

## СОМАТОТРОПНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ПРИМЕНЕНИЕ ГОРМОНА РОСТА В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

К. А. Попугаев, И. А. Савин

## DEFICIENCY OF GROWTH HORMONE AND ITS USE IN INTENSIVE THERAPY. REVIEW OF LITERATURE

К. А. Popugayev, I. A. Savin

НИИ нейрохирургии им Н. Н. Бурденко, г. Москва

Представлен обзор литературы, отражающий развитие соматотропной недостаточности у больных в критическом состоянии. Показано, что у больных общехирургического или соматического профиля в течение первых нескольких суток – во время острой фазы критического состояния – уровень гормона роста (ГР) возрастает, а уровень инсулинподобного ростового фактора-I (IGF-I) снижается. Если критическое состояние продолжается более недели, то оно переходит в хроническую фазу, при которой ГР снижается, а IGF-I остаётся низким. Это расценивается как развитие соматотропной недостаточности (СТН). Для пациентов с различными вариантами повреждения головного мозга в острой фазе критического состояния высоко вероятно развитие СТН с отсутствием адекватного ответа соматотропной оси в виде увеличения уровня ГР. СТН служит основанием для заместительной терапии рекомбинантным ГР. Рассмотрены варианты его использования.

*Ключевые слова:* гормон роста, инсулинподобный ростовой фактор-I (IGF-I), соматотропная недостаточность, инсулиновый тест, критическое состояние.

The paper presents a literature review that reflects the development of growth hormone (GH) deficiency (GHD) in critically ill patients. It is shown that the level of GH increases and that of insulin-like growth factor-I (IGF-I) decreases in general surgical or somatic patients in the acute phase of critical illness during the first several days. If critical illness lasts longer than a week, it progresses to the chronic phase in which GH decreases and IGF-I remains low. This is considered as evolving growth hormone deficiency. Patients with different types of brain lesion in the acute phase of critical illness are very likely to develop GHD without an adequate response of the somatotrophic axis as elevated GH levels. GHD serves as the basis for recombinant GH replacement therapy. The types of its use are considered.

*Key words:* growth hormone, insulin-like growth factor-I (IGF-I), growth hormone deficiency, insulin test, critical illness.

В клинической практике для заместительной терапии используется рекомбинантный гормон роста (ГР), который был синтезирован в 1985 г. Целесообразность его применения у пациентов в критическом состоянии является противоречивой. Однако в последние годы интерес к терапии ГР возобновился, и в ряде исследований были получены обнадеживающие результаты. Данный обзор литературы посвящён строению и функционированию соматотропной оси, методам диагностики соматотропной недостаточности и принципам терапии ГР пациентов в критическом состоянии.

**Соматотропная ось** ГР синтезируется, накапливается и секретируется соматотропными клетками передней доли гипофиза в ответ на выброс соматотропин-релизинг-гормона (соматокринин, соматолиберин). Секреция ГР прекращается при воздействии на соматотропные клетки соматотропин-ингибитор-гормона (соматостатин). Соматокринин и соматостатин синтезируются в пара-

вентрикулярных ядрах гипоталамуса и доставляются к соматотропным клеткам аденогипофиза по портальной венозной системе. Соматотропные клетки располагаются в латеральных участках передней доли гипофиза [9]. Физиологическими стимулами секреции ГР являются стресс, глубокий сон, гипогликемия, активная физическая нагрузка и повышение в плазме уровней аргинина, инсулина и половых гормонов, а также цитокинов [2, 19, 21, 45]. Кроме этого, уровень ГР повышается под воздействием некоторых лекарственных препаратов, например леводопы и клофелина [36]. Секреция ГР существенно уменьшается или прекращается при гипергликемии, ожирении, увеличении уровня глюкокортикостероидных гормонов [25]. При критических состояниях ответ соматотропных клеток гипофиза на физиологические стимулы может отсутствовать [51]. Секреция ГР происходит периодически, что обуславливает существенное колебание уровня

ГР в плазме [41]. В течение суток обычно бывает около 5 пиков с повышением уровня ГР до от 5 до 45 нг/мл [47]. Наиболее значимое увеличение ГР наблюдается спустя час после засыпания. В остальное время концентрация ГР снижается ниже 5 нг/мл. С возрастом секреция ГР уменьшается. Так, если у подростков суточная секреция ГР составляет около 700 нг, то у взрослых она снижается примерно в два раза, составляя приблизительно 400 нг [20].

