

Дефіцит гормону росту в молодих дорослих із маніфестацією в дитячому віці: ліпідний спектр та стан серцево-судинної системи (огляд літератури та власні спостереження)

О.В. Большова,
О.А. Вишнеvsька,
В.А. Музь,
Т.О. Ткачова,
Т.М. Малиновська,
О.Я. Самсон

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

Резюме. Проведено аналіз наукової літератури стосовно особливостей клінічного перебігу дефіциту гормону росту (ДГР), що маніфестував у дитячому віці, у молодих дорослих. Акцент зроблено на стан ліпідного обміну, а також на стан серцево-судинної системи хворих із ДГР, які не отримували лікування рекомбінантним гормоном росту (рГР). Наведено власні дані, отримані при обстеженні молодих дорослих із ДГР до та на тлі лікування рГР. Встановлено наявність суттєвих порушень із боку показників ліпідного, вуглеводного обміну та кардіальних параметрів у хворих, які довготривало не отримували патогенетичного лікування, а також позитивні зміни на тлі призначення препаратів рГР.

Ключові слова: дефіцит гормону росту, що виник у дитинстві; молоді дорослі; метаболічні та кардіальні параметри; замісна терапія рекомбінантним гормоном росту.

Дефіцит гормону росту (ДГР) – соматотропна недостатність – може виникати в пацієнтів будь-якого віку внаслідок дії різноманітних чинників, та може бути ізольованим або поєднуватися (у 70-88% випадків) із дефіцитом інших гормонів гіпофі-

за (множинний дефіцит гормонів гіпофіза, МДГГ).

Рівень циркулюючого гормону росту (ГР) після народження дитини невпинно підвищується, має плато в період пубертації, потім знижується приблизно на 14% кожну декаду життя [1]. В осіб похилого віку без наявності патології з боку гіпоталамо-гіпофізарної ділянки відбувається природне зниження рівня ГР, що супроводжується підвищенням ризику серцево-судинних захворювань, надлишком маси

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України; вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

© О.В. Большова, О.А. Вишнеvsька, В.А. Музь, Т.О. Ткачова, Т.М. Малиновська, О.Я. Самсон

тіла/ожирінням, зниженням мінеральної щільності кісток, зниженням фізичної витривалості, порушенням інсулінорезистентності (ІР) та ліпідного спектру, зниженням якості життя [2].

Проте з точки зору клінічної ендокринології на особливу увагу заслуговує ДГР, пов'язаний із різними патологічними станами, у першу чергу, з ураженням гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, генетичними порушеннями, тощо.

За часом виникнення можна виділити ДГР, який виник у дитячому віці (дит-ДГР) та дефіцит ГР, який виник вже в дорослому віці (дор-ДГР). Приблизно 20% дорослих із ДГР мають захворювання, яке виникло в дитячому віці та в більшості випадків є наслідком ураження гіпоталамо-гіпофізарної ділянки або пов'язано з генетичними чинниками.

Підозра на ДГР в молодих дорослих посилюється за наявності дефіциту ГР в дитячому віці, дефіциту інших гормонів гіпофіза, а також у хворих із черепно-мозковою травмою, опроміненням ділянки голови та шиї в анамнезі, органічним ураженням гіпоталамо-гіпофізарної ділянки.

Пацієнти з маніфестацією ДГР в дитячому віці – досить гетерогенна група, до якої входять хворі з ідіопатичним ізольованим дефіцитом ГР, генетичними дефектами, органічними вродженими або набутими ураженнями головного мозку.

У хворих із ДГР при проведенні МРТ виявляють різноманітні структурні аномалії (зменшення/відсутність передньої частки гіпофіза, стоншення або розрив ніжки гіпофіза, ектопію заднього гіпофіза), причому такі аномалії присутні в 53% хворих з ізольованим дефіцитом ГР та в 79% хворих із множинним дефіцитом гормонів гіпофіза. За наявності тріади структурних аномалій більшість пацієнтів (65-80%) мають пік викиду ГР менше 3 нг/мл [3].

Причиною ізольованого дефіциту та МДГГ може бути дисгенезія ніжки гіпофіза, причому в більшості хворих (до 96%) із віком ступінь дефіциту ГР може прогресувати або до ізольованого ДГР приєднується дефіцит інших гіпофізарних гормонів, аж до пангіпопітуїтаризму (46%) [4]. Дисгенезію ніжки гіпофіза діагностують у віці до 14 років у 46,2% пацієнтів, у віці 14-18 років – у 23%, у дорослих – у 30,8% випадках. Дефіцит ГР може бути наслідком пологової травми (30%), мутації генів відповідальних за розвиток та функцію гіпофіза (до 10%). У хворих із МДГГ в анамнезі часто мають місце тривала жовтяниця, пологова травма, накладання щипців, гіпоглікемії, асфіксія в пологах.

Синдром розриву ніжки гіпофіза може визначатися в дітей із попереднім діагнозом «ідіопатична соматотропна недостатність» або МДГГ. Клінічно синдром проявляється в дитинстві або в другій де-

каді життя. Гормональний дефіцит може бути різного ступеня важкості.

При аналізі результатів обстеження 353 дорослих хворих із реєстру Pfizer International Metabolic Database KIMS, у яких ДГР виник у дитячому віці, встановлено наявність неорганічної природи захворювання в 147 хворих, органічної – у 159 хворих, у 47 були підтверджені пухлини головного мозку [5]. Пухлини головного мозку є найчастішою причиною ДГР в дорослому віці – до 70-72% випадків; аденома гіпофіза найчастіше зустрічається при дор-ДГР (60-65%), а герміноклітинні пухлини (до 50%) та краніофарингеоми (до 45%) – при виникненні ДГР в дитячому віці [6]. Згідно з даними Голландського Національного Реєстру дорослих, які отримували лікування рГР, найчастішою причиною ДГР були пухлини гіпофіза та їх лікування, краніофарингеома та ідіопатична соматотропна недостатність [7]. При органічній природі ДГР хворі досягають вищого фінального зросту, але мають найгірші показники якості життя; показники зросту та рівнів інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) та білка, що його зв'язує (ІФР-ЗБ-3) в молодих дорослих із дит-ДГР значно нижчі, ніж при дор-ДГР.

