

«Дефицит гормона роста и неалкогольная жировая болезнь печени. Вопросы взаимосвязи и диагностики. Обзор литературы».

Урманова Ю.М., Худайбергенов Ш.А., Ходжаева Ф.С.

Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт, кафедра эндокринологии, детской эндокринологии, кафедра хирургических болезней

Республика Узбекистан, 100140, г. Ташкент, ул. Богишамол, 223

Аннотация

Актуальность. Роль дефицита гормона роста в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени является актуальной проблемой и в настоящее время находится на стадии исследования. Кроме того, в ближайшие годы мы получим результаты зарубежных трайлов по згт гормоном роста у этой категории больных, что позволит нам по новому увидеть взаимосвязь этих патологий.

Цель исследования – изучить значение дефицита гормона роста в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени по данным обзора литературы.

Материал и методы исследования. Выполнен обзор публикаций по изучаемой проблеме (РКИ, статьи, обзоры) в Pubmed, Elsevier за период с 2007 по 2023 гг.

Результаты. Установлено, что сигнальный активатор транскрипции -5 (STAT5) и янус киназа (JAK2) имеют решающее значение для метаболического гомеостаза печени, предотвращая стеатоз печени посредством регуляции липогенных генов, участвующих в поглощении и синтезе ЖК. Однако STAT5 и JAK2 по-разному участвуют в развитии рака печени, отчасти из-за различий в генерации и клиренсе АФК.

Потеря печеночного STAT5 или JAK2 (с гиперактивированной передачей сигналов ГР или без нее) приводит к повышенному накоплению липидов. Однако дефицит STAT5 ускоряет развитие опухоли, что связано с повышенной активацией STAT3 и окислительным повреждением. Напротив, дефицит JAK2 задерживает образование опухоли.

Выводы. 1. Данные обзора показали, что, по данным исследований, ГР, ИФР-1 и ИФРСБ-3 связаны с фиброзом и стеатозом печени при НАЖБП. Низкий уровень IGF-1 может быть связан с фиброзом, а низкий уровень ГР — со стеатозом печени 2. Вопросы заместительной терапии генноинженерным ГР при его дефиците у пациентов с НАЖБП и циррозом печени находятся в настоящее время на стадии изучения в зарубежных центрах (США, Индия) и требуют дальнейших подтверждений.

Ключевые слова: дефицит ГР, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит

Annotation

Background. The role of growth hormone deficiency in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease is an urgent problem and is currently under research. In addition, in the coming years we will receive the results of foreign trials on HRT in this category of patients, which will allow us to see the relationship of these pathologies in a new way.

The purpose of the study was to study the significance of growth hormone deficiency in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease according to a literature review.

Material and research methods. A review of publications on the problem under study (RCTs, articles, reviews) in Pubmed, Elsevier for the period from 2007 to 2023 was performed.

Results. Signaling activator of transcription -5 (STAT5) and Janus kinase (JAK2) have been found to be critical for liver metabolic homeostasis by preventing hepatic steatosis through the regulation of lipogenic genes involved in FA uptake and synthesis. However, STAT5 and JAK2 are differentially involved in liver cancer development, in part due to differences in ROS generation and clearance.

Loss of hepatic STAT5 or JAK2 (with or without hyperactivated GR signaling) results in increased lipid accumulation. However, STAT5 deficiency accelerates tumor development, which is associated with increased STAT3 activation and oxidative damage. In contrast, JAK2 deficiency delays tumor formation.

Conclusions. 1. The review data showed that GH, IGF-1 and IGFBP-3 were associated with liver fibrosis and steatosis in NAFLD. A low level of IGF-1 may be associated with fibrosis, and a low level of GH with liver steatosis 2. Issues of replacement therapy with genetically engineered GH in case of its deficiency in patients with NAFLD and cirrhosis of the liver are currently under study in foreign centers (USA, India) and require further confirmation.

Key words: GH deficiency, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis



Xulosa

Dolzarbliigi. Alkogolsiz yog'li jigar kasalligi patogenezida o'sish gormoni etishmovchiligining o'rni dolzarb muammo bo'lib, hozirda tadqiqot ostida. Bundan tashqari, kelgusi yillarda biz ushbu toifadagi bemorlarda HRT bo'yicha xorijiy sinovlar natijalarini olamiz, bu bizga ushbu patologiyalarning o'zaro bog'liqligini yangicha ko'rish imkonini beradi.

Tadqiqotning maqsadi adabiyotlarni ko'rib chiqishga ko'ra alkogolsiz yog'li jigar kasalligi patogenezida o'sish gormoni etishmovchiligining ahamiyatini o'rganish edi.

