозі 0,33 мг/кг/добу протягом 4 днів увечері, на 5-й день зранку визначається ІФР-1. За умови підвищення ІФР-1 у ≥2 рази діагноз БНГР підтверджується.

ІН підозрюється в пацієнтів зі зростом нижче 2 SDS відносно віку й статі та за такими критеріями (ESPE 2007, 2008):

- нормальні довжина та маса тіла при народженні;
- відсутність диспропорцій в тілобудові;
- відсутність хронічних системних захворювань (з боку серця, нирок тощо);
- відсутність психоемоційних (стресових) факторів;
- відсутність аліментарних факторів;

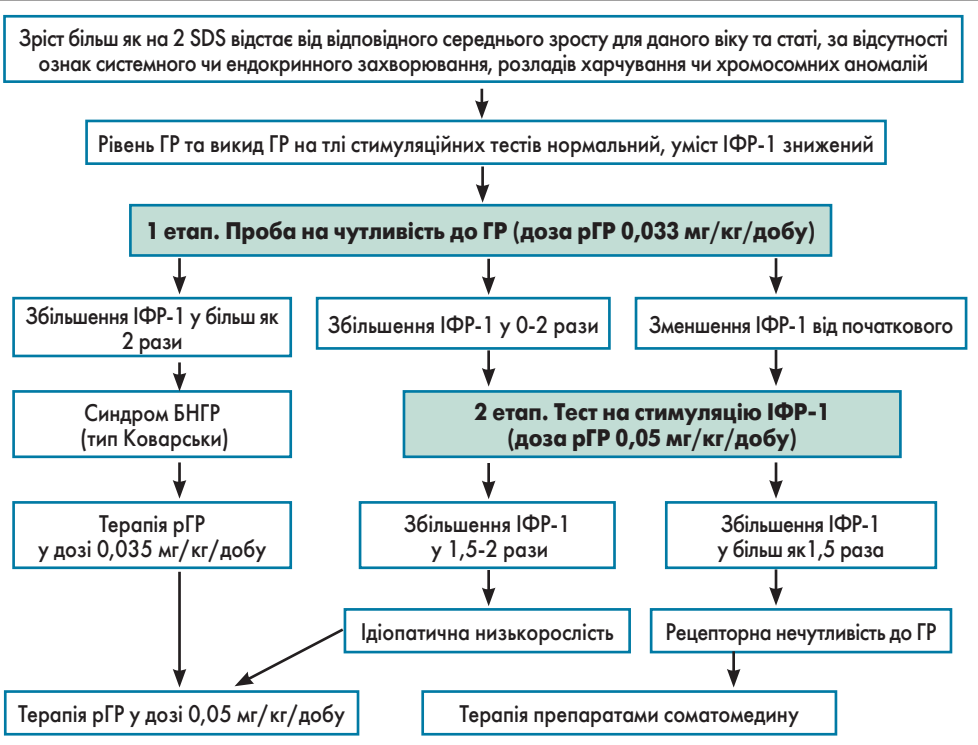


Рис. Алгоритм диференційної діагностики БНГР, ідіопатичної низькорослості та рецепторної нечутливості до ГР

• відсутність інших ендокринопатій.

Іноді ІН зумовлена нечутливістю до ГР або є варіантом синдрому БНГР. При діагностиці гормонів рівень СТГ та ІФР-1 – у нормі або на нижній границі норми. Тоді проводять пробу на генерацію ІФР-1 до ГР, яка в разі ІН буде слабо позитивною.

Алгоритм диференційної діагностики БНГР, ІН та рецепторної нечутливості до ГР представлений на рисунку.

Клінічний випадок

За направленням із репродуктивної клініки звернулася пацієнтка К., 29 років. Попередньо був виставлений діагноз: «Безпліддя. Гіпокортицизм». При зборі анамнезу було виявлено, що хвора

ніколи не отримувала лікування з приводу ендокринних порушень, хоч фенотипово виглядала дуже схоже на пацієнта з гіпофізарним нанізмом.