Дорослі пацієнти, у яких ДГР маніфестував у дитячому віці, за відсутності лікування рГР мають зниження показників росту та затримку термінів осифікації (рентген-вік значно відстає від паспортного віку). Залежно від наявності дефіциту інших гормонів гіпофіза у хворих із ДГР мають місце неплідність, порушення функції щитоподібної і надниркових залоз. Дефіцит пролактину зазвичай клінічно не проявляється. Хворі відмічають зниження працездатності, слабкість, швидку втомлюваність, міалгію, пригнічений настрій. Проведені нейрофізіологічні дослідження та біопсія м'язів виявляють нейром'язову дисфункцію як при дит-ДГР, так і при дор-ДГР. Симптомокомплекс ДГР в дорослих, який виник внаслідок патологічних процесів у гіпоталамо-гіпофізарній ділянці, характеризується 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 [8].

Згідно з даними Transition GHD Group (2013), при обстеженні 112 дорослих, які мали ДГР із дитячого віку, більше половини хворих (64%) мали значну недостатність аденогіпофіза (56% – набуту, 33% – вроджену) та 11% – ідіопатичний ДГР [9]. Більшість пацієнтів (88%) зупинили лікування рГР до початку перехідного періоду (середній вік 16,3 роки), незважаючи на збереження ДГР. У перехідному періоді (середній вік 19,4 роки) в 101 хворого було

Огляди

підтверджено дефіцит ГР, а в 4 пацієнтів було знято діагноз ідіопатичної соматотропної недостатності. При поновленні терапії в 70% пацієнтів рівень ІФР-1 становив менше мінус 2 SDS, через три роки після поновлення лікування – у 34%. На тлі лікування відбулися також позитивні зміни з боку ліпідного профілю та мінеральної щільності кісток.

На сьогоднішній день застосування рекомбінантного гормону росту (рГР) – це єдиний патогенетичний метод лікування хворих із ДГР. Реакція на лікування рГР не залежить від віку маніфестації захворювання та, головним чином, залежить від важкості дефіциту ГР – чим важче дефіцит ГР, тим вище відповідь на лікування [10]. В Україні хворі з підтвердженою соматотропною недостатністю безкоштовно забезпечуються препаратами рГР до досягнення 18-річного віку. Після цього віку практично всі хворі припиняють лікування, що призводить до різкого погіршення як соматичного, так і психологічного стану пацієнтів. Крім того, існує значна кількість хворих, які з різних причин взагалі ніколи не отримували лікування рГР в дитячому або підлітковому віці.

При маніфестації захворювання в дитячому віці головною метою лікування є досягнення задовільних показників росту протягом дитинства та юнацтва [11]. За умов проведення регулярного лікування рГР середній фінальний зріст у хворих із дит-ДГР становить відповідно при ізольованому ГР-дефіциті та МДГГ у чоловіків – 168,5 см та 170,3 см, у жінок – 160,0 см та 157,3 см [12]. При призначенні рГР в дозі приблизно 0,3 мг/кг/тиждень діти з ДГР досягають дорослого зросту, який практично не відрізняється від нормального фінального зросту (SDS мінус $0,7 \pm 1,3$ для чоловіків та мінус $0,7 \pm 1,1$ для жінок) та становить 171,6 \pm 8,2 см у чоловіків та 158,5 \pm 7,1 см у жінок [13]. За важкого дефіциту ГР фінальний зріст становить 163,9 см у чоловіків та 151,1 см у жінок. При частковому дефіциті ГР середній фінальний зріст становить 166,2 см (чоловіки) та 157,7 см (жінки), при інтракраніальних пухлинах – 175,9 см (чоловіки) та 160,2 см (жінки).

Пізня діагностика, відсутність можливостей лікуватися, мала кількість ін'єкцій на тиждень, недостатня доза препарату – головні чинники того, що зріст пацієнта не досягає цільових значень.

Нажаль, найчастішою загальною практикою є припинення лікування при досягненні фінального (або соціально-прийнятного) зросту. Однак не можна ігнорувати участь ГР не тільки в процесі росту, а й в інших метаболічних процесах (підвищення рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), зниження рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), збільшення м'язової сили та худобі маси тіла, зниження вмісту жиру, підвищення мінеральної щільності кі-

сток, розвиток статевих залоз, тощо) [14-16]. У зв'язку з цим, відсутність лікування рГР в підлітка з дит-ДГР в період переходу до дорослого віку після досягнення фінального зросту може призвести до серйозних порушень стану здоров'я. Навіть при досягненні задовільного фінального зросту в короткі терміни після припинення лікування рГР у хворих відбувається підвищення кількості жирової тканини, зниження худобі маси тіла та мінеральної щільності кісток.

Відновлення/початок терапії рГР в молодих дорослих із дит-ДГР сприяє подальшому соматичному дозріванню внутрішніх органів. Показано, що застосування препарату рГР в дозі 0,02 Од/кг/добу (7 мкг/кг/добу) протягом 1 року в молодих дорослих із дит-ДГР сприяє нормалізації рівня ІФР-1 у крові, а також покращанню систолічної функції лівого шлуночка [17].

Серце та судини розглядають як органи-мішені для ГР та ІФР-1 [18-20]. Експериментальні та клінічні дослідження свідчать про суттєвий вплив ГР та ІФР-1 на розвиток серця, зокрема ГР регулює зростання кардіального м'яза та прямо і опосередковано відіграє ключову роль у фізіології серця [21].

Одним із головних діагностичних критеріїв ДГР є рівень ІФР-1 [22]. Як патологічно високий, так і патологічно низький рівень ІФР-1 у крові спричиняє негативний вплив на стан серцево-судинної системи. Патологічно високі рівні ГР та ІФР-1 зумовлюють розвиток специфічної кардіоміопатії, характерним для якої є концентрична кардіальна гіпертрофія з систолічною дисфункцією, що призводить до серцевої недостатності; можливий розвиток порушення серцевого ритму, гіпертонії, цукрового діабету, ІР, дисліпідемії [23]. В осіб із патологічно низькими рівнями ГР та ІФР-1 спостерігаються порушення будови тіла, зміни ліпідного профілю, інсулінорезистентність, ендотеліальна дисфункція, ранній атеросклероз, ішемічна хвороба серця, зниження маси серцевого м'яза з порушенням систолічної функції (особливо після фізичного навантаження), зниженням фібринолітичної активності [24]. Дефіцит ГР призводить до зменшення маси обох шлуночків та зниженню серцевої діяльності (гіпокінетичний синдром). Розвиток гіпокінетичного синдрому найбільш характерний для дітей із соматотропною недостатністю, що виникла в молодшому дитячому віці [21].