Materiallar va tadqiqot usullari. Pubmed, Elsevier jurnalida 2007 yildan 2023 yilgacha bo'lgan davrda o'rganilayotgan muammo bo'yicha nashrlar (RCTlar, maqolalar, sharhlar) ko'rib chiqildi.

Natijalar. Transkripsiyaning signal faollashtiruvchisi -5 (STAT5) va Yanus kinaz (JAK2) FAni qabul qilish va sintezida ishtirok etadigan lipogen genlarni tartibga solish orqali jigar steatozining oldini olish orqali jigar metabolik gomeostazi uchun juda muhim ekanligi aniqlandi. Biroq, STAT5 va JAK2 qisman ROS hosil bo'lishi va tozalashdagi farqlar tufayli jigar saratoni rivojlanishida farqlanadi.

Jigar STAT5 yoki JAK2 ning yo'qolishi (giperaktivlangan GR signali bilan yoki bo'lmasdan) lipidlar to'planishining kuchayishiga olib keladi. Biroq, STAT5 etishmovchiligi o'simta rivojlanishini tezlashtiradi, bu STAT3 faollashuvining kuchayishi va oksidlovchi shikastlanish bilan bog'liq. Aksincha, JAK2 etishmovchiligi shish paydo bo'lishini kechiktiradi.

Xulosa. 1. Ko'rib chiqish ma'lumotlari shuni ko'rsatdiki, GH, IGF-1 va IGFBP-3 NAFLDda jigar fibrozi va steatoz bilan bog'liq. IGF-1 ning past darajasi fibroz bilan, past darajadagi GH esa jigar steatozi bilan bog'liq bo'lishi mumkin 2. NAFLD va jigar sirrozi bilan og'rigan bemorlarda uning etishmovchiligi bo'lgan genetik muhandislik GH bilan almashtirish terapiyasi masalalari hozirda o'rganilmoqda. xorijiy markazlarda (AQSh, Hindiston) va qo'shimcha tasdiqlashni talab qiladi.

Kalit so'zlar: GH tanqisligi, alkogolsiz yog'li jigar kasalligi, alkogolsiz steatogepatit

Введение. Соматотропный гормон (СТГ) или гормон роста (ГР) играет важную роль не только в обеспечении роста детей, но и во многих важных метаболических процессах у взрослых. Одной из основных метаболических функций гормона роста является его стимулирующее воздействие на печень, вызывающую выработку примерно 80% циркулирующего инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) Дефицит гормона роста у взрослых (ГРД) — это установленная клиническая форма, определяемая как дефект эндогенной секреции гормона роста, который часто связан с центральным ожирением, потерей мышечной массы, снижением костной массы и ухудшением качества жизни. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) являются состояниями, которые часто недооцениваются у взрослых с ДГР. [1]

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), жировая инфильтрация печени при отсутствии употребления алкоголя, является все более распространенным осложнением ожирения, распространенность которого, по оценкам, составляет около 30% людей в Соединенных Штатах. У части из них развивается прогрессирующее заболевание в форме неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), которое может прогрессировать до цирроза и печеночной недостаточности. Ожидалось, что к 2020 году НАЖБП станет наиболее частым показанием для трансплантации печени. Исследователи выразили предположение, что заместительная терапия гормоном роста (ГН) уменьшит внутripеченочное накопление липидов, что определяется

количественно с помощью ¹H-магнитно-резонансной спектроскопии (¹H-MRS). [2]
 На рис. 1 даны стадии НАЖБП.

Спектр неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП)

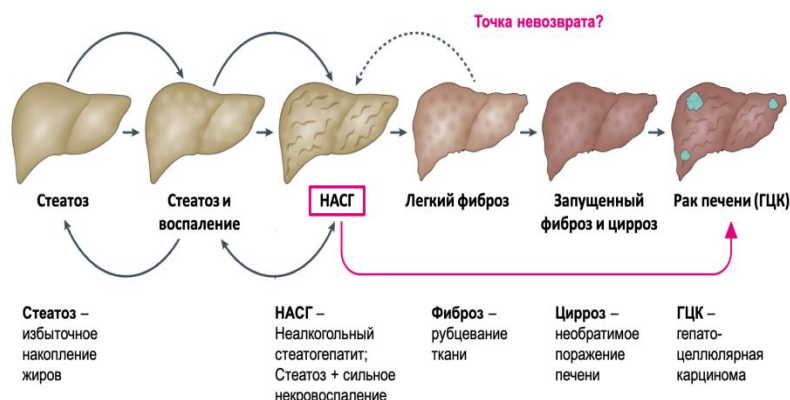


Рис. 1. Стадии НАЖБП

Некоторые исследования показали, что уровни ГР и ИФР-1 снижаются у пациентов с НАЖБП. Кроме того, сообщалось, что у некоторых взрослых и детей он может прогрессировать до терминальной стадии цирроза печени [3] .