Основной физиологический эффект ГР заключается в обеспечении нормального пропорционального роста. При дефиците ГР в детском возрасте развивается нанизм, при его избытке в препубертатном периоде – гигантизм, а в постпубертатном – акромегалия, которая характеризуется увеличением костей лица и конечностей, сердца, печени и почек, мышечной слабостью, повышением массы тела, развитием кардиомиопатии, сахарного диабета и новообразований различной локализации [39]. При акромегалии смертность в 2–4 раза выше, чем в общей популяции [39].

В результате регуляции ГР метаболизма увеличивается синтез белка, азотистый баланс становится положительным, происходит липолиз, уменьшается захват глюкозы в печени, увеличивается резистентность к инсулину, происходит задержка ионов кальция [32]. В результате увеличивается мышечная масса и возрастает ее сила, улучшается липидный обмен, создаются условия для оптимального функционирования сердечно-сосудистой системы, повышается ресурс иммунной системы, нормализуется психоэмоциональный фон, возрастает плотность костей [8, 38, 40, 43]. Считается, что эти эффекты опосредованы IGF-I (соматомедин), который синтезируется в периферических тканях, преимущественно в печени, под влиянием ГР. Структурно и физиологически IGF-I напоминает инсулин, поэтому его и назвали «инсулиноподобным ростовым фактором». ГР является короткоживущим соединением в отличие от IGF-I [45], что частично объясняет физиологически более важную роль IGF-I. Однако нельзя исключать и вероятность прямых эффектов ГР на метаболические процессы [10]. Более того, наличием самостоятельных эффектов ГР и IGF-I, вероятно, можно частично объяснить разнонаправленное – проинсулиновое и антиинсулиновое – действие ГР [32]. Схематично взаимодействие ГР, IGF-I и инсулина выглядит следующим образом: уровень IGF-I увеличивается под влиянием как ГР, так и инсулина, а увеличение уровня IGF-I приводит к уменьшению уровней и ГР, и инсулина [10]. Вместе с этим ГР вызывает резистентность к инсулину и, следовательно, гипергликемию [10, 62].

Вместе с IGF-I выделяют IGF-II и IGF-III. Структурно и функционально они похожи, но есть

ряд отличий. Например, на уровень IGF-II не оказывает влияния ГР. ГР и инсулиноподобные ростовые факторы находятся в связанном с белками состоянии, поэтому выделяют белок, связывающий ГР (GHBP) и белки, связывающие инсулиноподобные ростовые факторы (IGFBP-I, II, III, IV, V, VI). Считается, что IGF-I связан в плазме с IGFBP-III. IGFBP способны регулировать биологическую активность IGF-I в зависимости от метаболических условий, ингибируя или усиливая его эффекты [46]. Возможно, что именно IGFBP обеспечивают связь между инсулином и IGF-I, поскольку инсулин подавляет синтез некоторых IGFBP в печени [46]. Ещё более усложняется ситуация, когда изменяется экспрессия рецепторов к ГР и IGF-I в периферических тканях.

**Соматотропная ось при критическом состоянии.** Автором теории разделения критического состояния на острое и хроническое с точки зрения нейроэндокринного ответа является Greet Van den Berghe [58]. Критическое состояние – это состояние, при котором требуется замещение средствами и методами интенсивной терапии повреждённых функций жизненно важных органов и систем. Без этого выживание пациента невозможно. Критическое состояние, которое может быть вызвано травмой, агрессивной хирургией или декомпенсированной соматической патологией, является выраженным стрессом. Если восстановления витальных функций не происходит в течение первых нескольких дней, то критическое состояние переходит из острого в хроническое [58]. Уже с первых часов острой фазы критического состояния уровень ГР значительно возрастает. Сохраняется периодичность его секреции, но возрастает частота пиков. Уровни IGF-I и IGFBP-III снижены. Причины, по которым происходят эти изменения, остаются невыясненными. По одной гипотезе, это происходит вследствие формирования резистентности периферических тканей к ГР [4, 44]. Возможно, это адаптивный механизм для уменьшения метаболических потребностей клеток во время стресса. По другой – цитокины (TNF- $\alpha$ , интерлейкин-1,6) угнетают экспрессию рецепторов ГР в тканях, что приводит к уменьшению синтеза IGF-I и, по принципу обратной связи, – к значительному повышению синтеза ГР. За счёт прямого воздействия ГР развиваются липолиз, резистентность к инсулину и стимуляция иммунного ответа. При этом отсутствуют не прямые эффекты ГР, опосредуемые IGF-I [6, 52]. Следует отметить, что при неадекватно высоком уровне ГР в острой фазе критического состояния, когда он превышает 9 нг/мл, исходы ухудшаются [49].

Если критическое состояние продолжается более недели, то формируется хроническая фаза критического состояния. Нейроэндокринологически она характеризуется, в частности, снижением уровня ГР.

