

Состояние липидного профиля у больных с соматотропной недостаточностью и эффективность коррекции дислипидемии на фоне лечения отечественным рекомбинантным гормоном роста Растан®

Д. м. н., проф. Н.Н. ВОЛЕВОДЗ, к. м. н. Т.Ю. ШИРЯЕВА,
к. м. н. Е.В. НАГАЕВА, чл.-корр. РАМН, д. м. н., проф. В.А. ПЕТЕРКОВА

Соматотропная недостаточность сопровождается целым рядом метаболических нарушений, включая нарушение обмена липидов, которое является ведущим фактором развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. В статье представлены результаты исследований влияния терапии препаратами рекомбинантного гормона роста (р-ГР) на состояние липидного профиля у детей с соматотропной недостаточностью. Показано, что заместительная терапия препаратом р-ГР Растан® приводит к снижению уровней ОХ и ЛПНП, не оказывая значимого влияния на уровень ЛПВП и ТГ крови.

Соматотропная недостаточность, помимо низкорослости, сопровождается целым рядом метаболических нарушений, которые в дальнейшем без адекватного лечения ведут к ранней инвалидизации и смертности взрослых пациентов [1–5]. При сравнении больных с соматотропной недостаточностью и здоровых лиц того же пола и возраста у первых обнаруживаются избыток жировой ткани, повышение концентрации липидов в плазме, недостаток мышечной массы

и силы, меньшие размеры сердца и объем сердечного выброса, снижение плотности кости [1–5]. Эти симптомы характерны как для пациентов с дефицитом гормона роста (ГР), развившимся в детстве, так и для тех, у которых нарушения произошли во взрослом возрасте [6]. Основной причиной смерти таких пациентов являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Как правило, в основе большинства ССЗ, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт

миокарда, мозгового инсульта, заболевания периферических артерий, лежит атеросклероз, одним из ведущих факторов развития которого является нарушение обмена липидов [7–9].

При соматотропной недостаточности нарушается метаболизм липопротеидов. Н. de Boer и соавт. (1994) при обследовании 64 молодых пациентов с соматотропной недостаточностью обнаружили повышение уровня общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и аполипопротеина В, причем была отмечена обратная связь между двумя первыми показателями и уровнем инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) [10]. В других исследованиях было отмечено повышение уровня триглицеридов (ТГ) и снижение концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) у взрослых нелеченых больных с соматотропной недостаточностью [6, 11]. В целом гиперлипидемия наблюдается почти у 77% взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью,



что значительно чаще, чем в контрольной популяции того же пола и возраста.

В ряде работ показано, что при соматотропной недостаточности ССЗ и предрасположенность к ним формируется в детском и подростковом возрасте. В зарубежной и отечественной литературе имеются сообщения о коррекции дислипидемии с помощью препаратов рекомбинантного гормона роста (р-ГР) [6, 11–15].

Целью данной работы явилось исследование состояния липидного профиля у детей с соматотропной недостаточностью и эффективности коррекции дислипидемии на фоне лечения отечественным рекомбинантным препаратом гормона роста Растан®.

Материалы и методы исследования

Состояние липидного профиля было оценено у 32 детей в возрасте от 6 до 12 лет. Коэффициент стандартного отклонения роста (SDS) этих пациентов составлял в среднем $2,87 \pm 1,45$, костный возраст отставал от хронологического на $2,8 \pm 1,3$ года. Из них у 19 пациентов дефицит ГР был изолированным, у 13 больных заболевание сочеталось с недостаточностью других тропных функций гипоталамуса. У всех больных на момент обследования отсутствовали признаки пубертата (стадия I по Таннеру).

Критериями включения являлись: верифицированный диагноз дефицита гормона роста, установленный на основании характерной клинической картины: отставание в росте более чем на 2 SD (стандартных отклонения) и доказанный дефицит ГР (выброс менее 10 нг/мл по результатам двух классических стимуляционных проб); наличие открытых зон роста: костный возраст < 10 лет для мальчиков и < 9 лет для девочек.

Все пациенты получали р-ГР Растан® в дозе 0,033 мг/кг массы тела в сутки.