Благодаря своим основным механизмам действия ГР и ИФР-1 могут действовать на гепатоциты, макрофаги и звездчатые клетки печени, замедляя прогрессирование стеатоза и фиброза. Таким образом, многие исследователи признали НАЖБП/НАСГ важным осложнением ДГР у взрослых и детей. Таким образом, тщательная оценка НАЖБП/НАСГ у взрослых с гормоном роста человека и рассмотрение возможности заместительной терапии гормоном роста имеют решающее значение у этих пациентов, наряду с лечением других метаболических факторов риска, таких как ожирение и дислипидемия . Поэтому данная статья будет сосредоточена в основном на недавних сообщениях о роли ГР и ИФР-1 в печени и их клиническом значении в регуляции функции печени [4] .

Цель исследования – изучить значение дефицита гормона роста в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени по данным обзора литературы.

Распространенность НАЖБП. Распространенность НАЖБП и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у пациентов с ДГР в настоящее время неизвестна. Во многих базах данных был проведен поиск экспериментов, связанных с НАЖБП (или НАСГ) и гормоном роста человека. Скрининг, оценка качества и извлечение данных проводились двумя авторами независимо. В анализе использовались модели случайных или фиксированных эффектов, включая распространенность НАЖБП, распространенность НАСГ, отношение шансов (*ОШ*) и 95% доверительный интервал (*ДИ*). Авторы включили 10 исследований с общим количеством участников 782 человека. Результаты показали, что распространенность НАЖБП у пациентов с ДГР составила 51% (95% *ДИ* : 39–63). Риск НАЖБП у пациентов с ДГР

был значительно выше, чем у пациентов контрольной группы (соответствующих по возрасту, полу или индексу массы тела, без ДГР) (объединенное $OШ = 4,27$, 95% $ДИ : 1,33-13,68\%$, $p = 0,015$). Распространенность НАСГ у пациентов с дефицитом ГР составила 18% (95% $ДИ : 5-31$). Распространенность НАЖБП у пациентов с ДГР значительно выше, чем в общей популяции, особенно НАСГ. Существует необходимость разработки целевых стратегий раннего выявления, профилактики или контроля НАЖБП/НАСГ у пациентов с дефицитом гормона роста [5] .

Клиническая картина ДГР. ДГР у взрослых является установленным клиническим заболеванием, определяемым дефектом секреции гормона роста у взрослых, связанным с центральным ожирением, потерей мышечной массы, снижением костной массы, увеличением распространенности НАЖБП [6] и ухудшением качества жизни [7], [8]. Увеличивается жировая масса, а также уровень холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и аполипопротеина В, а безжировая масса тела снижается. Это также связано с непереносимостью глюкозы, которая, вероятно, усугубляется центральным ожирением, которое очень напоминает метаболический синдром.

ДГР у взрослых может быть вызван структурными нарушениями, такими как внутриселлярное образование, воспаление, аутоиммунитет или локальный сосудистый компромисс в результате хирургического вмешательства, лучевой терапии или травмы головы, Лица, перенесшие детский рак, также подвергаются риску, особенно если они прошли лучевую терапию.

Гормон роста обладает анаболическим и липолитическим действием. Эти эффекты реализуются благодаря ИФР-1, основным местом образования которого является печень. После наступления 30-летнего возраста секреция гормона роста постепенно уменьшается, примерно на 1% в год. Увеличение содержания жира в организме, наряду с увеличением концентрации свободных жирных кислот в крови, ведут к дополнительному уменьшению синтеза гормона роста и содержания ИФР-1 в плазме крови, что, в свою очередь, сопровождается уменьшением массы и силы скелетных мышц, уменьшением синтеза белка и способствует гибели клеток[9].

Основным медиатором анаболических и митогенных эффектов гормона роста в периферических тканях служит ИФР-1. Он обладает пара- и аутокринным действием и стимулирует пролиферацию и регенерацию клеток, а также угнетает процесс апоптоза. Более 90% циркулирующего в системном кровотоке ИФР-1 образуется в печени; его продукция регулируется гормоном роста по принципу положительной обратной связи. В свою очередь, ИФР-1 влияет на синтез гормона роста по механизму отрицательной обратной связи [10].