Пульсативный характер изменения уровня ГР сохраняется, но пики существенно уплощаются или исчезают вовсе [55]. Средние значения ГР составляют около 1 нг/мл, а пики не превышают 2 нг/мл. Уровни IGF-I и IGFBP-III остаются низкими [56, 57]. Эти изменения вместе с характерным для критического состояния катаболизмом однозначно свидетельствуют о наличии соматотропной недостаточности. Угнетение секреции ГР более отчетливо у мужчин [54]. Возможно, именно этим обусловлены худшие исходы хронического критического состояния у мужчин [30].

**Диагностика соматотропной недостаточности** у взрослых пациентов затруднена. Клиническими проявлениями СТН являются: сухая, тонкая кожа с уменьшением потоотделения, ожирение по центральному типу, снижение мышечной массы, силы и физической выносливости, депрессия, тревога [24]. Для формирования этих изменений необходимо время, что делает их использование в качестве диагностических критериев в практике интенсивной терапии невозможным. Поэтому для диагностики СТН в критических состояниях на первый план выходят лабораторные критерии. Разовое измерение ГР неинформативно, поскольку его секреция носит пульсативный характер, и он является короткоживущим соединением [32]. Измерение IGF-I имеет определённую диагностическую ценность. Другими словами, если IGF-I снижен, то у пациента вероятно СТН, однако, нормальный уровень IGF-I не исключает ее наличия [17]. Для диагностики СТН у этих пациентов необходимо проводить провокационные тесты [24]. Ситуация с диагностикой СТН ещё более усложняется при развитии критического состояния, когда в остром периоде должен существенно увеличиваться уровень ГР и снижаться уровень IGF-I. У этих пациентов без провокационных тестов диагностировать СТН невозможно.

Золотым стандартом среди всех провокационных тестов является инсулиновый тест (ИТ), который заключается в достижении гипогликемии (уровня глюкозы менее 2,2 ммоль/л) при помощи внутривенного введения инсулина в дозе 0,1 Ед/кг [24, 34]. Физиологическим обоснованием высокой чувствительности и специфичности инсулинового теста для диагностики СТН является то, что гипогликемия является одним из наиболее мощных стимулов, обуславливающих немедленный выброс ГР соматотропными клетками аденогипофиза. У пациентов без СТН уровень ГР увеличивается выше 5 нг/мл, при СТН ГР остается ниже 3 нг/мл при достижении гипогликемии. Уровень ГР 3–5 нг/мл характерен для пациентов с относительной СТН [24, 34]. Динамика IGF-I во время инсулинового теста диагностически менее информативна и более сложна для интерпретации [24, 34]. Несмотря на кажущуюся агрессивность

теста, он безопасен и является методом выбора в диагностике СТН [24]. Противопоказаниями для инсулинового теста являются эпилепсия и наличие коронарной ишемии. Если у пациентов есть противопоказания для инсулинового теста, то показано проведение провокационных тестов с использованием комбинации соматолиберина и аргинина или соматолиберина и соматотропин-релизинг-пептида-1/соматотропин-релизинг-пептида-6 [12, 37, 42].

Другая ситуация складывается у больных с пангипопитуитаризмом (ПГП). ПГП – это недостаточность передней доли гипофиза [29]. При этом у пациента выявляют соматотропную недостаточность, вторичную надпочечниковую, тиреоидную, гонадотропную недостаточность. Для диагностики ПГП достаточно наличия недостаточности двух гормональных осей или более [24, 29]. ПНГ часто развивается у нейрохирургических больных. Причём не только у пациентов, у которых вероятность ПГП очевидна, – больные с опухольми хиазмально-селлярной локализации, но и у нейрохирургических больных других групп – пострадавших с тяжёлой черепно-мозговой травмой, больных с субарахноидальным кровоизлиянием из артериальных аневризм и т. д. Так, ПГП выявляется у 30–60% пациентов с опухолями ХСО [40], у 22,8–28,9% пациентов с ЧМТ и у 37,4–56,8% пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием [30, 48]. Следует отметить, что СТН вместе с гонадотропной недостаточностью встречаются наиболее часто при развитии ПГП у нейрохирургических пациентов [45]. Это обусловлено тем, что соматотропные и гонадотропные клетки располагаются латерально в аденогипофизе, что предрасполагает к их структурному повреждению [1, 17, 35]. Итак, у пациентов с ПГП сниженный IGF-I достоверно свидетельствует о наличии СТН [24], не требуя проведения провокационных тестов. Однако это утверждение справедливо только для стабильных пациентов с ПГП, не находящихся в критическом состоянии. Ситуация изменяется, если у пациента с ПГП развивается критическое состояние. Критическое состояние при отсутствии СТН вызывает увеличение ГР. Этот факт необходимо учитывать при диагностике СТН у пациентов этой категории и принимать во внимание не только IGF-I, но и уровень ГР. Если у пациента с ПГП, находящегося в критическом состоянии, снижены и ГР, и IGF-I, то следует диагностировать СТН, не проводя провокационных тестов. При нормальном или повышенном уровне ГР и/или IGF-I необходимо использование тестов. По данным литературы и нашему мнению, методом выбора является инсулиновый тест. Для нейрохирургических пациентов это особенно актуально. Аргинин, соматолиберин, соматотропин-релизинг-пептид-1 и соматотропин-рели-