Встановлено наявність низки структурних та функціональних аномалій з боку серця при ДГР, таких як стоншення кардіальної стінки, зниження діастолічного наповнення та порушення відповіді лівого шлуночка (ЛШ) на фізичні вправи. Крім того, пацієнти з ДГР (особливо з дит-ДГР) можуть мати збільшення товщини carotid intima-media та високий ризик появи атероматичних бляшок (ран-

ній атеросклероз), що в подальшому може викликати гемодинамічні порушення та підвищувати ризик серцево-судинної захворюваності та смертності вже в молодому віці [25].

У патогенезі серцево-судинної патології у хворих із ДГР, які не отримували лікування рГР, можуть бути задіяні судинний ендотеліальний ростовий фактор та матричні металопротеїнази [26]. Встановлено, що пацієнти з ДГР мають дисфункцію ЛШ в період спокою та при фізичних навантаженнях. Це свідчить про фізіологічну роль ГР в підтримці нормальної роботи серця. Не знайдено різниці між дитячим та дорослим ДГР, обидві групи мають ураження серця [27], а замісна терапія рГР знижує ризик кардіоваскулярної патології в дорослих із дит-ДГР [28] та в дорослих із дор-ДГР [29]. У пацієнтів із дор-ДГР, які не отримували лікування рГР, встановлено вірогідне збільшення об'єму ЛШ та позитивний ефект терапії (більшою мірою в чоловіків, але не в жінок) [30]. Експериментальними дослідженнями ГР Groban L. та співавт. (2011) виявлено наявність діастолічної дисфункції в мишей із дефіцитом ГР та запобігання її порушення при призначенні лікування рГР [31].

Під нашим наглядом знаходились 16 пацієнтів (10 чоловіків, 6 жінок) віком від 23 до 34 років із ДГР, який було діагностовано в дитинстві. Лікування препаратами рГР в дитинстві не отримували. Вивчали стан серцево-судинної системи та ліпідного обміну до лікування препаратами рГР та через 12 місяців після лікування. Контрольну групу склали 10 здорових осіб (6 чоловіків, 4 жінки) віком від 25 до 36 років.

Стан серцево-судинної системи вивчали за допомогою електрокардіографії (ЕКГ), ультразвукового дослідження (УЗД) серця, вимірюванням систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ). ЕКГ-дослідження виконували на електрокардіографі «Fukuda Denshi» фірми Cardimax FX-326. Ультразвукове дослідження серця проводили на апараті «SSD-1700» («Aloka», Японія), датчик 3,0 МГц у двовимірному М-режимі для вимірювання розмірів лівого передсердя і шлуночка, товщину стінки лівого шлуночка, що дозволяє розрахувати масу міокарда ЛШ і об'єми за формулою Шиллера і Сімсона.

Статистичний аналіз отриманих даних проводився із використанням методів варіаційної статистики та методу різниці з обчисленням критерію t Стьюдента. Різницю між середніми значеннями вважали вірогідною за $p < 0,05$, а за $0,05 < p < 0,1$ відмічали тенденцію до вірогідності відмінностей.

До лікування в більшості пацієнтів (10 осіб) при огляді було зареєстровано низький АТ (від 80/50 до 90/55 мм рт.ст.), в однієї хворої спостерігалась гіпертонія (АТ=140/70 мм рт.ст.), у 5 пацієнтів АТ був у межах норми. Брадикардія відмічалась у 3 осіб, тахі-

кардія – у 1, а в більшості пацієнтів частота серцевих скорочень (ЧСС) знаходилась у межах норми.

Через 12 місяців лікування рГР у 5 з 10 хворих АТ залишався низьким (від 80/45 до 90/60 мм рт.ст.); підвищення АТ не спостерігалось. Брадикардію (ЧСС від 64 до 73 ударів/хв) виявили у 2 хворих, тахікардію (ЧСС від 98 до 122 ударів/хв) – у 3 пацієнтів.

Серцеву функцію досліджували за допомогою ехокардіографії в усіх пацієнтів. Індекс маси міокарда ЛШ становив $41,5 \pm 0,7$ г/м² у пацієнтів до лікування рГР та $42,4 \pm 1,1$ г/м² через 12 місяців після лікування ($48,8 \pm 1,6$ г/м² – в осіб із групи контролю). Маса міокарда ЛШ була значно нижчою до та після лікування порівняно з групою контролю ($p < 0,05$) (таблиця). Однак товщина міжшлуночкової перетинки і задньої стінки суттєво не змінювались на тлі лікування.

Фракція викиду ЛШ в стані спокою була однаковою для всіх груп; водночас кінцево-систолічний і кінцево-діастолічний об'єми були значно нижчими в пацієнтів до і після лікування порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$) (табл.).

За результатами ехографії встановлено, що товщина епікардіальної жирової тканини у хворих молодих дорослих становила $2,70 \pm 0,07$ мм до лікування препаратами рГР та зменшувалась до $2,31 \pm 0,14$ мм на тлі терапії рГР (у здорових – $2,21 \pm 0,18$ мм). Товщина епікардіальної жирової тканини була вірогідно більшою в пацієнтів до лікування порівняно з показниками через 12 місяців лікування рГР та показниками осіб із групи контролю ($p < 0,02$).

Встановлено позитивну кореляцію між індексом маси тіла (ІМТ) і товщиною епікардіальної жирової тканини в пацієнтів усіх груп (до та після лікування рГР, здорових) ($p < 0,03$, $p < 0,002$, $p < 0,01$ і $r = 0,84$, $r = 0,20$, $r = 0,51$ відповідно). Не виявлено кореляційного зв'язку між ІМТ і масою міокарда лівого шлуночка.

Ехокардіографічне вимірювання товщини епікардіальної жирової тканини є простим і надійним індикатором вісцеральної жирової тканини, що дозволяє виявляти серцево-судинні ризики. Епікардіальна жирова тканина – це справжня вісцеральна тканина, що накопичується в області серця – на стінці правого шлуночка, на верхівці ЛШ і навколо передсердь, і розподіл жиру (особливо черевної жирової тканини), значно корелює з товщиною епікардіальної жирової тканини. У дослідженні G. Iacobellis et al. (2013) встановлено кореляційний зв'язок між товщиною епікардіальної жирової тканини і об'ємом талії, діастолічним АТ, ЛПНЩ і рівнем адипонектину в пацієнтів із метаболічним синдромом [32]. Ми виявили зростання товщини епікардіальної жирової тканини в пацієнтів, які ніколи не отримували рГР порівняно з тими, які лікувались рГР, та групою контролю.