Биохимическое исследование крови выполнялось в лаборатории клинической биохимии ФГБУ

ЭНЦ МЗиСР (руководитель – А.В. Ильин). Исследование липидов крови (ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ) проводилось на автоанализаторе фирмы Roche. Забор венозной крови производился не ранее, чем через 12 часов после последнего приема пищи.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с использованием программы Statistica for Windows, версия 5.5 и Microsoft Excel, 2002. Данные представлены в виде среднего $\pm$ SD. Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Исследование состояния липидного профиля у 32 детей с соматотропной недостаточностью показало, что исходно гиперхолестеринемия отмечалась у 17 пациентов (53%) (у 5 пациентов с изолированным дефицитом ГР и у 12 пациентов с гипопитуитаризмом). Значения триглицеридов в крови у 29 детей с соматотропной недостаточностью находились в пределах нормальных значений и на фоне терапии достоверно не изменялись.

Средний уровень ОХ в общей группе пациентов с соматотропной недостаточностью составил $5,3 \pm 1,35$ ммоль/л, ЛПНП – $3,70 \pm 1,26$ ммоль/л, ЛПВП – $1,29 \pm 0,47$ ммоль/л (рис. 1).

При анализе показателей липидного профиля у детей с соматотропной недостаточностью в зависимости от наличия изолированного или множественного дефицита гормонов аденогипофиза (гипопитуитаризм) выявлены существенные различия между этими группами пациентов. Уста-

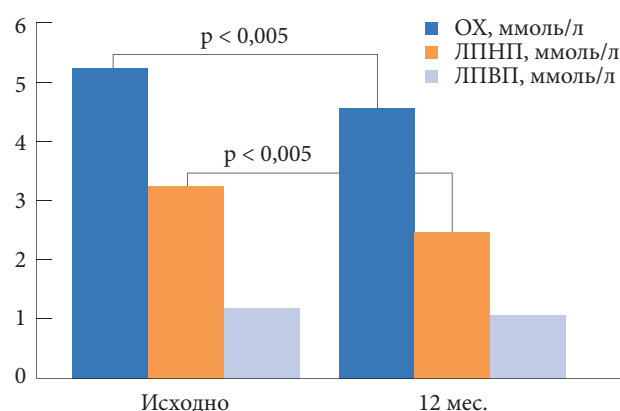


Рис. 1. Динамика показателей липидного обмена в общей группе

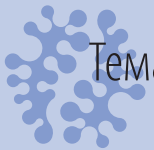
новлено, что у больных с гипопитуитаризмом среднее содержание ОХ в сыворотке крови составило $5,88 \pm 1,67$ ммоль/л, что достоверно превышало значение данного показателя у пациентов с изолированной недостаточностью ГР – $5,23 \pm 1,27$ ммоль/л ($p = 0,003$). Отмечена также значимая разница при сравнении уровня ЛПНП в указанных группах: $3,15 \pm 1,57$ и $3,45 \pm 1,19$ ммоль/л соответственно ($p = 0,002$). По-видимому, такие различия можно объяснить содружественным влиянием на метаболизм липидов не только ГР, но других гормонов, в частности тиреоидных. Содержание ЛПВП у детей с изолированной соматотропной недостаточностью и гипопитуитаризмом достоверно не различалось – $1,28 \pm 0,23$ и $1,30 \pm 0,41$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$) (табл. 1).

Через 12 месяцев лечения препаратом Растан® средний уровень ОХ в общей группе больных составил $4,65 \pm 1,45$ ммоль/л, что достоверно ниже исходного уровня ($p < 0,005$), и только у 2 пациентов

Таблица 1. Содержание липидов в сыворотке крови у больных с изолированным дефицитом гормона роста и гипопитуитаризмом до лечения*

Показатели липидного спектра	Изолированная соматотропная недостаточность (n = 19)	Гипопитуитаризм (n = 13)	p
ОХ, ммоль/л	$5,23 \pm 1,27$	$5,88 \pm 1,67$	0,003
ЛПНП, ммоль/л	$3,15 \pm 1,57$	$3,45 \pm 1,19$	0,002
ЛПВП, ммоль/л	$1,28 \pm 0,23$	$1,30 \pm 0,41$	> 0,05

* Здесь и в табл. 2, 3, 4, рис. 1: ОХ – общий холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.