зинг-пептид-6 – это факторы, которые воздействуют исключительно на соматотропные клетки аденогипофиза. Если эти клетки хотя бы частично сохранили свою функцию, то ответ в виде увеличения синтеза ГР будет сохранён [7]. Другими словами, эти тесты оценивают функциональное состояние исключительно соматотропных клеток аденогипофиза. У нейрохирургических пациентов, особенно при структурном нарушении гипоталамо-гипофизарных структур, возможно повреждение как аденогипофиза, так и паравентрикулярных ядер гипоталамуса вместе с воротной системой, по которой соматолиберин поступает к соматотропным клеткам. Инсулиновый тест выгодно отличается от других провокационных тестов именно тем, что с его помощью оценивают функциональное состояние всей соматотропной оси в целом, поскольку ответ на гипогликемию инициируется гипоталамусом [24]. При наличии противопоказаний к проведению инсулинового теста следует вынужденно прибегать к альтернативным провокационным тестам.

**Терапия ГР.** ГР в практике интенсивной терапии начали активно использовать после разработки в 1985 г. его рекомбинантной формы [51]. Уже первые работы по применению ГР в критических состояниях показали обнадеживающие результаты. ГР улучшал азотистый баланс у пациентов с тяжёлыми ожогами [22], у пострадавших с травмами и необходимостью парентерального питания [25], у хирургических больных в послеоперационном периоде, у пациентов с сепсисом и в критическом состоянии, вызванном другими причинами [60, 61]. У хирургических пациентов на фоне терапии ГР облегчался перевод на самостоятельное дыхание, становился более эффективным кашлевой толчок [28, 31]. Однако эти работы не смогли показать, что ГР улучшает исходы, снижает летальность, уменьшает время лечения в отделении интенсивной терапии. Поэтому J. Takala et al. в конце 90-х годов запланировали и провели два крупных европейских проспективных мультицентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследования по изучению безопасности и эффективности терапии ГР у взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии более недели [50]. В исследования вошли 532 пациента после кардиологических, абдоминальных операций, пострадавшие с политравмой и больные с респираторным дистресс-синдромом. Пациенты начинали получать ГР на 5-е сутки в дозе  $0,1 \pm 0,02$  мг/кг в сутки, и терапия продолжалась всё время пребывания пациента в отделении интенсивной терапии или в течение 21 дня. У пациентов, получавших ГР, был значительно лучше азотистый баланс, но исходы существенно и достоверно ухудшались по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. В группе с ГР смерт-

ность была достоверно выше (39 против 20%), а время проведения ИВЛ и пребывания в отделении интенсивной терапии – достоверно дольше. После этих исследований ГР в интенсивной терапии стали использовать реже. Однако в дальнейшем были указаны объективные причины, которые привели к полученным результатам, когда стало понятно, что проблема заключалась не в ГР, а в дизайне исследований. Во-первых, J. Takala et al. использовали дозы ГР, которые в разы превышают дозы, использованные в первых исследованиях, где была показана эффективность ГР (0,1 против 0,03–0,06 Ед/кг) [16]. Вопрос выбора адекватной дозы является одним из краеугольных причин эффективности или неудачи терапии ГР. Осознание важности используемой дозы ГР основано, во-первых, на том, что при гиперсекреции ГР у взрослых развивается акромегалия, которая может приводить к летальному исходу, если вовремя не нормализовать уровень ГР [39]. Вероятно, что при высоких дозах экзогенного ГР будут формироваться такие же метаболические изменения, как и при акромегалии. Есть указания, что ГР в дозе 0,075 Ед/кг в сутки и выше у взрослых с СТН, но без критического состояния может приводить к развитию резистентной к инсулинотерапии гипергликемии. Этого не происходит при низких дозах ГР (0,005–0,012 Ед/кг в сутки) [14, 15, 26]. Во-вторых, известен опыт лечения более 2000 пациентов с ППП и СТН, но не имеющих критического состояния [5]. Известно, что длительная терапия ГР в дозе 0,02–0,05 Ед/кг была у них не только безопасна, но и позволяла уменьшить летальность, если ГР применяли в комбинации с другими питуитарными гормонами, по сравнению с пациентами, которые не получали ГР, но которым проводили терапию глюкокортикостероидами, тиреоидными и половыми гормонами [5].