ИФР-1 обладает мощным антифибротическим действием, которое реализуется через систему гормон роста/ИФР-1 напрямую и опосредованно за счет регуляции гепатопротективных и профиброгенных факторов. В исследованиях на животных



моделях было показано, что при повышении уровня ИФР-1 выраженность повреждения печени под действием ишемии/реперфузии может уменьшаться [10].

Симптомы ДГР у взрослых обычно неспецифичны, и заместительная терапия гормоном роста одобрена только для пациентов с истинным ДГР; поэтому необходима точная диагностика. Хотя уровень IGF-1 в сыворотке является полезным маркером секреции эндогенного гормона роста, а снижение уровня IGF-1 с поправкой на возраст и пол позволяет предположить GHD, для диагностики необходим тест на провокацию гормона роста [11]. Важно отметить, что дети и подростки, страдающие ожирением и НАЖБП, также могут иметь низкие уровни ГР и ИФР-1 со сниженной реакцией на провокационный тест на ГР;

Патофизиология НАЖБП. НАЖБП определяется наличием стеатоза более чем в 5% гепатоцитов в сочетании с метаболическими факторами риска, такими как ожирение и сахарный диабет 2 типа, а также отсутствием чрезмерного употребления алкоголя (≥ 30 г в день для мужчин и ≥ 20 г в день) или другие хронические заболевания печени [12]. Гистологически НАЖБП демонстрирует спектр, который включает стеатоз с легким воспалением или без него (неалкогольная жировая печень, НАЖБП) и некрвоспалительный подтип (НАСГ), который дополнительно

В 2021 г была опубликована статья российских авторов о случае Гепатопульмонального синдрома — редкая манифестация цирроза печени у пациентки 15 лет с диэнцефальным ожирением после удаления краниофарингиомы [13]. В 2008 г в 15 лет была оперирована в НИИ Бурденко Н. До операции выявлен пангипопитуитаризм (СТГ, ЛГ, ФСГ, ТТГ, АКТГ). В 2010 г был рецидив КФ и получала лучевую терапию (гамма нож + эффект). С 2012 г ИМТ стал 31.6 кг/м², акроцианоз, СН. В 2013 выявлена гепатоспленомегалия. У пациентки на фоне диэнцефального ожирения развилась НАЖБП. НАЖБП — часто встречающееся осложнение гипоталамического ожирения у взрослых пациентов с КФ, поражающей гипоталамическую область, ее частота составляет около 50%. Пациентка продолжала получать заместительную и симптоматическую терапию, с осени 2016 г. ее состояние стало быстро ухудшаться, развилась полиорганная недостаточность, и в феврале 2017 г. в возрасте 22 лет она скончалась. При этом в течение 7 лет после окончания комбинированного лечения (удаление опухоли и радиохирurgia) рецидива КФ выявлено не было. Таким образом, причиной смерти стала не прогрессия опухоли, а цирроз печени, развившийся на фоне серьезных метаболических явлений в результате травмы гипоталамуса. Авторы выразили мнение, что заместительная терапия дефицита ГР, возможно, снижает риск развития НАЖБП у пациентов с диэнцефальным ожирением, получающих лечение опухолей мозга. [13].

В когортных исследованиях было показано, что смертность больных с КФ значительно выше, чем в популяции, — относительный риск составляет от 2,88 до 9,28 [14]. При этом риск сердечно-сосудистой смерти



повышается в 3–19 раз, женщины имеют более высокий риск, чем мужчины [15]. Диэнцефальное ожирение является серьезным фактором риска сердечно-сосудистой смерти, так, в частности, у пациентов с КФ чаще, чем в популяции, встречается обструктивное апноэ [16]. Помимо ожирения, гипопитуитаризм также может быть причиной повышения сердечно-сосудистой смертности — это некомпенсированный дефицит ГР, терапия препаратами гидрокортизона в высоких дозах (в среднем 15–30 мг в сутки в исторических когортах), а также неадекватная терапия половыми гормонами у женщин (с применением контрацептивных препаратов или отсутствие терапии