с соматотропной недостаточностью показатели ОХ превышали 5,2 ммоль/л. Содержание ЛПНП также достоверно снизилось с $3,70 \pm 1,22$ до $3,24 \pm 1,05$ ммоль/л ($p < 0,005$), уровень ЛПВП не претерпел существенных изменений (табл. 2).

На рисунке 1 представлено содержание липидов в сыворотке крови исходно и на фоне лечения препаратом Растан®.

Достоверные изменения показателей липидного профиля у детей с соматотропной недостаточностью через 12 месяцев лечения препаратом Растан® наблюдались как в группе пациентов с изолированным дефицитом ГР, так и в группе больных с гипопитуитаризмом. Установлено, что у пациентов с гипопитуитаризмом среднее содержание ОХ в сыворотке крови снизилось с $5,88 \pm 1,67$ до $4,9 \pm 1,5$ ммоль/л ($p < 0,05$), однако оставалось выше среднего содержания ОХ у больных с изолированной недостаточностью ГР (снижение с $5,23 \pm 1,27$ до $4,3 \pm 1,23$ ммоль/л) ($p < 0,05$). Отмечено достоверное изменение уровня ЛПНП с $3,45 \pm 1,19$ до $2,98 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,05$)

в группе пациентов с гипопитуитаризмом и с $3,15 \pm 1,57$ до $2,4 \pm 1,38$ ммоль/л ($p < 0,05$) в группе с изолированным дефицитом ГР соответственно. Достоверной динамики содержания ЛПВП на фоне лечения у детей с гипопитуитаризмом и изолированной соматотропной недостаточностью не отмечено: $1,30 \pm 0,41$ и $1,26 \pm 0,7$ ммоль/л ($p > 0,05$) и $1,28 \pm 0,23$ и $1,23 \pm 0,41$ ммоль/л ($p > 0,05$) соответственно (табл. 3).

Отдельно были исследованы показатели липидного профиля у пациентов с исходной гиперхолестеринемией ($n = 17$). В данный анализ были включены 12 пациентов с гипопитуитаризмом и 5 пациентов с изолированным дефицитом ГР (табл. 4).

На фоне лечения препаратом Растан® в группе с исходной гиперхолестеринемией отмечалось статистически значимое снижение уровня ОХ с $5,86 \pm 1,52$ до $5,10 \pm 1,23$ ммоль/л ($p < 0,005$) и уровня ЛПНП с $3,83 \pm 1,44$ до $2,65 \pm 0,92$ ммоль/л ($p < 0,005$), некоторое повышение уровня ЛПВП с $1,24 \pm 0,34$ до $1,34 \pm 0,42$ ммоль/л, которое, однако, было недостоверным.

Обсуждение результатов

Существуют доказательства, что дефицит гормона роста у взрослых увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. В трех ретроспективных исследованиях 849 пациентов с доказанной соматотропной недостаточностью смертность от сердечно-сосудистых заболеваний была в 1,9, 1,35 и 1,4 раза выше, чем у здоровых лиц соответствующего пола и возраста [7, 9, 16].

Предпосылки к возникновению атеросклеротического процесса закладываются, вероятно, уже в детском возрасте. К сожалению, исследований, посвященных изучению липидного статуса у детей с соматотропной недостаточностью, не так много и выполнены они на малочисленных группах пациентов с большими возрастными различиями.

Первые исследования о влиянии заместительной терапии р-ГР на показатели липидного профиля у больных с соматотропной недостаточностью были проведены среди взрослых пациентов. Выявлено, что после 2–12 месяцев лечения р-ГР у этих больных наблюдалось снижение ТГ и ЛПНП, а также повышение ЛПВП [15, 17]. О постоянном (в течение 4 лет) антиатерогенном эффекте терапии р-ГР у взрослых больных сообщают и другие авторы [18, 19]. В то же время в литературе существуют и противоположные данные. Так, по данным J.M. Webster и соавт. (1997), лечение взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью метаболитическими дозами р-ГР (0,125–0,25 ЕД/кг/нед) сопровождалось снижением ОХ и ЛПНП только в первые 6 месяцев терапии с последующим подъемом к исходным значениям к концу 12 месяцев лечения. На основании этого был сделан вывод об отсутствии длительного эффекта терапии р-ГР на липидный статус [19]. Имеющиеся в литературе сообщения о состоянии жирового обмена и влиянии терапии р-ГР у детей с соматотропной недостаточностью на показатели липидов немногочисленны и противоречивы [20, 21].