Огляди

Таблиця. Характеристика показників серцево-судинної функції до та через 12 місяців після лікування рГР

Показники	Контрольна група (n=12)	Хворі з ДГР	
		до лікування (n=16)	після 12 місяців лікування (n=16)
Товщина міжшлуночкової перетинки (мм)	7,0±1,1	6,9±1,1	6,9±0,6
Товщина задньої стінки ЛШ (мм)	6,9±1,3	6,5±1,1	6,6±1,3
Індекс маси міокарда ЛШ (г/м ²)	48,8±1,6	41,5±0,7*	42,4±1,1*
Фракція викиду ЛШ (%)	65,0±5,0	64,9±5,4	68,6±3,0
Кінцево-сistolічний об'єм (мл)	41,32±2,02	28,91±1,86*	28,00±1,66*
Кінцево-діастолічний об'єм (мл)	45,03±2,67	49,02±3,89*	52,11±8,60*
Епікардіальна жирова тканина (мм)	2,21±0,18	2,70±0,07	2,31±0,14**

Примітки: * – різниця вірогідна ($p \leq 0,05$) порівняно з показниками групи контролю;

** – різниця вірогідна ($p \leq 0,05$) порівняно з показником групи хворих із ДГР до лікування.

Таким чином, дит-ДГР, який зберігається в молодих дорослих, асоціюється із порушенням функції серцево-судинної системи, а саме, зниженням маси міокарда лівого шлуночка, стоншенням ендотеліальної стінки судин, збільшенням епікардіальної жирової тканини.

Підвищений ризик патології з боку серцево-судинної системи у хворих із ДГР може бути обумовлений як безпосередньо дефіцитом ГР та ІФР-1, так і наявністю метаболічного синдрому. Так, серед 2479 пацієнтів із важким ДГР, які не отримували лікування рГР, метаболічний синдром зустрічався в 43,1% осіб та в 49,1% осіб із дор-ДГР (у 1,5-2 рази частіше, ніж у загальній популяції) [33,34]. Частота метаболічного синдрому у хворих із ДГР залежала від віку, тривалості захворювання, ІМТ, та не залежала від важкості, тривалості та етіології ДГР. Пацієнти з метаболічним синдромом мали більший ризик розвитку цукрового діабету – 4,65 (95% СІ: 3,29-6,58), серцево-судинної патології – 1,91 (95% СІ: 1,33-2,75), церебро-васкулярної патології – 1,77 (95% СІ: 1,09-2,87), ніж пацієнти без метаболічного синдрому [35]. На більшу частоту метаболічного синдрому в осіб із ДГР порівняно із загальною популяцією в США вказують Attanasio A.F. та співавт. (2010) [36].

Вплив ГР на зростання дитини обмежений віком, тоді як вплив системи ГР/ІФР-1 на метаболічні процеси та серцево-судинну систему триває практично все життя [37]. У підлітків із дит-ДГР, який продовжує існувати в дорослому віці, без відновлення замісної терапії рГР вже через 2-3 роки

відбувається зростання кількості загального жиру та жирової маси тіла, вмісту загального холестерину, ЛПНЩ, α -ліпопротеїну В, тригліцеридів; знижується рівень ЛПВЩ, тобто акумулюються важливі кардіоваскулярні фактори ризику [38,39].

Пацієнти з ДГР в дорослому віці в більшості випадків мають ознаки метаболічного синдрому, включаючи ожиріння, ІР та дисліпідемію. Важкий дефіцит ГР асоціюється з розвитком неалкогольної жирової інфільтрації печінки [40]. Shimatsu A. та співавт. (2011) при обстеженні 349 дорослих хворих із ДГР встановили наявність дисліпідемії в 55,9% осіб, захворювання печінки – у 15,5%, порушення полів зору – у 19,2%, гіпертонію – у 16,9% хворих [8]. Якщо терапія рГР не відновлюється, у молодих дорослих із дит-ДГР можливо виникнення множинних метаболічних порушень, а саме гіпертригліцеридемії, неалкогольної жирової дистрофії печінки, гіперхолестеринемії, цукрового діабету, гіпертонії, які діагностуються вже в перші роки після припинення терапії рГР. Більше двох супутніх захворювань виявляється в 30-32% хворих [20,41,42].

Дефіцит ГР, 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. Пацієнти з МДГГ мають більший об'єм талії, знижені рівні ЛПВЩ та високі – тригліцеридів. Проте ризик цукрового діабету та серцево-судинних ускладнень однаковий при ізольованому дефіциті ГР та МДГГ [4]. На сьогодні встановлено, що жирова тканина є одним із головних об'єктів дії ГР: гормон росту стимулює ліполіз та зменшує жирову масу, пригнічує ріст адипоцитів; визначені 246 генів, які регулюють обмін ліпідів у жировій тканині ГР [43].

Низький рівень тестостерону в чоловіків із ДГР асоціюється з великим об'ємом талії та центральним ожирінням. Дорослі з ДГР – інсулін-резистентні та мають зменшені запаси глікогену, зниження інсулін-стимульованої утилізації глюкози, зниження синтезу глікогену в м'язах. Не знайдено збільшення частоти цукрового діабету в пацієнтів із ДГР (8,2%) порівняно із загальною популяцією (США – 11,3%; Європа – 5,7%), захворюваність становила 9,7/1000/рік (США -14,1; Європа -7,0), але виявлено значне збільшення частоти ожиріння [8].

Ми мали можливість дослідити стан ліпідного обміну у 12 пацієнтів (8 чоловіків і 4 жінки) віком 23-34 роки з ДГР, який було діагностовано в дитинстві (у 10 хворих встановлено наявність МДГГ). Головними скаргами хворих були низькорослість (100%), зайва маса тіла (76%), недостатній статевий

вий розвиток (23%), порушення статевої функції (48%), швидка втомлюваність та загальна слабкість (96%), частий головний біль (73%), біль в області серця (75%). Жоден із хворих обох статей не мали власних дітей.

Крім значного відставання в рості (ступінь нанизму, 12 осіб) та статевому розвитку (у 10 пацієнтів), встановлено різке зниження викиду ГР (0,05–0,06 нг/мл) при проведенні функціональних проб (з інсуліном або клонідином). Рівні ІФР-1 знаходились у межах 25,0–90,4 мкг/л; SDS ІФР-1 становив від мінус 8,46 до мінус 4,13 (при референтних значеннях ± 2 SDS). Рівні ІФР-3Б-3 в крові хворих також були значно зниженими і знаходились у межах від 1,120 мг/л до 2,93 мг/л. SDS ІФР-3Б-3 становив від мінус 7,56 до мінус 2,85, що підтверджувало наявність значного дефіциту ГР.