Выраженность диэнцефальных нарушений зависит от степени травмы гипоталамуса. Благодаря работе J. De Vile и соавт. к мировому медицинскому сообществу постепенно стало приходить понимание, что поражение диэнцефальной области приводит к необратимым последствиям и в отличие от дефицита гормонов гипофиза не корригируется медикаментозно. Было предложено учитывать факторы риска травмы гипоталамуса, наиболее важным из которых является оценка предоперационных МРТ. Дальнейшие исследования продемонстрировали, что степень поражения гипоталамуса по данным МРТ у больных с КФ напрямую коррелирует не только с риском развития ожирения, но и с тяжестью послеоперационного периода, развитием психоэмоциональных и когнитивных нарушений [17]. Шкала оценки инвазии опухолью гипоталамуса по МРТ была разработана другими нейрохирургами [18], было выделено три степени вовлечения гипоталамуса в опухоль до операции. При наличии инвазии до операции рекомендовано намеренно нерадикально удалять опухоль, чтобы избежать тяжелой инвалидизации пациентов. Авторы выразили мнение, что заместительная терапия дефицита ГР, возможно, снижает риск развития НАЖБП у пациентов с диэнцефальным ожирением, получающих лечение опухолей мозга.

Еще в 2007 г авторы из Японии исследовали роль ГР, ИФР-1 и ИФР-3 в развитии НАЖБП на основании клинических, лабораторных и гистологических данных печени.

Всего 55 последовательных пациентов (20 мужчин и 35 женщин) с НАЖБП. Полученные результаты. Уровни аспаратаминотрансферазы (АСТ), АСТ/АЛТ, количества тромбоцитов и ИФР-1 были значимо связаны с различиями в фиброзе, поскольку эти переменные различались между стадией 0–1 и стадией 2–3 НАЖБП. При многомерном анализе количество тромбоцитов ($P = 0,0223$, относительный риск (ОР) 5,899; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,288–27,017) и IGF-1 ($P = 0,0363$, ОР 4,568; 95% ДИ 1,101). –18,945) показали значительную связь с НАЖБП 2–3 стадии. Кроме того, уровни гиалуриновой кислоты имели отрицательную связь с IGF-1 и соотношением IGF-1/IGFBP-3. Связи фиброза с уровнем гормона роста не было, но снижение уровня гормона роста ($P = 0,0414$, ОР, 0,199; 95% ДИ, 0,042–0,989) было достоверно связано со стеатозом 2–3



стадии. Низкие соотношения GH/IGF-1 и GH/IGFBP-3 были обнаружены при выраженном стеатозе. Авторы пришли к выводу, что ГР, ИФР-1 и ИФРСБ-3 связаны с фиброзом и стеатозом печени при НАЖБП. Низкий уровень IGF-1 может быть связан с фиброзом, а низкий уровень GH — со стеатозом печени [19].

Передача сигналов янус-киназы JAK2- и сигнального трансдусера активации транскрипции STAT5, индуцированная действием ГР. Передача сигналов GH осуществляется через рецептор GH (GHR). GHR представляет собой гомодимерный цитокининый рецептор (похожий на рецепторы пролактина, эритропоэтина и тромбопоэтина). Связывание GH с GHR вызывает структурные изменения в трансмембранном домене GHR, что приводит к перемещению внутриклеточных доменов, что обеспечивает трансфосфорилирование двух рецептор-ассоциированных киназ JAK2. Активированный JAK2 фосфорилирует внутриклеточный домен GHR, а затем тирозин фосфорилирует рекрутированные факторы транскрипции STAT5A и STAT5B (вместе называемые STAT5). Активированный STAT5 образует параллельные гомо- или гетеродимеры и транслоцируется в ядро, где связывается со специфическими ответными элементами инвертированной повторной ДНК, обычно с консенсусной последовательностью TTCN₃ GAA. Связывание ДНК STAT5 вместе с рекрутированием кофакторов или связыванием синергически действующих факторов транскрипции инициирует транскрипцию целевого гена. Хотя STAT1 и STAT3 могут активироваться GH, STAT5 считается основным медиатором передачи сигналов GH (рис. 2).

Хотя корреляции между стеатозом и изменениями действия гормона роста известны, механизм передачи сигналов GH-STAT5 в метаболизме печени пациентов все еще не полностью понятен. Несколько исследований и эти данные подтвердили, что потеря передачи сигналов GH-JAK2-STAT5 в печени приводит к стеатозу печени. Передача сигналов GH-JAK2-STAT5 в печени играет центральную роль в прогрессировании жировой болезни печени и имеет отношение к развитию рака печени. Нарушение этого сигнального пути путем условного удаления *Stat5* или *Jak2* приводит к изменениям в липидном обмене всего организма, что приводит к заметному накоплению липидов в гепатоцитах, что сопровождается усилением периферического липолиза и усилением липидного анаболизма в печени, что способствует фенотипу НАЖБП. [20].