Об'єктивно: зріст – 150 см; маса тіла – 50,7 кг; H-SDS=2,1 SDS; артеріальний тиск – 90/58 мм рт. ст., пульс – 62/хвилину. Дані результатів обстеження представлені в таблиці 2.

На основі отриманих даних пацієнтці був встановлений діагноз: «Е 23.0 Гіпопітуїтаризм: соматотропна недостатність, часткова тиреотропна недостатність, перебіг середньої тяжкості, стан декомпенсації. Гіпофункція яєчників. Не виключається вторинна недостатність надниркових залоз. Ектопія нейрогіпофізу. Мікроаденома аденогіпофізу».

Таблиця 2. Дані лабораторних та інструментальних досліджень пацієнтки К.	
Обстеження	Результати
Загальний аналіз крові	Гемоглобін – 108 г/л
Біохімічний аналіз крові	Глюкоза натще – 3,2 ммоль/л; холестерин – 6,8 ммоль/л
Гормональні дослідження	↑ ТТГ – 4,86 мкОд/мл; ↓ Т ₄ вільний – 0,69 нг/дл; Т ₃ вільний – 2,73 пг/мл
Функція щитоподібної залози	Кортизол – 8,9 мкг/дл; АКТГ – 25 пг/мл
Функція наднирників	↓ базального СТГ – <0,05 нг/мл; ↓ ІФР – 1-25 нг/мл; СТГ (проба з клонідином): 30 хв – 0,05 нг/мл; 60 хв – 0,07 нг/мл; 90 хв – 0,11 нг/мл; 120 хв – 0,08 нг/мл
Соматотропна недостатність	↓ естрадіол – 26 пг/мл; проба з аГРГ: фон ЛГ – 9,0 МОД/л, ФСГ – 5,8 МОД/л; 1 год – ЛГ – 31,7 МОД/л, ФСГ – 8,8 МОД/л; 4 год – ЛГ – 29,9 МОД/л, ФСГ – 10,2 МОД/л
Статеві гормони	
ЕКГ	Ритм синусовий, ЧСС – 68/хв, блокада правої ніжки пучка Гіса, негативний зубець Т, незначні дистрофічні зміни міокарду
УЗД	
Надниркові залози	Права – 13×8 мм, ліва – 12×7 мм. Додаткові утворення в проекції не виявляються
Щитоподібна залоза	Тканина помірно ізоехогенна, ехоструктура однорідна. Додаткові утворення не візуалізуються. Регіонарні лімфатичні вузли не визначаються. Об'єм залози за методом Brunn: сум. – 6,98 см ³ , права доля – 3,66 см ³ , ліва доля – 3,32 см ³
МРТ головного мозку	Ектопія нейрогіпофізу, мікроаденома аденогіпофізу
Примітки: ТТГ – тиреотропний гормон; АКТГ – адренокортикотропний гормон; аГРГ – аналоги гонадотропін-рилізінг-гормону; ЛГ – лютеїнізуючий гормон; ФСГ – фолікулоstimulatory гормон; ЧСС – частота серцевих скорочень.	

- Пацієнтці було рекомендовано:
1. Консультація нейрохірурга.
 2. ГР 0,25 мг/добу тривало, при настанні вагітності – відмінити.
 3. Тироксин 75 мг/добу, зранку, постійно, з контролем ТТГ та вільного Т₄ через 2-4 тижні.
 4. Для визначення функції надниркових залоз: рівень кортизолу в добовій сечі 2-3 рази з проміжками в 2-3 тиж з паралельним дослідженням кортизолу в слині о 5-6-й год ранку; а також проба з кортиколіберином або сінак-толом.
 5. Спостереження та лікування в репродуктолога.
 6. Повторна консультація через місяць.

На жаль, пізня постановка діагнозу та відсутність замісної терапії призвели до незворотних змін фенотипу пацієнтки. Утім, лікарям усіх спеціальностей треба пам'ятати, що старт терапії рГР навіть у дорослому віці хоч і не впливає на зріст пацієнтів, але дає можливість підвищити якість життя хворих.