Тільки у двох пацієнтів рівень тригліцеридів знаходився в межах норми ($< 2,26$ ммоль/л), у решти хворих цей показник був підвищеним. Загальний холестерин крові в 11 хворих був підвищений ($\geq 5,29$ ммоль/л, при референтному значенні $< 5,18$ ммоль/л). В усіх хворих зафіксовано підвищення рівня ЛПНЩ (при референтних значеннях $< 2,59$ ммоль/л цей показник у хворих був не нижчим 3,67 ммоль/л), а рівень ЛПВЩ не перевищував 1,15 г/л (референтні значення $> 1,45$ г/л).

Також відбувалось незначне підвищення рівня АроВ за нормальних показників АроА1, та підвищення рівня С-реактивного білка ($\geq 8,76$ мг/л, референтні значення $< 5,0$ мг/л). Високий рівень ЛПНЩ та знижений рівень ЛПВЩ, підвищений рівень загального холестерину, порушення співвідношення АроА-1/АроВ, високий рівень С-реактивного білка визнані як фактори ризику серцево-судинних захворювань.

Рівень імунореактивного інсуліну (ІРІ) в плазмі крові в 50% хворих знаходився на нижній межі норми, а в 50% – значно перевищував нормативні показники (189,6–218,2 пмоль/л, референтні значення 20,0–144,0 пмоль/л). Встановлено позитивну кореляцію між значенням НОМА-ІР та рівнем ІФР-1 у плазмі крові. Показники глікованого гемоглобіну знаходились у межах норми (4,8–5,9%) в усіх хворих.

Встановлене нами вірогідне підвищення рівнів тригліцеридів, загального холестерину та ЛПНЩ сироватки крові в усіх молодих дорослих із дит-ДГР свідчить про наявність високого ризику розвитку атеросклерозу та серцево-судинної патології за наявності тривалого дефіциту ГР.

Таким чином, у результаті проведеного дослідження можна зробити висновок, що в більшості хворих постпубертатного віку з ДГР, які не отримували лікування препаратами рГР, на тлі різкого

зниження стимульованого рівня ГР, рівнів ІФР-1 та ІФР-3Б-3 встановлені суттєві зміни з боку показників ліпідного та вуглеводного обмінів. Такі зміни можна розглядати як наслідок тривалого важкого дефіциту ГР. Наявність значних метаболічних порушень у хворих із дит-ДГР обумовлюють необхідність пролонгації терапії рГР в постпубертатному періоді та молодому дорослому віці та проведення систематичного моніторингу показників ліпідного обміну та стану серцево-судинної системи з метою запобігання прогресу атеросклерозу та ранньої кардіальної патології [18,44].

Припинення лікування рГР в підлітків із дит-ДГР асоціюється зі значним збільшенням жирової маси та зниженням метаболічного рівня в молодих дорослих. Замісна терапія призводить до однакового зниження 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 рГР призводить до незначного зниження чутливості до інсуліну або не змінює її. Також слід пам'ятати, що, за даними деяких дослідників, замісна терапія рГР в пацієнтів із ДГР може негативно впливати на толерантність до глюкози та викликати підвищення рівня інсуліну в крові. У зв'язку з цим, у молодих дорослих із дит-ДГР деякі дослідники рекомендують призначати низькі дози рГР (у середньому 0,14 Од/кг/тиждень), що не викликають суттєвого порушення толерантності до глюкози [45]. Це є важливим моментом при довготривалому спостереженні за молодими хворими із дит-ДГР, які отримують лікування рГР. Yuen K.C., Dunger D.V. (2007) встановили, що низькі дози рГР (0,1 мг/добу) підвищують чутливість до інсуліну без впливу на будову тіла в молодих дорослих та в осіб із метаболічним синдромом, що можна пояснити здатністю рГР підвищувати рівень вільного «біодоступного» ІФР-1 без посилення ліполізу [46]. Результати цих досліджень передбачають участь малих доз рГР в запобіганні зниження функції β -клітин та подальшого розвитку цукрового діабету 2 типу в пацієнтів із групи високого ризику [47]. Встановлено, що навіть низькі дози рГР призводять до зниження рівня загального холестерину та ЛПНЩ у дорослих пацієнтів із ДГР [48].

Порушення з боку внутрішніх органів та обміну речовин, які спостерігаються в пацієнтів із дит-ДГР, у багатьох випадках можна корегувати призначенням (або відновленням) лікування рГР. Особливо важливим це питання є для пацієнтів із дит-ДГР в перехідний період до дорослого віку. Раннє відновлення терапії рГР у хворих із дит-ДГР повинно розглядатися навіть після досягнення фі-

Огляди

нального зросту. Якщо терапія не відновлюється в молодих дорослих із дит-ДГР, можливо виникнення множинних метаболічних порушень. На момент припинення терапії рГР діти з дит-ДГР невзможі досягнути піку маси кісткової тканини, оскільки досягнення його завершується протягом перехідної фази до дорослого віку [37]. 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 пубертації 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/тиждень) та з наступним титруванням відповідно до рівня ІФР-1 у крові до досягнення оптимальної дози [49].

Перед відновленням терапії рГР в молодих дорослих із дит-ДГР абсолютно необхідно підтвердити або виключити наявність дефіциту ГР. Ретестування включає в себе визначення рівня ІФР-1 у крові та проведення стимуляційних тестів з інсуліном, аргініном, аргініном+ГР-РГ. Тест з інсуліновою гіпоглікемією є «золотим стандартом» для визначення піку ГР [50]. 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 тестування необхідно, якщо не було встановлено генетичних або структурних уражень гіпоталамо-гіпофізарної системи в дитинстві. У молодих дорослих із дит-ДГР точним діагностичним критерієм ДГР вважають значення піка ГР нижче 5,62 мкг/л; обов'язково визначають рівень ІФР-1, який підтверджує важкість дефіциту ГР. Хворі з ізольованим ідіопатичним дефіцитом ГР повинні пройти два тести, із МДГГ – один стимуляційний тест. Пацієнти з вродженими аномаліями гіпофіза (гіпоплазією гіпофіза, агенезією ніжки гіпофіза або з ектопією задньої частки гіпофіза) не потребують подальшого вивчення секреції ГР [11,49].