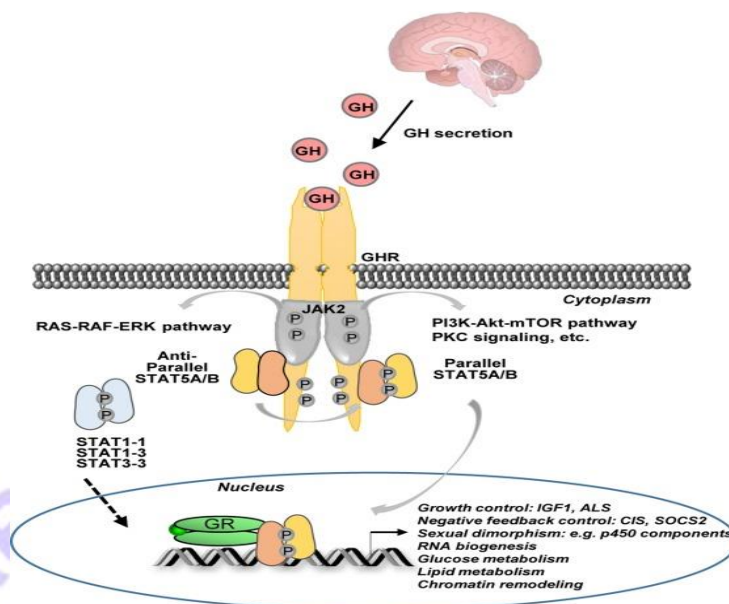


Рис. 2. Передача сигнала ГР - JAK2-STAT5 [20].

STAT5 и JAK2 имеют решающее значение для метаболического гомеостаза печени, предотвращая стеатоз печени посредством регуляции липогенных генов, участвующих в поглощении и синтезе ЖК. Однако STAT5 и JAK2 по-разному участвуют в развитии рака печени, отчасти из-за различий в генерации и клиренсе АФК.

Потеря печеночного STAT5 или JAK2 (с гиперактивированной передачей сигналов ГР или без нее) приводит к повышенному накоплению липидов. Однако дефицит STAT5 ускоряет развитие опухоли, что связано с повышенной активацией STAT3 и окислительным повреждением. Напротив, дефицит JAK2 задерживает образование опухоли [19].

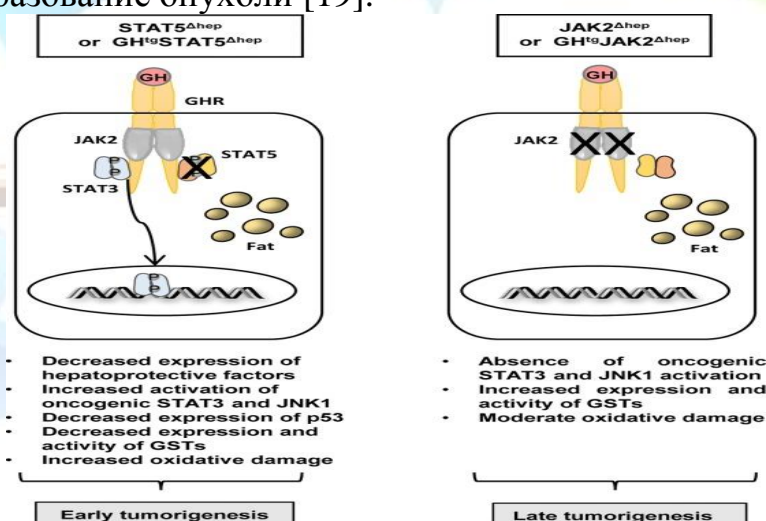


Рис. 3. Значение STAT5 и JAK2 в развитии опухоли печени [19].

Вопросы лечения дефицита ГР при НАЖБП. Регенерация печени – сложный и уникальный процесс. Гепатоциты обладают замечательной способностью

удовлетворяют потребность в замене во время потери клеток. Однако эта регенеративная способность подавляется на поздней стадии острого повреждения печени, снижается при хроническом повреждении печени и теряется при остром хроническом повреждении печени. Было показано, что введение ГР улучшает саркопению, иммунные функции и регенерацию в клинических и доклинических исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo*. Пациенты с хроническими заболеваниями печени устойчивы к гормону роста, то есть имеют высокий уровень гормона роста и низкий уровень ИФР-1. [21]. Цель этого исследования (продолжается в настоящее время набор пациентов) - изучить влияние лечения гормоном роста на клинические, пищевые, иммунологические и регенеративные параметры при декомпенсированном циррозе печени: рандомизированное контрольное исследование. Гормон роста + Стандартная медикаментозная терапия. Терапия ГР будет начинаться с низкой дозы 2 ЕД/день и медленно титроваться в зависимости от уровня ИФР-1 (подкожно в течение 1 года). Завершение исследования – 1 января 2025 г.