Таблица 2. Содержание липидов в сыворотке крови у больных с соматотропной недостаточностью в общей группе на фоне лечения препаратом Растан®

Показатели липидного спектра	До начала лечения	Через 12 месяцев терапии	p
ОХ, ммоль/л	$5,3 \pm 1,35$	$4,65 \pm 1,45$	$< 0,005$
ЛПНП, ммоль/л	$3,40 \pm 1,23$	$2,8 \pm 1,17$	$< 0,005$
ЛПВП, ммоль/л	$1,29 \pm 0,47$	$1,25 \pm 0,36$	$> 0,05$

Таблица 3. Содержание липидов в сыворотке крови у больных с изолированным дефицитом гормона роста и гипопитуитаризмом (через 12 месяцев)

Показатели липидного спектра	Изолированная соматотропная недостаточность (n = 19)	Гипопитуитаризм (n = 13)	p
ОХ, ммоль/л	$4,3 \pm 1,23$	$4,9 \pm 1,5$	$< 0,05$
ЛПНП, ммоль/л	$2,4 \pm 1,38$	$2,98 \pm 0,9$	$< 0,05$
ЛПВП, ммоль/л	$1,23 \pm 0,41$	$1,26 \pm 0,7$	$> 0,05$

Таблица 4. Содержание липидов в сыворотке крови у больных с соматотропной недостаточностью и исходной гиперхолестеринемией (n = 17)

Показатели липидного спектра	До начала лечения	Через 12 месяцев терапии	p
ОХ, ммоль/л	$5,86 \pm 1,52$	$5,10 \pm 1,23$	$< 0,005$
ЛПНП, ммоль/л	$3,83 \pm 1,44$	$2,65 \pm 0,92$	$< 0,005$
ЛПВП, ммоль/л	$1,24 \pm 0,34$	$1,34 \pm 0,42$	$> 0,05$

• РОССИЙСКАЯ НАУКА •

• ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ •

• МЕЖДУНАРОДНЫЙ СТАНДАРТ КАЧЕСТВА •

соматропин Растан®

**ПЕРВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ
ПРЕПАРАТ ГОРМОНА РОСТА**



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

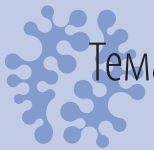
ЗАДЕРЖКА РОСТА У ДЕТЕЙ: • Дефицит гормона роста (25-35 мкг/кг/сут)
• Синдром Шерешевского-Тернера (50 мкг/кг/сут)

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (50 мкг/кг/сут)

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ДЕФИЦИТА ГОРМОНА РОСТА У ВЗРОСЛЫХ

ОАО «ФАРМСТАНДАРТ-УФАВИТА», Т./ф.: (495) 970 00 30/32 www.pharmstd.ru

РУ ЛС-001603 от 26.05.2006
РУ ЛСР-006157/09 от 29.07.2009
РУ ЛСР-006944/10 от 21.07.2010



Терапия отечественным р-ГР Растан® оказывает положительное влияние на липидный спектр крови у детей с соматотропной недостаточностью. В ходе лечения отмечено достоверное снижение уровня ОХ и ЛПНП крови как во всей когорте исследуемых детей, так и у пациентов с исходной гиперхолестеринемией.

В работе G.B. Schaefer и соавт. (1994) гиперлипидемия выявлена у 28% детей с недавно диагностированным дефицитом ГР ($n = 20$), при этом средние значения ОХ и ТГ значительно превышали норму [12]. По данным другого исследования, достоверное повышение уровня ОХ и/или ТГ крови наблюдалось у 46% обследованных детей с соматотропной недостаточностью [13]. В нашем исследовании нарушения липидного спектра крови выявлены у 53% детей с соматотропной недостаточностью, причем в группе с гиперхолестеринемией преобладали дети с гипопитуитаризмом (12 из 17 детей).