Найкращим підтвердженням (100%) наявності дефіциту ГР в перехідному періоді є органічна природа захворювання та наявність додаткового дефіциту двох або більше гіпофізарних гормонів – таким хворим лікування рГР продовжують без проведення ре-тестування [50].

Крім того, що ДГР, який виник у дитячому віці, призводить до підвищення захворюваності та

смертності в дорослому віці, він має значний вплив на соціальний та психологічний статус хворого, пацієнти мають проблеми сексуального характеру та проблеми в створенні сім'ї. Так, згідно з даними Голландського реєстру, пацієнти з дит-ДГР порівняно з загальною популяцією в дорослому віці мали нижчий освітній рівень, нижчий матеріальний дохід, високий рівень звільнення з роботи; незалежно від соціального та освітнього статусу пацієнти мали підвищений ризик ранньої смерті [51,52]. Існування 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 [53]. На тлі терапії рГР відбувається суттєве покращання пам'яті, сну, настрою, уваги, енергійності, емоційних реакцій, знижуються збудливість та напруженість, рівень соціальної ізоляції. Позитивні ефекти терапії зберігаються впродовж тривалого часу. Терапія рГР повинна бути тривалою для покращання психологічного стану [54]. Вважають, що позитивні ефекти лікування пов'язані з прямою дією ГР на нервову систему та з підвищенням рівнів ГР та ІФР-1 [55]. Система ГР/ІФР-1 може відігравати важливу роль у розвитку когнітивних функцій, оскільки рецептори ГР та ІФР-1 локалізовані в гіпокампі – ділянці мозку, що грає важливу роль у становленні когнітивних функцій, особливо пам'яті та навчання [56]. Доведений суттєвий позитивний вплив замісної терапії рГР на якість життя пацієнтів із ДГР [57]. Підвищення рівня ІФР-1 у пацієнтів із ДГР на тлі лікування рГР чітко асоціюється з підвищенням їхнього настрою (підвищення енергійності, зниження агресивності та тривожності).

Таким чином, досягнення фінального зросту у хворих із дефіцитом гормону росту не можна вважати завершенням лікування. У період переходу від юнацтва та ранньої дорослості дефіцит ГР має суттєвий вплив на серцево-судинну та кісткову системи, ліпідний, вуглеводний та білковий обмін, психологічний стан хворого. При підтвердженні наявності дефіциту гормону росту в перехідний період (визначення стимульованої секреції ГР, визначення рівня ІФР-1) терапія рГР повинна бути відновлена, у першу чергу, із 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 знаходитись під ретельним довготривалим спостереженням ендокринолога для визначення вірогідних побічних явищ (наприклад, зниження мінеральної щільності кісток, дисліпидемії, порушення інсулінорезистентності), що типово асоціюються з припиненням те-

рапії 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, кардіолога.