Ещё одной причиной неблагоприятных исходов, полученных в исследовании J. Takala et al., являлось время назначения ГР. В исследованиях J. Takala ГР начинали вводить во время острой фазы системной воспалительной реакции, когда уровень эндогенного ГР высокий, а в ранних работах терапию ГР начинали отсроченно, когда уровень эндогенного ГР снижался [51].

После осознания ошибок, допущенных в дизайне исследований J. Takala et al., стали появляться новые работы, изучающие использование ГР в интенсивной терапии [3, 11, 18, 23, 53]. Эти работы показали, что достижение положительного азотистого баланса у пациента, находящегося в критическом состоянии, возможно только при комбинации терапии ГР и адекватного энтерального и/или парентерального питания. Авторы определили, что достижение адекватного белкового статуса тесно коррелирует, во-первых, с

возможностью иммунной системы обеспечивать сбалансированный ответ на инвазию микроорганизмов, которая не прекращается на протяжении всего периода критического состояния, во-вторых, с успехом перевода пациента на самостоятельное дыхание. Терапия ГР оправдана только в хронической фазе критического состояния, тогда как в острой фазе ГР может оказаться действительно опасной. Последними работами было подтверждено, что ГР вызывает гипергликемию. Однако если удавалось контролировать уровень глюкозы, то результаты лечения не ухудшались.

В последнее время терапия ГР рассматривается в структуре нового перспективного направления интенсивной терапии – метаболической терапии [59]. Эта терапия включает также терапию половыми, тиреоидными, глюкокортикоидными гормонами, инсулином и адекватную нутритивную поддержку. Более того, есть работы, в которых ГР рассматривается в качестве церебропротектора [8].

Режим введения ГР является ещё одним нерешённым вопросом. Физиологически ГР секретируется пульсативно в течение суток, а длительность его действия коротка. Эти факты заставляют усомниться в эффективности однократного в течение суток введения ГР. Однако большой опыт лечения и взрослых, и детей с СТН свидетельствует об обратном – об эффективности такого режима [5, 13, 24], поэтому на сегодня нет оснований предлагать альтернативные режимы введения ГР пациентам, находящимся в критическом состоянии.

Альтернативными направлениями в поисках оптимальной схемы терапии являются комбинация ГР с IGF-I и сочетание соматолиберина с ГР [10, 33]. Зная строение и физиологию соматотропной оси, смысл такого сочетания становится понятным. Однако на сегодня опубликованы результаты ограниченного количества работ, изучающих эффективность и безопасность таких терапевтических схем, несмотря на то, что первые исследования проведены ещё на заре использования ГР в клинической практике. Отчётливых доказательств эффективности этих схем не получено.

Несмотря на относительно большое количество работ, посвящённых применению ГР в комплексе интенсивной терапии у пациентов общесоматического профиля без повреждения центральной нервной системы, обращает на себя внимание, что фактически всегда наличие эндокринной патологии или приём любых гормональных препаратов является критериями исключения из исследования. Никто из авторов не диагностировал наличие СТН у своих пациентов. По нашему

мнению, наличие или отсутствие СТН является ещё одним краеугольным камнем (вместе с адекватностью используемой дозы ГР) успеха или неудачи проводимой терапии ГР.

### Заключение

Таким образом, соматотропная ось представляет собою сложную систему биохимических соединений, обладает отчётливой анаболической направленностью и имеет сложную систему регуляции. В настоящее время наибольшую роль в этой оси отдают соматолиберину, соматостатину, ГР и IGF-I. В ответ на критическое состояние уже в течение первых часов значительно увеличивается уровень ГР и снижается уровень IGF-I. В острой фазе критического состояния, длящегося в течение 5–7 суток, терапия ГР не оправдана, если у пациента исходно нет СТН или если она не развилась остро вследствие повреждений диэнцефальных структур. При СТН терапия ГР оправдана уже в остром периоде. Достоверно СТН у взрослых можно диагностировать только при проведении провокационных проб, «золотым стандартом» из которых является инсулиновый тест. Если пациент имеет пангипопитуитаризм, то при развитии критического состояния у него достоверными критериями СТН могут считаться наличие сниженных значений ГР и IGF-I. При отсутствии исходной СТН начинать терапию ГР в критическом состоянии целесообразно только в хронической фазе критического состояния. Используя ГР, мы вправе рассчитывать на нормализацию белкового обмена, а также на вторичные метаболические изменения, которые происходят вслед за стабилизацией азотистого баланса. Следует помнить о необходимости контроля глюкозы во время терапии ГР. При принятии решения о начале терапии доза ГР должна составлять 0,025–0,05 Ед/кг (подкожно один раз в сутки).

### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко**

125047, г. Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16.

**Попугаев Константин Александрович**

кандидат медицинских наук.

E-mail: Stan.Popugaev@yahoo.com.

**Савин Иван Анатольевич**

доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии.

Тел./факс: 251-63-04; 250-93-51.

E-mail: Savin@nsi.ru.

### Литература

1. Aimaretti G., Ambrosio M. R., Di Somma C. et al. Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage are condi-

tions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after the brain injury // Clin. Endocrinol (Oxf). –

2004. – Vol. 61. – P. 320-326.
2. Alba-Roth J., Muller O. A., Schopohl J., von Werder K. Arginine stimulates growth hormone secretion by suppressing endogenous somatostatin secretion // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1988. – Vol. 67. – P. 1186-1189.
  3. Ashare A., Nymon A. B., Doerschug K. C. et al. Insulin-like growth factor-1 improves survival in sepsis via enhanced hepatic bacterial clearance // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 178. – P. 149-157.
  4. Baxter R. C., Hawker F. H., To C. et al. Thirty day monitoring of insulin-like growth factors and their binding proteins in intensive care unit patients // *Growth Hormone IGF Res.* – 1998. – Vol. 8. – P. 445-463.
  5. Bengtsson B., Koppeschaar H. P. F., Abs R. et al. Growth hormone replacement therapy is not associated with any increase in mortality. Letter to the editor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 84. – P. 4291-4292.
  6. Bentham J., Rodriguez-Arnao J., Ross R. J. Acquired growth hormone resistance in patients with hypercatabolism // *Horm. Res.* – 1993. – Vol. 40. – P. 87-91.
  7. Biller B. M. K., Samuels M. H., Zagar A. et al. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 2067-2079.
  8. Bondanelli M., Ambrosio M. R., Onofri A. et al. Predictive value of circulating insulin-like growth factor I level in ischemic stroke outcome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 3928-3934.
  9. Bondanelli M., De Marinis L., Ambrosio M. R. et al. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury // *J. Neurotrauma.* – 2004. – Vol. 21. – P. 685-696.
  10. Bondy C. A., Underwood L. E., Clemmons D. R. et al. Clinical uses of insulin-like growth factor I // *Ann. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 120, № 7. – P. 593-601.
  11. Carroll P. V., Jackson N. C., Russell-Jones D. L. et al. Combined growth hormone/insulin-like growth factor I in addition to glutamine-supplemented TPN results in net protein anabolism in critical illness // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 286. – P. E151-E157.
  12. Chigo E., Aimaretti G., Gianotti L. et al. New approach to the diagnosis of growth hormone deficiency in adults // *Eur. J. Endocrinol.* – 1996. – Vol. 134. – P. 352-356.
  13. Dattani M. T., Hindmarsh P. C. Growth hormone deficiency in children. In De Groot L.J., Jameson, senior editors *JL. Endocrinology*, 5th ed, Elsevier, Philadelphia, 2006, P. 733-754.
  14. de Boer H., Blok G. J., Popp-Snijders C. et al. Monitoring of growth hormone replacement therapy in adults, based on measurement of serum markers // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – Vol. 81. – P. 1371-1377.
  15. de Boer H., Blok G. J., Voerman B. et al. The optimal growth hormone replacement dose in adults, derived from bioimpedance analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1995. – Vol. 80. – P. 2069-2076.
  16. Demling R. Growth hormone therapy in critically ill patients // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 837-839.
