

№ МПД-17

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России)

КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ №2

АКРОМЕГАЛИЯ

МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ

основной профессиональной образовательной программы высшего
образования – программы специалитета по специальности 32.05.01
Медико-профилактическое дело, утвержденной 31.08.2020 г.

Владикавказ, 2020

Методические материалы «Акромегалия» предназначены для обучения студентов 4 курса (7-8 семестров) медико-профилактического факультета ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России по дисциплине «Внутренние болезни, эндокринология».

Составители:

Доцент кафедры внутренних болезней № 2, к.м.н. З.Т. Цаболова

Доцент кафедры внутренних болезней № 2, к.м.н. А.Б. Кусова

Рецензенты:

Зав кафедрой внутренних болезней №1 СОГМА, д.м.н. **Тотров И.Н.**

Гл. врач ГБУЗ «Республиканский эндокринологический диспансер»
Минздрава РСО-Алания **Фидарова М. Ю.**

Введение

Акромегалия — это тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста (соматотропина, СТГ). Чаще всего заболевание акромегалией отмечается между 20 и 40 годами, но наблюдается ее развитие как в возрасте старше 50 лет, так и в возрасте между 10 и 15 годами.

На миллион населения приходится от 50 до 70 случаев заболеваний акромегалией. Ежегодно фиксируется 3-4 повторных случая. Однако точную цифру распространенности данного заболевания трудно указать в связи с тем, что время от появления первых признаков акромегалии до установления точного диагноза колеблется от 5 до 15 лет. Не выявлено четкой взаимосвязи частоты возникновения акромегалии с полом, хотя многие авторы указывают на большую предрасположенность женщин к данному заболеванию.

При анализе анамнестических данных более половины больных отмечают появление признаков заболевания на фоне полного здоровья, около 18% больных связывают начало заболевания с предшествующей черепно-мозговой травмой, около 5% женщин — с повторными абортами и родами, у больных акромегалией в анамнезе хронические синуситы и отиты с частыми обострениями.

Акромегалия характеризуется прогрессирующей инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни. Смертность среди больных акромегалией превышает в десять раз таковую в контрольной популяции. Приблизительно 50% нелеченых больных умирают в возрасте до 50 лет. Основными причинами повышенной смертности и сокращения продолжительности жизни являются осложнения, развивающиеся при данном заболевании: сердечно-сосудистая патология, диабет и его осложнения, заболевания органов дыхания, злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта и некоторые другие. В свою очередь своевременная диагностика и адекватное лечение данного заболевания позволяет сократить частоту смертности в 2—5 раз.

Если заболевание возникает в детстве или в подростковом возрасте, когда еще отсутствует обызвествление эпифизов, происходит избыточный пропорциональный рост костей скелета в длину, что приводит к значительному увеличению линейного роста субъекта. Такой клинический синдром получил название гигантизма. Если такие больные не подвергаются своевременному лечению, то после завершения пубертатного периода у них развиваются все типичные симптомы акромегалии.

Этиология и патогенез

В настоящее время предполагается существование следующих основных этиопатогенетических механизмов хронической избыточной продукции гормона роста.

В 95% случаев это первичная избыточная секреция гормона роста аденомой гипофиза. Гистоморфологический анализ таких аденом показал, что они могут представлять собой плотно- или редкогранулированную соматотропную аденому, смешанную аденому из соматотрофных и лактотрофных клеток, маммосоматотропиному, плюригормональную аденому, также карциному из соматотрофных клеток.

В настоящее время считается, что развитие аденом гипофиза является многоступенчатым процессом, в котором первичные генетические изменения вызывают нерегулируемую моноклональную экспансию мутированных клеток. Гипоталамические гормоны и локальные ростовые факторы играют роль промоторов дальнейшего роста. Конечный фенотип опухоли гипофиза является результатом взаимодействия активизирующих и тормозящих генетических мутаций с локальными гипоталамическими эндокринными и паракринными ростовыми факторами.