Список використаної літератури

- Giustina A.I., Veldhuis J.D. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human // *Endocr. Rev.* 1998, 19, N6, 717-797.
- Melmed S. Idiopathic adult growth hormone deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013, 98, N6, 2187-2197.
- Acharya S.V., Gopal R.A., Lila A., Sanghvi D.S., Menon P.S., Bandgar T.R., Shah N.S. Phenotype and radiological correlation in patients with growth hormone deficiency // *Indian J. Pediatr.* 2011, 78, N1, 49-54.
- Fernandez-Rodriguez E.I., Quinteiro C., Barreiro J., Marazuela M., Pereiro I., Peino R., Cabezas-Agricola J.M., Dominguez F., Casanueva F.F., Bernabeu I. Pituitary stalk dysgenesis-induced hypopituitarism in adult patients: prevalence, evolution of hormone dysfunction and genetic analysis // *Neuroendocrinology.* 2011, 93, N3, 181-188.
- Hoybye C.I., Hilding A., Jacobsson H., Thoren M. Metabolic profile and body composition in adults with Prader-Willi syndrome and severe obesity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87, N8, 3590.
- Shimatsu A. [Diagnosis and testing of hypothalamo-hypophysial (pituitary) tumor: general considerations] // *Nihon Rinsho.* 2011, 69, Suppl 2, 146-149.
- van Bunderen C.C. van Nieuwpoort I.C., Arwert L.I., Heymans M.W., Franken A.A., Koppeschaar H.P., van der Lely A.J., Drent M.L. Adults with GH deficiency (GHD) have a decreased life expectancy. The effect of GH treatment on mortality remains to be established. Does growth hormone replacement therapy reduce mortality in adults with growth hormone deficiency? Data from the Dutch National Registry of Growth Hormone Treatment in adults // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011, 96, N10, 3151-3159.
- Shimatsu A., Tai S., Tanaka T., Fujieda K., Teramoto A., Chihara K. Clinical characteristics of Japanese adults with growth hormone deficiency: a HypoCCS database study // *Endocr. J.* 2011, 58, N5, 325-333.
- Courtillot C.I., Baudoin R., Du Souich T., Saadatian L., Tejedor I., Pinto G., Leger J., Polak M., Golmard J.L., Touraine P. Transition GHD Group. Monocentric study of 112 consecutive patients with childhood onset GH deficiency around and after transition // *Eur. J. Endocrinol.* 2013, 169, N5, 587-596.
- Smyczynska J.I., Hilczler M., Stawerska R., Lewinski A. Significant increase of IGF-I concentration and of IGF-I/IGFBP-3 molar ratio in generation test predicts the good response to growth hormone (GH) therapy in children with short stature and normal results of GH stimulating tests // *Neuro Endocrinol. Lett.* 2013, 34, N3, 222-228.
- Geffner M.E. Growth hormone replacement therapy: transition from adolescence to adulthood // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2009, 1, N5, 205-208.
- Maghnie M.I., Ambrosini L., Cappa M., Pozzobon G., Ghizzoni L., Ubertini M.G., di Iorgi N., Tinelli C., Pilia S., Chiumello G., Lorini R., Loche S. Adult height in patients with permanent growth hormone deficiency with and without multiple pituitary hormone deficiencies // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 91, N8, 2900-2905.
- Saenger P. A lifetime of growth hormone deficiency: a US pediatric perspective // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2000, 13, Suppl 6, 1337-1342.
- Leong G.M., Johannsson G. Growth hormone deficiency: strategies and indications to continue growth hormone therapy in transition from adolescence to adult life // *Horm. Res.* 2003, 60, Suppl. 1, 78-85.
- Verhelst J., Abs R. Cardiovascular risk factors in hypopituitary GH-deficient adults // *Eur. J. Endocrinol.* 2009, 161, Suppl. 1, S41-S49.
- Chaves V.E., Junior F.M., Bertolini G.L. The metabolic effects of growth hormone in adipose tissue // *Endocrine.* 2013, 44, N2, 293-302.
- Minczykowski A., Gryczynska M., Ziemnicka K., Czepczynski R., Sowinski J., Wysocki H. The influence of growth hormone (GH) therapy on cardiac performance in patients with childhood onset GH deficiency // *Growth Horm. IGF Res.* 2005, 15, N2, 156-164.
- Oliveira C.R., Pereira R.M., Barreto-Filho J.A., Aguiar-Oliveira M.H. Long time consequences of the growth hormone deficiency // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2008, 52, N5, 745-749.
- Lombardi G., Di Somma C., Grasso L.F., Savanelli M.C., Colao A., Pivonello R. The cardiovascular system in growth hormone excess and growth hormone deficiency // *J. Endocrinol. Invest.* 2012, 35, N11, 1021-1029.
- Toumba M., Neocleous V., Shammass C., Jossif A., Skordis N. Effects of growth hormone on heart structure and function in adolescence // *Georgian Med. News.* 2012, 210, 34-39.
- Sacca L., Cittadini A., Fazio S. Growth hormone and the heart // *Endocr. Rev.* 1994, 15, N5, 555-573.
- Toogood A.A., Shalet S.M. Diagnosis of severe growth hormone (GH) deficiency in young adults who received GH replacement therapy during childhood // *Acta Paediatr. Suppl.* 1997, 423, 117-120.
- Andreassen M. The growth hormone system and cardiac function in patients with growth hormone disturbances and in the normal population // *Dan. Med. Bull.* 2010, 57, N10, B4162.
- Leong G.M., Johannsson G. Growth hormone deficiency: strategies and indications to continue growth hormone therapy in transition from adolescence to adult life // *Horm. Res.* 2003, 60, Suppl. 1, 78-85.
- Colao A. The GH-IGF-I axis and the cardiovascular system: clinical implications // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2008, 69, N3, 347-358.
- Murray R.D., Randevo H.S., Lewandowski K.C., Komorowski J., Lawrence J.A., Adams J.E., Shalet S.M. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) is elevated in GH deficient adults // *Growth Horm. IGF Res.* 2011, 21, N2, 96-101.
- Longobardi S., Cuocolo A., Merola B., Di Rella F., Colao A., Nicolai E., Cardei S., Salvatore M., Lombardi G. Left ventricular function in young adults with childhood and adulthood onset growth hormone deficiency // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 1998, 48, N2, 137-143.
- Jallad R.S., Liberman B., Vianna C.B., Vieira M.L., Ramires J.A., Knoepfelmacher M. Effects of growth hormone replacement therapy on metabolic and cardiac parameters, in adult patients with childhood-onset growth hormone deficiency // *Growth Horm. IGF Res.* 2003, 13, N2-3, 81-88.
- Araujo V.P., Aguiar-Oliveira M.H., Oliveira J.L., Rocha H.M., Oliveira C.R., Rodrigues T.M., Nunes M.A., Britto I.M., Ximenes R., Barreto-Filho J.A., Meneguz-Moreno R.A., Pereira R.M., Valenca E.H., Oliveira-Neto L.A., Vicente T.A., Blackford A., Salvatori R. Arrest of atherosclerosis progression after interruption of GH replacement in adults with congenital isolated GH deficiency // *Eur. J. Endocrinol.* 2012, 166, N6, 977-982.
- Dlesk A., Kamensky G., Lazurova I., Kuzma M., Payer J. The effect of growth hormone replacement therapy on the morphological and functional changes in the left ventricle in patients with adult-onset growth hormone deficiency // *Wien Klin. Wochenschr.* 2014, 126, N15-16, 480-484.
- Groban L., Lin M., Kassik K.A., Ingram R.L., Sonntag W.E. Early-onset growth hormone deficiency results in diastolic dysfunction in adult-life and is prevented by growth hormone supplementation // *Growth Horm. IGF Res.* 2011, 21, N2, 81-88.
- Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in endocrine and metabolic diseases // *Endocrine.* 2014, 46, N1, 8-15.
- Sirdah M.M., Abu Ghali A.S., Al Laham N.A. The reliability of the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III) and the International Diabetes Federation (IDF) definitions in diagnosing metabolic syndrome (MetS) among Gaza Strip Palestinians // *Diabetes Metab Syndr.* 2012, 6, N1, 4-8.
- Vishram J.K. Prognostic interactions between cardiovascular risk factors // *Dan. Med. J.* 2014, 61, N7, 4892.
- Verhelst J., Mattsson A.E., Luger A., Thunander M., Goth M.I., Koltowska-Haggstrom M., Abs R. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in 2479 hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency before GH replacement: a KIMS analysis // *Eur. J. Endocrinol.* 2011, 165, N6, 881-889.
- Attanasio A.F., Mo D., Erfurth E.M., Tan M., Ho K.Y., Kleinberg D., Zimmermann A.G., Chanson P. International Hypopituitary Control Complications Study Advisory Board. Prevalence of metabolic syndrome in adult hypopituitary growth hormone (GH)-deficient patients before and after GH replacement // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010, 95, N1, 74-81.
- Oliveira C.R., Meneguz-Moreno R.A., Aguiar-Oliveira M.H., Barreto-Filho J.A. Emerging role of the GH/IGF-I on cardiometabolic control // *Arq. Bras. Cardiol.* 2011, 97, N5, 434-439.
- Fukuda I., Hizuka N., Yasumoto K., Morita J., Kurimoto M., Takano K. Metabolic co-morbidities revealed in patients with childhood-onset