  17. Dimopoulou I., Tsagarakis S., Theodorakopoulou M. et al. Endocrine abnormalities in critical care patients with moderate-to-severe head trauma: incidence, pattern and predisposing factors // *Intens. Care Med.* – 2004. – Vol. 30. – P. 1051-1057.
  18. Duska F., Fric M., Pazout J. et al. Frequent intravenous pulses of growth hormone together with alanylglutamine supplementation in prolonged critical illness after multiple trauma: effects on glucose control, plasma IGF-I and glutamine. *Growth Horm IGF Res.* – 2008. – Vol. 18. – P. 82-87.
  19. Frohman L. A., Downs T. R., Chomczynski P. Regulation of growth hormone secretion // *Front Neuroendocrinol.* – 1992. – Vol. 13. – P. 344-405.
  20. Gardner D. G., Shoback D. *Greenspan's basic and clinical endocrinology* (8th ed). 2007, New York: McGraw-Hill Medical. – P. 193-201.
  21. Goldstein L. B. Neuropharmacology of TBI-induced plasticity // *Brain. Inj.* – 2003. – Vol. 17. – P. 685-694.
  22. Gore D. C., Honeycutt D., Jahoor F. et al. Effect of exogenous growth hormone on whole-body and isolated-limb protein kinetics in burned patients // *Arch. Surg.* – 1991. – Vol. 126. – P. 38-43.
  23. Hammarqvist F., Sandgren A., Andersson K, et al. Growth hormone together with glutamine-containing total parenteral nutrition maintains muscle glutamine levels and results in a less negative nitrogen balance after surgical trauma // *Surgery.* – 2001. – Vol. 129. – P. 576-586.
  24. Ho K. K. Y. Growth hormone deficiency in adults. In De Groot L.J., Jameson, senior editors *JL. Endocrinology*, 5th ed, Elsevier, Philadelphia, 2006. – P. 755-766.
  25. Jaffe C. A., DeMott-Friberg R., Barkan A. L. Endogenous growth hormone (GH)-releasing hormone is required for GH responses to pharmacological stimuli // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 97. – P. 934-940.
  26. Janssen Y. J., Frolich M., Roelfsema F. A low starting dose of genotropin in growth hormone-deficient adults // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82. – P. 129-135.
  27. Jeevanandam M., Ali M. R., Holaday N. J., Petersen S. R. Adjuvant recombinant human growth hormone normalizes plasma amino acids in parenterally fed trauma patients // *J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 1995. – Vol. 19. – P. 137-144.
  28. Jiang Z.-M., He G.-Z., Zhang S.-Y. et al. Low-dose growth hormone and hypocaloric nutrition attenuate the protein-catabolic response after major operation // *Ann. Surg.* – 1989. – Vol. 210. – P. 513-525.
  29. Jostel A., Lissett C. A., Shalet S. M. Hypopituitarism. In De Groot L.J., Jameson, senior editors *JL. Endocrinology*, 5th ed, Elsevier, Philadelphia, 2006. – P. 397-409.
  30. Kleindienst A., Brabant G., Bock C. et al. Neuroendocrine function following traumatic brain injury and subsequent intensive care treatment: a prospective longitudinal evaluation // *J. of Neurotrauma.* – 2009. – Vol. 26, № 9. – P. 1435-1446.
  31. Knox J. B., Wilmore D. W., Demling R. H. et al. Use of growth hormone for postoperative respiratory failure // *Am. J. Surg.* – 1996. – Vol. 171. – P. 576-580.
  32. Kopchick J. J. Growth hormone. In De Groot L.J., Jameson, senior editors *JL. Endocrinology*, 5th ed, Elsevier, Philadelphia, 2006. – P. 601-642.
  33. Korbonits M., Gaylinn B. D., Nass R., Thoner M. O. Growth hormone-releasing hormone, ghrelin, and growth hormone secretagogues. In De Groot L.J., Jameson, senior editors *JL. Endocrinology*, 5th ed, Elsevier, Philadelphia, 2006. – P. 601-641.
  34. Lange M., Svendsen O. L., Skakkebaek N. E. et al. An audit of