Замісна терапія СТГ не лише допомагає скорегувати наявні метаболічні порушення та запобігти розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи та нирок, але й посприяти бажаній вагітності.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Ганна Кирпач



ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ МЕДИЦИНИ

Гіполіпідемічна і гіпотензивна терапія: чому пацієнти набирають вагу і менше рухаються?



Модифікація способу життя – ключовий підхід до профілактики серцево-судинних ускладнень. На жаль, призначення лікарських засобів часто сприймається хворими як повний захист від усіх захворювань. На думку багатьох пацієнтів, прийом препаратів позбавляє їх від необхідності дотримуватися дієти і активно рухатися. У своїй повсякденній практиці лікарі доволі часто стикаються зі згаданим феноменом, а нещодавно ці тенденції були під-

тверджені результатами великого популяційного дослідження Finnish Public Sector, які було опубліковано в журналі JAMA. У дослідження було залучено 41 225 осіб старше 40 років, які від початку не страждали на серцево-судинні захворювання. Спостереження за учасниками здійснювали в період з 2000 по 2013 рік. Гіполіпідемічна і/або гіпотензивна терапія були ініційовані в 10% осіб. Відстежувалися такі маркери модифікації способу життя, як індекс маси тіла (ІМТ), фізична активність, куріння і вживання алкоголю.

Як виявилось, в осіб, яким призначалася медикаментозна терапія, приріст ІМТ був на 19% більше, вони менше рухалися, ніж особи, які не отримували ліків. Імовірність досягти критеріїв ожиріння в тих, хто приймав ліки, була в 1,82 раза вища, імовірність потрапити в категорію фізично неактивних осіб підвищувалася на 8%.

Водночас у цих же осіб більшою мірою знижувалося споживання алкоголю (на 1,85 г у тиждень). Частка осіб із дуже високим споживанням алкоголю з-поміж тих, хто приймав ліки, і тих, хто не перебував на терапії, була порівняною.

Імовірність того, що курець припинить палити, у групі медикаментозної терапії була на 26% вища. Окремо автори проаналізували, чи не міг більший приріст ІМТ бути наслідком того, що пацієнти групи медикаментозної терапії

частіше кидали палити. Порівнявши тих, хто кинув курити в кожній підгрупі, дослідники дійшли висновку, що в групі медикаментозної терапії приріст ІМТ все одно залишався достовірно вище.

Отже, необхідно пильніше контролювати заходи з модифікації способу життя (передусім контроль маси тіла й фізичної активності) у пацієнтів, яким ініційована гіполіпідемічна і/або гіпотензивна терапія.

На діабетичні ураження нижніх кінцівок частіше страждають чоловіки



Ураження нижніх кінцівок (НК) при цукровому діабеті (ЦД) дуже часто є причиною інвалідизації населення в усьому світі, але частіше на ці ускладнення страждають чоловіки і особи у віці 50-69 років. Такі результати продемонстрував перший глобальний аналіз згаданих ускладнень, опублікований в журналі Diabetes Care.

Дослідники оцінили частоту ускладнень у хворих на діабет у світовій популяції в 2016 р., зокрема поширеність захворю-

вання і роки, прожиті з інвалідністю, – показник років, втрачених через інвалідність (years lost due to disability, YLD) унаслідок діабетичної нейропатії, виразок стопи, ампутацій.

За оцінками фахівців, у 2016 р. асоційовані з діабетом ураження НК мав 131 млн осіб (1,8% усього населення планети). Майже 16,8 млн YLD (2,1% від загальносвітового показника YLD) були зумовлені цими патологіями, у тому числі 12,9 млн – тільки нейропатією, 2,5 млн – виразками стоп, 1,5 млн – ампутаціями. Крім того, показники YLD зросли на 14-31% з 1990 по 2016 рік. Співвідношення YLD у чоловіків і жінок варіювало від 0,96 для нейропатії до 1,93 для виразок стопи. Причому 47,8% усіх YLD припадало на вікову групу 50-69 років. Автори закликають звернути увагу на групи населення, які найбільше страждають від патологій НК при діабеті, а також на той факт, що число випадків цих ускладнень неухильно зростає.

За матеріалами <https://www.ahajournals.org>