Гормон роста (Генотропин (Pfizer)) вводят путем ежедневных инъекций в начальной дозе 0,3 мг в день для женщин и 0,2 мг в день для мужчин, с титрованием дозы для достижения целевого уровня ИФР-1 в верхнем квартиле нормы для возраста был назначен также пациентам с НАЖБП. В настоящее время идет реализация данного проекта [22].

Таким образом, роль дефицита гормона роста в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени является актуальной проблемой и в настоящее время находится на стадии исследования. Кроме того, в ближайшие годы мы получим результаты зарубежных трайлов по згт гормоном роста у этой категории больных, что позволит нам по новому увидеть взаимосвязь этих патологий.

Выводы. 1. Данные обзора показали, что, по данным исследований, ГР, ИФР-1 и ИФРСБ-3 связаны с фиброзом и стеатозом печени при НАЖБП. Низкий уровень IGF-1 может быть связан с фиброзом, а низкий уровень ГР — со стеатозом печени 2. Вопросы заместительной терапии генноинженерным ГР при его дефиците у пациентов с НАЖБП и циррозом печени находятся в настоящее время на стадии изучения в зарубежных центрах (США, Индия) и требуют дальнейших подтверждений.

Библиография

1. Takahashi Y. Nonalcoholic fatty liver disease and adult growth hormone deficiency: An under-recognized association? //Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2023 Aug 16:101816. doi: 10.1016/j.beem.2023.101816
2. ICH GCPUS Clinical Trials Registry Clinical Trial NCT02217345//Growth Hormone and Intrahepatic Lipid Content in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)October 28, 2022 updated by: Karen Klahr Miller, MD, Massachusetts General Hospital.
3. Ryusaku Matsumoto, Hidenori Fukuoka, Genzo Iguchi, Hitoshi Nishizawa, Hironori Bando, Kentaro Suda, Michiko Takahashi, Yutaka Takahashi.Long-term effects of growth hormone replacement therapy on liver function in adult patients with growth hormone deficiency. //Growth Hormone & IGF Research, Volume 24, Issue 5, 2014, Pages 174-179, ISSN 1096-



6374, <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2014.07.002>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096637414000677>)

4. Stephanie A. Osganian, Sonu Subudhi, Ricard Masia, Hannah K. Drescher, Lea M. Bartsch, Mark L. Chicote, Raymond T. Chung, Denise W. Gee, Elan R. Witkowski, Miriam A. Bredella, Georg M. Lauer, Kathleen E. Corey, Laura E. Dichtel, Expression of IGF-1 receptor and GH receptor in hepatic tissue of patients with nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis, //Growth Hormone & IGF Research, Volume 65, 2022, 101482, ISSN 1096-6374, <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2022.101482>.

5. Tingting Kong[†], Yunpeng Gu[†], Lei Sun[†], Run Zhou, Jie Li, Junping Shi Association of nonalcoholic fatty liver disease and growth hormone deficiency: a systematic review and meta-analysis//ENDOCRINE Journal; 2023 Volume 70 Issue 10 Pages 959-967 DOI <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ23-0157>

6. Yong Fan, Ram K. Menon, Pinchas Cohen, David Hwang, Thomas Clemens, Douglas J. DiGirolamo, John J. Kopchick, Derek Le Roith, Massimo Trucco, Mark A. Sperling, Liver-specific Deletion of the Growth Hormone Receptor Reveals Essential Role of Growth Hormone Signaling in Hepatic Lipid Metabolism*♦, //Journal of Biological Chemistry, Volume 284, Issue 30, 2009, Pages 19937-19944

7. D. Deepak, C. Daousi, M. Javadpour, D. Clark, Y. Perry, J. Pinkney, I.A. MacFarlane, The influence of growth hormone replacement on peripheral inflammatory and cardiovascular risk markers in adults with severe growth hormone deficiency//, Growth Hormone & IGF Research, Volume 20, Issue 3, 2010, Pages 220-225,

8. Christina Daousi, Andrew J. Dunn, Patrick M. Foy, Ian A. MacFarlane, Jonathan H. Pinkney, Endocrine and neuroanatomic features associated with weight gain and obesity in adult patients with hypothalamic damage, //The American Journal of Medicine, Volume 118, Issue 1, 2005, Pages 45-50, ISSN 0002-9343,

9. Munetsugu Hara¹, Yoshihiro Nishi², Yushiro Yamashita³, Rumiko Hirata³, Satoru Takahashi Relation between circulating levels of GH, IGF-1, ghrelin and somatic growth in Rett syndrome //Brain Dev. 2014 Oct;36(9):794-800. doi: 10.1016/j.braindev.2013.11.007. Epub 2013 Dec 28.