- the insulin-tolerance test in 225 patients with pituitary disease // *Eur. J. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 147. – P. 41-47.
35. Lieberman S. A., Oberoi A. L., Gilkison C. R. et al: Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 2752-2756.
  36. Low L. C. Growth hormone-releasing hormone: clinical studies and therapeutic aspects // *Neuroendocrinology.* – 1991. – Vol. 53. Suppl. 1. – P. 37-40
  37. Mahajan T., Lightman S. L. A simple test for growth hormone deficiency in adults // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 1473-1476.
  38. Maison P., Griffin S., Nicoue-Beglah M. et al. Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a metaanalysis of blinded, randomized, placebo-controlled trials // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 2192-2199.
  39. Melmed S. Acromegaly. In De Groot LJ, Jameson, senior editors *JL. Endocrinology*, 5th ed, Elsevier, Philadelphia, 2006. – P. 411-428.
  40. Molitch M. E., Clemmons D. R., Malozowski S. et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an endocrine society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 1621-1634.
  41. Natelson B. H., Holaday J., Meyerhoff J., Stokes P. E. Temporal changes in growth hormone, cortisol, and glucose: relation to light onset and behavior // *Am. J. Physiol.* – 1975. – Vol. 229, № 2. – P. 409-415.
  42. Popovic V., Leal A., Micic D. et al. Combined administration of growth (GH) releasing hormone and GH-releasing peptide-6 as an effective diagnostic test of GH deficiency in adult // *Lancet.* – 2000. – Vol. 356. – P. 1137-1142.
  43. Raben M. S. Preparation of growth hormone from pituitaries of man and monkey // *Science.* – 1957. – Vol. 125. – P. 883-884.
  44. Ross R., Miell J., Freeman E. et al. Critically ill patients have high basal growth hormone levels with attenuated oscillatory activity associated with low levels of insulin-like growth factor-I // *Clin. Endocrinol.* – 1991. – Vol. 35. – P. 47-54.
  45. Rothman M. S., Arciniegas D. B., Filley C. M., Wierman M. E. The Neuroendocrine Effects of Traumatic Brain Injury // *J. Neuropsychiatry and Clin. Neurosciences.* – 2007. – Vol. 19. – P. 363-372.
  46. Sandhu M. S., Heald A. H., Gibson J. M. et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and development of glucose intolerance: a prospective observational study // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 1740-1745.
  47. Schmidt T. J., Litwack G. Biochemistry of hormones. In: Smith TE, editor. Textbook of biochemistry with clinical correlations, 6th ed. Hoboken: Wiley-Liss; 2006. – P. 891-947.
  48. Schneider H. J., Kreitschamann-Andermahr I., Ghigo E. et al. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review // *JAMA.* – 2007. – Vol. 298, № 12. – P. 1429-1438.
  49. Schuetz P., Muller B., Nusbaumer C. et al. Circulating levels of GH predict mortality and complement prognostic scores in critically ill medical patients // *Eur. J. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 160. – P. 157-163.
  50. Takala J., Ruokonen E., Webster N. R. et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 785-792.
  51. Taylor B. E., Buchman T. G. Is there a role for growth hormone therapy in refractory critical illness? // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2008. – Vol. 14. – P. 438-444.
  52. Timmins A. C., Cotterill A. M., Cwyfan Hughes S. C. et al. Critical illness is associated with low circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and -II, alterations in insulin-like growth factor binding proteins, and induction of an insulin-like growth factor binding protein-3 protease // *Crit. Care. Med.* – 1996. – Vol. 24. – P. 1460-1466.
  53. Umpleby A. M., Carroll P. V., Russell-Jones D.L. et al. Glutamine supplementation and GH/IGF-I treatment in critically ill patients: effects on glutamine metabolism and protein balance // *Nutrition.* – 2002. – Vol. 18. – P. 127-129.
  54. Van den Berghe G., Baxter R. C., Weekers F. et al. A paradoxical gender dissociation within the growth hormone/insulin-like growth factor I axis during protracted critical illness // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 183-192.
  55. Van den Berghe G., Baxter R. C., Weekers F. et al. The combined administration of GH-releasing peptide-2 (GHRP-2), TRH and GnRH to men with prolonged critical illness evokes superior endocrine and metabolic effects than treatment with GHRP-2 alone // *Clin. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 56. – P. 655-669.
  56. Van den Berghe G., de Zegher F., Baxter R. C. et al. Neuroendocrinology of prolonged critical illness: Effect of continuous thyrotropin-releasing hormone with growth hormone-secretagogous // *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* – 1998. – Vol. 83. – P. 309-319.
  57. Van den Berghe G., de Zegher F., Veldhuis J. D. et al. The somatotrophic axis in critical illness: Effect of continuous GHRH and GHRP-2 infusion // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82. – P. 590-599.
  58. Van den Berghe G. Endocrine aspects of critical care medicine. In De Groot LJ, Jameson, senior editors *JL. Endocrinology*, 5th ed, Elsevier, Philadelphia, 2006. – P. 2635-2648.
  59. Vincent J. L. Metabolic support in sepsis and multiple organ failure: more questions than answers... // *Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 35 (9 Suppl). – P. S436-S440.
  60. Voerman H. J., Strack van Schijndel R. J. M. et al. Effects of human growth hormone in critically ill nonseptic patients: results from a prospective, randomized, placebo-controlled trial // *Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 23. – P. 665-673.
  61. Voerman H. J., van Schijndel R. J. M., Groeneveld A. B. J. et al. Effects of recombinant human growth hormone in patients with severe sepsis // *Ann. Surg.* – 1992. – Vol. 216. – P. 648-655.
  62. Zhang M. M., Wu X. T., Zhou Y. et al. Short-term application of low-dose growth hormone in surgical patients: effects on nitrogen balance and blood glucose // *World. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13. – P. 452-456.