Огляди

- adult GH deficiency after cessation of GH replacement therapy for short stature // *Endocr. J.* 2008, 55, N6, 977-984.
39. Pelin A.M., Matasaru S. Metabolic syndrome in obese children and adolescents // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 2012, 116, N4, 957-961.
 40. Hong J.W., Park J.K., Lim C.Y., Kim S.W., Chung Y.S., Kim S.W., Lee E.J. A weekly administered sustained-release growth hormone reduces visceral fat and waist circumference in abdominal obesity // *Horm. Metab. Res.* 2011, 43, N13, 956-961.
 41. Rapaport R., Cook D.M. Transition of childhood-onset growth hormone-deficient patients to adult healthcare // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2006, 4, Suppl. 1, 82-90.
 42. Yuen K.C., Koltowska-Haggstrom M., Cook D.M., Fox J.L., Jons-son P.J., Geffner M.E., Abs R. Clinical characteristics and effects of GH replacement therapy in adults with childhood-onset craniopharyngioma compared with those in adults with other causes of childhood-onset hypothalamic-pituitary dysfunction. *Pfizer International Metabolic Database* // *Eur. J. Endocrinol.* 2013, 169, N4, 511-519.
 43. Zhao J.T., Cowley M.J., Lee P., Birzniece V., Kaplan W., Ho K.K. Identification of novel GH-regulated pathway of lipid metabolism in adipose tissue: a gene expression study in hypopituitary men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011, 96, N7, E1188-E1196.
 44. Evans M., Roberts A., Davies S., Rees A. Medical lipid-regulating therapy: current evidence, ongoing trials and future developments // *Drugs.* 2004, 64, N11, 1181-1196.
 45. Bulow B., Erfurth E.M. A low individualized GH dose in young patients with childhood onset GH deficiency normalized serum IGF-I without significant deterioration in glucose tolerance // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1999, 50, N1, 45-55.
 46. Yuen K.C., Dunger D.B. Therapeutic aspects of growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment on visceral fat and insulin sensitivity in adults // *Diabetes Obes. Metab.* 2007, 9, N1, 11-22.
 47. Cordoba-Chacon J., Gahete M.D., Pokala N.K., Geldermann D., Alba M., Salvatori R., Luque R.M., Kineman R.D. Long- but not short-term adult-onset, isolated GH deficiency in male mice leads to deterioration of β -cell function, which cannot be accounted for by changes in β -cell mass // *Endocrinology.* 2014, 155, N3, 726-735.
 48. Newman C.B., Carmichael J.D., Kleinberg D.L. Effects of low dose versus high dose human growth hormone on body composition and lipids in adults with GH deficiency: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials // *Pituitary.* 2014, May 9. [Epub ahead of print].
 49. Molitch M.E., Clemmons D.R., Malozowski S., Merriam G.R., Shallet S.M., Vance M.L., Endocrine Society's Clinical Guidelines Subcommittee Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 91, 1621-1634.
 50. Secco A., di Iorgi N., Napoli F., Calandra E., Calcagno A., Ghezzi M., Frassinetti C., Fratantoni N., Parodi S., Benassai M., Leitner Y., Gastaldi R., Lorini R., Maghnie M. Reassessment of the growth hormone status in young adults with childhood-onset growth hormone deficiency: reappraisal of insulin tolerance testing // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009, 94, N11, 4195-4204.
 51. Erfurth E.M. Update in mortality in GH-treated patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013, 98, N11, 4219-4226.
 52. Stochholm K., Juul S., Christiansen J.S., Gravholt C.H. Mortality and socioeconomic status in adults with childhood onset GH deficiency (GHD) is highly dependent on the primary cause of GHD // *Eur. J. Endocrinol.* 2012, 167, N5, 663-670.
 53. Nieves-Martinez E., Sonntag W.E., Wilson A., Donahue A., Molina D.P., Brunso-Bechtold J., Nicolle M.M. Early-onset GH deficiency results in spatial memory impairment in mid-life and is prevented by GH supplementation // *J. Endocrinol.* 2010, 204, N1, 31-36.
 54. Cabo D., Lecube A., Barrios M., Mesa J. Long term treatment with growth hormone deficiency in adults // *Med. Clin. (Barc)*. 2011, 136, N15, 659-664.
 55. Wass J.A., Reddy R. Growth hormone and memory // *J. Endocrinol.* 2010, 207, N2, 125-126.
 56. van Nieuwpoort I.C., Drent M.L. Cognition in the adult with childhood-onset GH deficiency // *Eur. J. Endocrinol.* 2008, 159, Suppl. 1, S53-S57.
 57. Spielhagen C., Schwahn C., Moller K., Friedrich N., Kohlmann T., Mook J., Koltowska-Haggstrom M., Nauck M., Buchfelder M., Walaschowski H. The benefit of long-term growth hormone (GH) replacement therapy in hypopituitary adults with GH deficiency: results of the German KIMS database // *Growth Horm. IGF Res.* 2011, 21, N1, 1-10.

(Надійшло до редакції 01.12.2014)

Дефіцит гормону росту у молодих дорослих с манифестацією в дитячому віці: ліпідний спектр і стан серцево-судинної системи (огляд літератури і власні спостереження)

Е.В. Большова, О.А. Вишнева, В.А. Музь, Т.А. Ткачова, Т.Н. Малиновська, О.Я. Самсон

ГУ «Інститут ендокринології і обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України»

Резюме. Проведен аналіз наукової літератури, а також представлено власні спостереження стосовно етіології, клінічного перебігу і лікування пацієнтів з дефіцитом гормону росту (ГР), який виник в дитинстві і зберігається в дорослому віці. Особливу увагу приділено впливу замінювальної терапії рекомбінантним ГР (рГР) на метаболічні та кардіальні показники. Установлено, що замінювальна терапія рГР призводить до зниження кардіо-васкулярних ризиків у молодих дорослих з дефіцитом ГР, який виник в дитинстві. Дані останніх досліджень свідчать про наявність тяжких наслідків ГР-дефіциту, внаслідок чого пацієнти при переході в дорослий період потребують у відновленні або продовженні терапії рГР (після підтвердження наявності ГР-дефіциту).

Ключові слова: дефіцит гормону росту, виниклий в дитинстві; молоді дорослі; метаболічні та кардіальні параметри; замінювальна терапія рГР.

Childhood-onset growth hormone deficiency in young adults: lipids and cardiovascular status (literature review and own observations)

O.V. Bolshova, O.A. Vyshnevskaya, V.A. Muz, T.O. Tkachova, T.M. Malinivska, O.Ya. Samson

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Summary. The objectives of the study were to review current literature and to present own data concerning etiology, clinical features and management of patients with childhood-onset growth hormone (GH) deficiency that continues into adulthood. Special attention was paid to the effects of GH-replacement therapy on metabolic and cardiac parameters. GH-replacement seems to reduce cardiovascular risks in young adults with childhood-onset GH-deficiency. Data from recent studies suggest that, due to severe consequences of GH-deficiency, patients need GH-therapy to be resumed or continued in transition period from adolescence to adult life (after reassessment of GH-status).

Keywords: childhood-onset growth hormone deficiency, young adults, metabolic and cardiac parameters, growth hormone replacement therapy.