К активизирующим клеточным мутациям относится активация клеточных протоонкогенов. Протоонкоген -- нормальный клеточный ген, вовлеченный в контроль клеточной пролиферации и дифференцировки, который в случае мутации активизируется, что может приводить к опухолевой трансформации. Мутантные аллели протоонкогенов являются доминантными, и они способны трансформировать клетки, несмотря на одновременную экспрессию нормальной аллели. Так, в 40% СТГ-продуцирующих аденом гипофиза была обнаружена мутация альфа-субъединицы G-белка- самая частая мутация при данном типе аденом. При этом данная мутация очень редко встречается при других типах опухолей гипофиза: НАГ --<10%, кортикотропиномы --<6%.

Частота этой мутации имеет также этническую зависимость: наиболее редко она встречается в японской популяции (менее 10%). Образованный в результате мутации gsp-онкоген вызывает подавление активности гуанозинтрифосфата на альфа-субъединице аденилатциклазависимого стимулирующего G-белка. Это приводит к персистирующей Gs-активации аденилатциклазы, которая имитирует постоянную активацию рецепторов соматолиберина и приводит к автономной секреции СТГ и гиперплазии соматотрофов.

Считается, что постоянной активации аденилатциклазы способствует возникающий в рецепторах, экспрессируемых в соматотрофах, трансдукционный дефект, приводящий к утере ингибирования аденилатциклазы.

Исследования не выявили корреляции между присутствием gsp-мутации и возрастом, полом, размером опухоли или циркулирующим уровнем СТГ и ИРФ-1. Gsp-экспрессирующие опухоли по данным морфологического анализа являются плотногранулированными, слабоинвазивными, наименее агрессивными СТГ-секретирующими опухолями, чрезвычайно

чувствительными к подавляющему эффекту соматостатина.

В СТГ-продуцирующих аденомах гипофиза с меньшей частотой обнаружена повышенная активность и других клеточных протоонкогенов, в частности, протеинкиназы C (PKC) — фермента семейства кальций и фосфолипидзависимых белковых киназ. PKC, являясь важным энзимом в передаче клеточных сигналов в гипофизе, стимулирует форболовые эстеры, способствующие опухолевому развитию. Более того, инвазивный рост опухоли сочетается с обнаружением мутации V3 области альфа-изоформы PKC.

Не исключена также роль в гипофизарном туморогенезе мутаций мощного онкогена — гена, трансформирующего опухоль гипофиза (PTTG). Повышение экспрессии данного онкогена более чем на 50⁰/0 отмечено в большинстве СТГ-секретирующих аденом гипофиза, а самая высокая экспрессия --- в активных опухолях с инвазией в клиновидную кость. Повышение экспрессии PTTG приводит к нарушению разделения хромосом, ведущему к потере или появлению избыточной хромосомы. Последующая хромосомная анеуплоидия может приводить к активации протоонкогенов или потере гетерозиготности опухоль-супрессорных генов.

Опухоль-супрессорные гены в норме ограничивают клеточную пролиферацию, регулируя клеточный цикл и поддерживая стабильность генома, таким образом предотвращая манифестацию опухолевого роста. Инициация роста опухолевой клетки начинается после того, как обе рецессивные аллели опухоль-супрессорного гена утеряны или изменены. Среди опухоль-супрессорных генов, с большой вероятностью играющих роль в генезе гипофизарных опухолей, в частности, соматотропином, являются ген множественной эндокринной неоплазии 1, ген ретинобластомы и некоторые из генов CDK1,

МЭН- 1 -синдром связан с геном, подавляющим рост опухоли, локализованным на хромосоме 11q13. Аллельная делеция, вовлекающая 11q13, была продемонстрирована как в соматотропинах, полученных от пациентов с МЭН-1-синдромом, так и в 16% спорадических соматотропинах.