О благоприятном влиянии р-ГР на уровень липидов сыворотки крови у детей с соматотропной недостаточностью сообщается в ряде зарубежных исследований. Так, S. de Muinck Keizer-Schrama и соавт. (1994) описывают снижение уровня ОХ [20], Н. Kohn и соавт. (1995) указывают на увеличение содержания ЛПВП [21]. Н.D. White и соавт. (1983) продемонстрировали снижение уровней ОХ и ЛПНП у 8 детей допубертатного возраста с соматотропной недостаточностью на фоне лечения р-ГР (в то время как концентрация ТГ повысилась) [22]. Положительное влияние трехлетней заместительной терапии р-ГР на уровень липидов, а также снижение атерогенного индекса на фоне терапии у 40 детей с соматотропной недостаточностью было показано в работе А.М. Boot и

соавт. (1997) [23]. Аналогичные результаты были получены Н. Kohn и соавт. (1995) при лечении р-ГР в течение 9 месяцев мальчиков препубертатного возраста с соматотропной недостаточностью [21].

В одной из последних опубликованных работ проанализировано влияние терапии р-ГР на уровень липидов крови у относительно большой когорты детей ($n = 62$) с соматотропной недостаточностью. Отмечено, что уровни ОХ и ЛПНП, а также соотношение ОХ/ЛПВП значительно снизились через 3 года терапии по сравнению с исходными значениями, а содержание ЛПВП повысилось. При этом у пациентов, которые в последние 6 месяцев не получали терапию р-ГР, наблюдались отрицательные изменения липидного профиля (повышение уровней ОХ и ЛПНП) [24].

Результаты нескольких последних исследований, проведенных на большой когорте пациентов, показали, что через 2 года после завершения роста-стимулирующей терапии р-ГР отмечается повышение уровней ОХ и ЛПНП, при этом у пациентов с множественным дефицитом ГР уровень ЛПНП был выше, чем у пациентов с изолированной соматотропной недостаточностью [25]. В то же время Н.М. Hassan и соавт. (1996) показали снижение индекса атерогенности при обследовании 27 детей с недостаточностью ГР, находящихся на терапии р-ГР в течение 12 месяцев, хотя статистически значимых изменений в содержании ОХ и ЛПНП выявлено не было [26]. Схожие результаты – отсутствие изменений уровня ОХ и ЛПВП в первые 6–12 месяцев лечения р-ГР – получены в исследовании G.B. Schaefer и соавт. [27]. Эти работы продемонстрировали нормализацию липидного профиля на фоне постоянной терапии р-ГР и ухудшение метаболических показателей после ее прекращения.

В клинике ФГБУ ЭНЦ МЗиСР ранее проводилось исследование показателей липидного спектра крови у детей с соматотропной недостаточностью на фоне лечения

р-ГР зарубежных производителей. Содержание общего холестерина в сыворотке крови снизилось на 16%, 16,1%, 23,6% и 24,5% от исходного через 6, 12, 18 и 24 месяца лечения р-ГР, а содержание ЛПНП – на 18%, 28%, 35% и 33% соответственно. При дальнейшем длительном лечении р-ГР указанные показатели оставались стабильно нормальными [14].

Результаты проведенного нами исследования по эффективности коррекции дислипидемии у детей с соматотропной недостаточностью на фоне лечения отечественным препаратом р-ГР Растан® согласуются с данными большинства зарубежных исследований и результатами проведенных ранее российских исследований с р-ГР зарубежных производителей. Так, показано, что терапия отечественным р-ГР Растан® оказывает положительное влияние на липидный спектр крови у детей с соматотропной недостаточностью. В ходе лечения отмечено достоверное снижение уровней ОХ и ЛПНП крови как во всей когорте исследуемых детей, так и у пациентов с исходной гиперхолестеринемией. Зарегистрировано сопоставимое с результатами большинства других исследований отсутствие достоверных изменений уровня ЛПВП крови. При этом на основании проведенного исследования показано, что состояние множественного дефицита гормонов аденогипофиза являетсяотягощающим фактором в нарушении липидного профиля детей с соматотропной недостаточностью (более значительные исходные значения уровней ОХ и ЛПНП крови).

Выводы

1. Среди детей с соматотропной недостаточностью гиперхолестеринемия выявлена у 53% пациентов.
2. Более значимое повышение ОХ и ЛПНП отмечалось у пациентов с гипопитуитаризмом.
3. Заместительная терапия р-ГР Растан® у детей с соматотропной недостаточностью приводит к снижению уровней ОХ и ЛПНП, не оказывая значимого влияния на уровень ЛПВП и ТГ крови. ●