

Дефицит гормона роста и другие показания для терапии гормоном роста - взрослые

1. Медицинские показания

Дефицит гормона роста и другие показания для терапии гормоном роста у взрослых

2. Диагноз

А. История болезни

Дефицит гормона роста является результатом дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на уровне либо гипоталамуса, либо гипофиза. Взрослые, у которых есть дефицит гормона роста, включают людей, у которых дефицит гормона роста был диагностирован в детском возрасте и людей, которые приобрели дефицит гормона роста во взрослом возрасте в связи с гипоталамо-гипофизарными заболеваниями. У взрослых дефицит гормона роста - необычное расстройство, симптомы неуловимы и обычны, включая усталость, плохую физическую работоспособность, абдоминальное ожирение и нарушение психосоциальной функции. Патогномоничной особенности нет. ⁴

Для человека, у которого дефицит гормона роста был диагностирован в детском возрасте, переходный период может быть определен как начинающийся на поздней стадии периода полового созревания, тогда, когда рост человека уже достиг роста взрослого человека, и завершающийся полным взрослым созреванием (6-7 лет после того, как рост человека достиг роста взрослого). Во время этого периода может возникнуть необходимость провести терапию гормоном роста для достижения соматической зрелости, нормального промежуточного метаболизма и надлежащего качества жизни.

Взрослые, у которых возникает дефицит гормона роста, включают в себя людей с гипоталамо-гипофизарными заболеваниями, такими как опухоль гипофиза, субарахноидальное кровоизлияние, перенесших операцию или облучение черепно-мозговой области или травматическое повреждение головного мозга. У таких людей может присутствовать дефицит соматотропного гормона (СТГ). В целом, диагноз дефицита гормона роста должен устанавливать эндокринолог с опытом лечения нарушений гипофиза.

Б. Диагностические показатели

Диагноз дефицита гормона роста требует соответствующей клинической ситуации и подтверждается биохимическими анализами. Оценку дефицита гормона роста необходимо провести у пациентов с признаками гипоталамо-гипофизарных заболеваний (такими как опухоль гипофиза), перенесших облучение черепно-мозговой области, после серьезного травматического повреждения головного мозга и у некоторых людей, которые прошли лечение дефицита гормона роста в детском возрасте.

Диагноз дефицита гормона роста основывается на:

- Наличии признака гипоталамо-гипофизарного заболевания;
- Уровне инсулиноподобного фактора роста - 1 ниже нормального;
- Аномальных результатов теста стимуляции гормонов роста.

1) Повторная оценка в отношении подростка/взрослого, который находится в переходном возрасте, после лечения дефицита гормона роста в детском возрасте, обязательна, так как некоторые формы детского дефицита гормона роста могут быть излечимы. Для людей на ранней стадии пубертата, которым был поставлен диагноз дефицита гормона роста в детском/подростковом возрасте, необходимо измерять уровень инсулиноподобного фактора роста - 1 после 2-4 недель терапии рекомбинантным человеческим гормоном роста. Между тем, в определенных условиях, не требуется проводить тест для стимуляции гормона роста, так как дефицит гормона роста почти достоверен по клиническим или генетическим признакам.

Тест стимуляции гормона роста необходимо выполнить пациентам, у которых есть:

- а) Признаки гипопитуитаризма (дефицит более чем трех гипофизарных гормонов и низкий уровень инсулиноподобного фактора роста 1);
- б) Мутации факторов транскрипции, которые, как известно, приводят к аномальному развитию гипофиза и гипопитуитаризму (напр., дефекты *POU1F1* (Pit-1), *PROP-1*, *LHX-3*, *LHX-4*);
- в) Мутации в генах, которые, как известно, приводят к изолированному дефициту гормона роста (напр. *GH-1* или *GHRH-R*).

2) Повторная оценка должна быть выполнена, когда прекратился линейный рост. Она включает в себя:

- а) Рост, вес, индекс массы тела, антропометрические показатели;
- б) Уровни сыворотки инсулиноподобного фактора роста-1;
- в) Тесты стимуляции гормона роста
 - i. Проба с инсулином (пороговое значение <5 нг / мл);
 - ii. тест на гормон, высвобождающий гормон роста + аргининовый тест – с поправками на индекс массы тела; Тест макиморелина (пороговое значение <2,7 нг / мл⁵
 - iii. Тест со стимуляцией глюкагоном (пороговое значение <3 нг / мл)

г) **Кроме указанных выше исследований, диагностическое обследование взрослого, у которого диагностирован дефицит гормона роста, включает в себя МРТ мозга с особым вниманием на состояние гипоталамуса и гипофиза.**

При проведении обследования людей с травматическим повреждением мозга, крайне **важно время оценки**. Эта оценка должна быть выполнена не ранее чем через 12 месяцев после травматического повреждения.

В. Соответствующая медицинская информация

а) Результаты исследования гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 должны быть выражены в единицах массы;

б) Концентрация инсулиноподобного фактора роста-1 ниже нормального диапазона является недостаточным доказательством дефицита гормона роста. Необходимо провести тест со стимуляцией гормона роста. Противопоказанием к проведению теста являются убедительные доказательства гипоталамо-гипофизарной недостаточности (гипопитуитаризм с дефицитом более трех гипофизарных гормонов или присутствие генетических нарушений, указанных выше);

в) Разрешение на Терапевтическое использование (ТИ) для лечения дефицита гормона роста должно выдаваться только в тех случаях, когда присутствует убедительное доказательство дефицита гормона роста;

г) Необходимо провести обследование пациента в отношении дефицита других гормонов гипофиза. В случае наличия дефицита гипофизарных гормонов необходимо назначить заместительную терапию до того, как будет проведена биохимическая оценка в отношении дефицита гормона роста.