Ген ретинобластомы (Rb) в норме регулирует клеточный цикл и играет важную роль в контроле клеточной дифференцировки и выживания. В ряде злокачественных и инвазивных опухолей гипофиза была выявлена потеря гетерозиготности (LOH) близко к Rb-локусу на хромосоме 13q. Потеря LOH локуса 9p21 CDKN2A-гена и низкая экспрессия p16 также встречаются в опухолях гипофиза. Таким образом, известны пока единичные гены из большого числа уже изученных (около 8000 тысяч), вовлеченные в патогенез опухолей гипофиза. Молекулярный механизм, приводящий к трансформации клетки гипофиза, остается пока неизвестным.

Очень редко (<2%) гиперфункция гормона роста может быть вызвана СТГ-секретирующей опухолью внегипофизарной локализации. Последняя может быть обнаружена в глотке, поджелудочной железе, легких, яичниках, средостении. Механизм ее возникновения предположительно аналогичен СТГ-продуцирующей аденоме гипофиза.

Менее чем в 3% всех случаев акромегалия возникает вследствие повышенной секреции соматолиберина, приводящей к гиперплазии соматотрофов с последующим формированием поликлональной аденомы гипофиза. Такая патологическая избыточная секреция соматолиберина может возникнуть в случае развития как опухолей гипоталамуса (гамартома, ганглионеврома), так и эктопированных соматолиберин-продуцирующих опухолей. Последние могут быть представлены карциноидом, расположенным в бронхах, желудочно-кишечном тракте, поджелудочной железе; опухолью островков Лангерганса, а также мелкоклеточным раком легкого.

Наконец, предполагается существование безопухолевой гиперсекреции гипоталамусом соматолиберина вследствие воспалительных процессов в ЦНС (арахноидит и др.), как возможной причины - развития акромегалии.

Продуцируемый в избытке гормон роста индуцирует повышенную секрецию ростовых факторов (соматомединов), в основном ИРФ-1 (соматомедина С), который вырабатывается в печени, а также локальную продукцию ростовых факторов в различных тканях, включая кости и хрящи. Под воздействием ростовых факторов в мягких тканях происходит отложение мукополисахаридов, включая глюкозаминогликаны, гиалуроновую кислоту и хондроитин-сульфат; возникает повышение продукции коллагена, пролиферация хрящей, что в конечном итоге приводит к росту и утолщению мягких тканей, хрящей и костей и объясняет появление главных клинических симптомов заболевания. Последние исследования указывают на весьма вероятную роль местной продукции ИРФ-связывающих белков, в частности белка-3 в стимуляции остеобластов и хондроцитов

Клиника

Клиническая картина акромегалии весьма многообразна, что обусловлено вовлечением в патологический процесс многих органов и систем при данном заболевании (табл. 1, 2). Наиболее ярким клиническим проявлением акромегалии является изменение внешности (рис. 2). Так, больные отмечают укрупнение носа, губ, языка, утолщение кожи, надбровных дуг. Возникает диастема (расширение межзубных промежутков), прогнатизм (выстояние нижней части лица), особенно нижней челюсти, что приводит к нарушению прикуса. Увеличиваются в размерах конечности: кисти, пальцы, стопы, причем в основном в ширину, что вынуждает больных менять перчатки, Кольца, обувь. В укрупненных конечностях часты парестезии, онемение пальцев. У 35—43% больных развивается синдром карпального канала вследствие сдавления срединного нерва в области запястья измененными мягкими тканями.

Характерным симптомом является головная боль, нередко постоянная, изнуряющая, частота которой составляет 60—86%. Оказываемое опухолью давление на окружающие ткани не является единственной причиной

головных болей. Генез последних до сих пор полностью не изучен. Повышенная активность потовых и сальных желез приводит к повышенной потливости, появлению жирной себореи, *acne vulgaris*, что обуславливает специфический неприятный запах тела. Возникают изменения в периферических нервах, в частности сегментарная демиелинизация нервных волокон малого диаметра, что подтверждается результатами биопсии. Этот процесс, скорее всего, обуславливает появление таких клинических симптомов, как парестезии, а также снижение периферических рефлексов, поверхностных тактильных и болевых ощущений.