10. Шептулина А.Ф., Джюева О.Н., Драпкина О.М. Саркопения и неалкогольная жировая болезнь печени: общие патогенетические механизмы как возможные мишени терапии и профилактики. //Профилактическая медицина. 2021;24(4):57-62. <https://doi.org/10.17116/profmed20212404157>

11. Hitoshi Nishizawa, Michiko Takahashi, Hidenori Fukuoka, Genzo Iguchi, Riko Kitazawa, Yutaka Takahashi. GH-independent IGF-1 action is essential to prevent the development of nonalcoholic steatohepatitis in a GH-deficient rat model. //Biochemical and Biophysical Research Communications, Volume 423, Issue 2, 29 June 2012, Pages 295-300

12. N. Li, L. Zhou, B. Zhang, P. Dong, W. Lin, H. Wang, R. Xu, H. Ding, Recombinant human growth hormone increases albumin and prolongs survival in patients with chronic liver failure: A pilot open, randomized, and controlled clinical trial//Digestive and Liver Disease, Volume 40, Issue 7, 2008, Pages 554-559, ISSN 1590-8658, <https://doi.org/10.1016/j.dld.2007.11.011>.

13. Mazerkina NA, Savateev AN, Gorelyshev SK, Mariashev SA, Beregovskaya SA, Konovalov AN. [Hepatopulmonary syndrome: a rare manifestation of cirrhosis in patient with diencephalic obesity and nonalcoholic fatty liver disease after surgery for craniopharyngioma]. // Probl Endokrinol (Mosk). 2021 Oct 3;67(5):58-66. Russian. doi: 10.14341/probl12723

14. Müller HL. Craniopharyngioma. //Endocr Rev. 2014 Jun;35(3):513-43. doi: 10.1210/er.2013-1115.

15. Erfurth EM, Holmer H, Fjalldal SB. Mortality and morbidity in adult craniopharyngioma. Pituitary. 2013 Mar;16(1):46-55. doi: 10.1007/s11102-012-0428-2. PMID: 22961634.

16. Müller HL. Increased daytime sleepiness in patients with childhood craniopharyngioma and hypothalamic tumor involvement: review of the literature and perspectives. // Int J Endocrinol. 2010;2010:519607. doi: 10.1155/2010/519607.

17. Ondruch A, Maryniak A, Kropiwnicki T, Roszkowski M, Daszkiewicz P. Cognitive and social functioning in children and adolescents after the removal of craniopharyngioma. // Childs Nerv Syst. 2011 Mar;27(3):391-7. doi: 10.1007/s00381-010-1301-0.



18. Erfurth EM, Holmer H, Fjalldal SB. Mortality and morbidity in adult craniopharyngioma. Pituitary. 2013 Mar;16(1):46-55. doi: 10.1007/s11102-012-0428-2.

19. Ichikawa T, Nakao K, Hamasaki K, Furukawa R, Tsuruta S, Ueda Y, Taura N, Shibata H, Fujimoto M, Toriyama K, Eguchi K. Role of growth hormone, insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor-binding protein 3 in development of non-alcoholic fatty liver disease. //Hepatol Int. 2007 Jun;1(2):287-94. doi: 10.1007/s12072-007-9007-4

20. Kaltenecker D, Themanns M, Mueller KM, Spirk K, Suske T, Merkel O, Kenner L, Luis A, Kozlov A, Haybaeck J, Müller M, Han X, Moriggl R. Hepatic growth hormone - JAK2 - STAT5 signalling: Metabolic function, non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma progression. //Cytokine. 2019 Dec;124:154569. doi: 10.1016/j.cyto.2018.10.010.

21. ICH GCP. // Реестр клинических исследований США Клиническое испытание NCT05253287. Гормон роста при декомпенсированном циррозе печени (РКИ) .26 марта 2022 г. обновлено: Dr. Nipun Verma, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Индия//<https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT05253287>

22. ICH GCP. US Clinical Trials Registry//Clinical Trial NCT02217345. Growth Hormone and Intrahepatic Lipid Content in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) October 28, 2022 updated by: Karen Klahr Miller, MD, Massachusetts General Hospital