3. Лучшие медицинские практики лечения

а) Название запрещенной субстанции

Рекомбинантный гормон роста (напр., генотропин, хуматроп, нордитропин, нутропин, омнитроп, сайзен, валтропин, тевтропин)

б) Способ применения

Подкожное введение

в) Дозировка и кратность введения

i. Женщины – 0,3 мг/день (может понадобиться более высокая дозировка при пероральном приеме эстрогенов);

ii. Мужчины – 0,2 мг/день.

Это начальная дозировка. Дозировка препарата должна корректироваться на основании оценки клинического состояния, побочных эффектов и уровня инсулиноподобного фактора роста - 1, поддерживаемого в диапазоне 0 – +1 SD, при отсутствии опухоли в анамнезе.

г) Рекомендуемая длительность терапии

- i. Возникновение дефицита гормона роста у взрослых требует пожизненной терапии (решение о продолжении терапии принимает лечащий эндокринолог);
- ii. Возникновение дефицита гормона роста в детском возрасте требует повторной оценки во время переходного периода.

4. Другие не запрещенные альтернативные методы лечения

Не существует методов лечения, альтернативных замещению гормона роста.

5. Последствия для здоровья при задержке в проведении лечения

У людей с не пролеченным дефицитом гормона роста возникают следующие последствия для здоровья:

- а) Ухудшение качества жизни;
- б) Уменьшение минеральной плотности костей;
- в) Увеличение жировой массы;
- г) Увеличение сердечно-сосудистых факторов риска.

6. Мониторинг лечения

Необходимо периодически проводить мониторинг лечения, используя следующее:

- а) Индекс массы тела;
- б) Уровень инсулиноподобного фактора роста-1;
- в) Содержание глюкозы в крови и гемоглобина A1c;
- г) Необходимо проводить соответствующую оценку маркеров сердечно-сосудистых рисков;
- д) Наличие дефицита гормона роста может негативно повлиять на плотность костей, необходимо осуществлять соответствующий мониторинг;
- е) Как часть терапии, можно осуществлять мониторинг качества жизни, используя специальные анкеты на тему дефицита гормона роста, напр. анкету Оценки качества жизни у взрослых с дефицитом гормона роста QoL-AGHDA.

7. Действие ТИ и рекомендуемый процесс анализа

- а) Восемь лет при наличии генетических, врожденных или гипоталамо-гипофизарных структурных аномалий;

б) Четыре года в случае травматического повреждения мозга или облучения. Ежегодно необходимо предоставлять результаты регулярного мониторинга для анализа.

8. Необходимые меры предосторожности

В связи с наличием существенного риска злоупотреблением гормоном роста с целью улучшения результатов, эти требования необходимо строго выполнять. Требуется подтверждение диагноза эндокринологом с опытом лечения гипоталамо-гипофизарных нарушений.

Учитывая потенциальные сложности, связанные с выдачей разрешений на ТИ в отношении гормона роста, настоятельно рекомендуется получить мнение эндокринолога с опытом лечения гипоталамо-гипофизарных нарушений.

Также, лица, проводящие анализ в отношении выдачи разрешений на ТИ, от имени национальных антидопинговых агентств (НАДО) и международных федераций должны быть эндокринологами с опытом лечения гипоталамо-гипофизарных нарушений.

Большинство пациентов с дефицитом гормона роста принимают гормон роста самостоятельно. Хотя может казаться, что самостоятельный прием может создать сложность в отношении мониторинга, спортсмену следует вести журнал назначений и приема гормона роста. Этот журнал приема может подлежать анализу в любое время, включая ежегодный анализ. Необходимо строго контролировать количество гормона роста, принятого спортсменом, и ограничивать его тем, что было назначено.

Список литературы

- 1) Кук, Д.М. и другие. Медицинские рекомендации по клинической практике по использованию гормона роста у взрослых с дефицитом гормона роста и переходных пациентов – 2009 Обновление: Краткий обзор рекомендаций. Журнал *Endocrine Practice*, 15(6): 580-586. 2006.
- 2) Кук, Д.М. и Роуз, С.Р. Обзор использования гормона роста у педиатрических и переходных пациентов, журнал *Pituitary*, 15: 301-310.2012.
- 3) Глинн, Н. и Агха, А. Обзорная статья: Диагностирование дефицита гормона роста у взрослых. Журнал *International Journal of Endocrinology*, Том 2012: 1-7. 2012.
- 4) Хо, К.К.Ю. и другие. Согласительный документы для диагностики и лечения взрослых с дефицитом гормона роста II: заявление Общества исследования гормона роста совместно с Европейским обществом педиатрической эндокринологии, Обществом Лоусона Вилкинса, Европейским Обществом эндокринологии, Японским Обществом эндокринологии и Эндокринным Обществом Австралии. Журнал *European Journal of Endocrinology*, 157: 695-700. 2007.
- 5) Инзаги, Е. и Сианфарани, С. Сложности диагностики и лечения дефицита гормона роста во время перехода от полового созревания к зрелости, журнал *Frontiers in Endocrinology*, 4 (34): 1-8. 2013.
- 6) Маурас, Н. Использование гормона роста в переходе от подросткового возраста к зрелости, журнал *Endocrine Development*, 18:109-25. 2010.
- 7) Молич, М.Е. и другие. Оценка и лечение дефицита гормона роста у взрослых: Рекомендации по клинической практике эндокринного общества. Журнал клинического метаболизма эндокринологии, 96 (6): 1587-1609. 2011.