Несмотря на гиперфункцию мышечных волокон, приводящую к увеличению мышечной массы, многих больных беспокоит быстрая утомляемость, слабость, резко снижается трудоспособность, толерантность к физическим нагрузкам. Последняя связана с развивающейся почти у 50% больных *проксимальной миопатией*, подтверждаемой результатами электромиографии.

Приблизительно 62—75% больных беспокоят боли в суставах, позвоночнике по типу радикулярных, что связано с развитием артропатии, вплоть до остеоартритов, а также деформации скелета по типу патологического кифоза. Избыточная продукция коллагена внутри сухожилий вызывает дополнительную дестабилизацию суставов. Постоянная стимуляция остеобластов ведет к дегенеративным изменениям в околосуставных областях. при этом выявляется увеличение размера суставного пространства (в поздних стадиях - уменьшение), угловые деформации суставов, остеофиты, обызвествление суставных поверхностей, остеосклероз, субхондральные кисты, увеличение и кальцификация реберно-хрящевых сочленений. Утолщение голосовых связок и расширение синусов приводит к появлению низкого грубого голоса. У женщин нередко появляется гирсутизм, лакторея; у 32—87% их них возникают нарушения менструального цикла, чаще по типу олиго- и аменореи; 27-46% мужчин отмечают снижение либидо и потенции. У 4—5,2% больных отмечается нарушение зрения, проявляющееся как снижением остроты, так и ограничением полей, вплоть до полной слепоты. Появление этих симптомов характерно для больших аденом гипофиза и обусловлено супраселлярным ростом опухоли, которая сдавливает перекрест зрительных нервов, расположенных на передней поверхности гипофиза. В связи с вышесказанным, больным показано офтальмологическое обследование, включающее периметрию, что позволяет выявлять моно- или битемпоральную гемианопсию с/без центральной скотомы, атрофию зрительных нервов, зрачковые дефекты.

Значительное распространение опухоли гипофиза латерально в кавернозные синусы может привести к *нарушению функции* (парезу) III, IV, V и VI пар черепно-мозговых нервов, части которых проходят в кавернозных синусах. Клинически это может проявиться офтальмоплегией, птозом, дисфункцией зрачков, болями по ходу тройничного нерва, снижением рефлексов. При значительном супраселлярном распространении опухоли

возможна обструкция желудочка, приводящая к повышению внутричерепного давления и появлению отека соска зрительного нерва.

Одним из серьезных осложнений при акромегалии являются *изменения со стороны сердечно-сосудистой системы*. Так, у 25—50% больных фиксируется артериальная гипертензия, что в 3-4 раза чаще, чем в популяции. Генез развития артериальной гипертензии при акромегалии изучен недостаточно, однако считается, что основным предрасполагающим фактором является задержка натрия и воды в организме. Характерным является увеличение сердца и развитие сердечной недостаточности. Кардиомегалия является одним из проявлений спланхномегалии, характерной для данного заболевания. Масса миокарда прямо пропорциональна длительности заболевания и может достигать 1300 г. Причиной развития кардиомегалии являются концентрическая гипертрофия сердечной мышцы и повышенный синтез соединительной ткани.

Развитию гипертрофии миокарда, особенно левого желудочка способствует также артериальная гипертензия.

Со временем в гипертрофированном миокарде развиваются дистрофические изменения, приводящие к развитию так называемой акромегалической кардиомиопатии, что подтверждается появлением изменений на электрокардиограммах, а также результатами аутопсии. В частности у 88% больных независимо от возраста выявляются диффузные изменения миокарда, нарушения кровоснабжения, нарушения сердечного ритма вплоть до полного. Гистологическое исследование миокарда умерших больных в 93% случаев выявляет гипертрофию миокарда, в 85% — интерстициальный фиброз и в 59% случаев — лимфононоуклеарный миокардит.

Развитию дистрофии миокарда способствуют развивающиеся при акромегалии метаболические нарушения, микроангиопатия, гипоксия и т. д. Поражение сердца часто усугубляется присоединением атеросклероза коронарных артерий, что встречается до 20%. Постепенно прогрессируя, миокардиодистрофия приводит к развитию сердечной недостаточности и нередко является причиной летального исхода.

Поражение легочной системы также является серьезной проблемой больных акромегалией. Вследствие разрастания челюстей и мягких тканей языка и надгортанника у 60% больных, в основном мужчин, развиваются обструктивные ночные апноэ. Прогрессирующий кифосколиоз приводит к развитию рестриктивных легочных заболеваний. В итоге смертность от нарушения дыхания у больных с акромегалией превышает таковую в 3 раза по сравнению с контрольной популяцией.

И, наконец, частота новообразований у больных акромегалией превышает таковую в общей популяции более чем в 2 раза. Результаты биопсии свидетельствуют о преобладании кишечных аденоматозных полипов, а также рака толстой кишки.

Хроническая избыточная секреция гормона роста приводит также к выраженным метаболическим сдвигам. К ним относятся развитие нарушений углеводного, липидного и минерального обменов.

Частота нарушений углеводного обмена достигает 54%, на долю диабета при этом приходится до 25%. Главной отличительной особенностью диабета при акромегалии является резистентность к традиционным методам лечения и, в частности, к инсулинотерапии.

Исследования показали, что степень повышения гормона роста, длительность заболевания, возраст больных, наследственная предрасположенность, особенности не влияют на частоту и степень нарушений углеводного обмена. Установлено также, что последние не связаны с истощением секреторной способности β -клеток, гиперпродукцией глюкагона, а также нарушением функционирования инсулин-специфических рецепторов. Предполагается, что в основе нарушений углеводного обмена при акромегалии лежат изменения в центральной регуляции секреции инсулина и глюкагона в сочетании с нарушением белкового транспорта глюкозы на пострецепторном уровне, а также с нарушением образования метаболических активных форм инсулина.

У всех больных акромегалией обнаруживаются сдвиги в липидном обмене, положительно коррелирующие со степенью нарушения углеводного обмена. В частности отмечается сдвиг липопротеидного спектра плазмы в сторону α -липопротеидов, более высокое содержание в крови холестерина, НЭЖК, кетоновых тел и особенно триглицеридов. Уровень последних статистически достоверно отличается от нормы. Появление гипертриглицеридемии объясняется снижением активности печеночной триглицерид- илипопротеинлипазы.

Изменения в минеральном обмене характеризуются нарушением фосфорно-кальциевого обмена. В частности возникает повышенная реабсорбция фосфора в канальцах почечных нефронов, что приводит к гиперфосфатемии приблизительно у 48% больных. Повышение активности 1- α -гидроксилазы в почках вызывает повышение в крови уровня 1,25-гидроксивитамина D и кальция, что, в свою очередь, способствует камнеобразованию в почках у 6—12,5% больных.

Повышение секреции СТГ аденомой гипофиза может вызвать нарушение функций других отделов аденогипофиза, в частности гонадотрофов, кортикотрофов и тиреотрофов, что, в свою очередь, приводит к нарушению функционального состояния периферических эндокринных желез: гонад, щитовидной железы и надпочечников.

Как уже было сказано выше, у женщин, страдающих акромегалией, часто возникают нарушения менструального цикла, бесплодие. При этом у 2/3 больных выявляется лакторея. Последняя в значительном проценте случаев встречается и у больных акромегалией мужчин.

Основной причиной вышеописанных симптомов является гиперпролактинемия, выявляемая в 40—80% случаев. Последняя является также основной причиной снижения либидо и потенции у мужчин, больных

акромегалией. При этом у части женщин с гиперпролактинемией возможно отсутствие лактореи, что объясняется низкими уровнями эстрогенов, необходимых для начала процесса лактации. Наличие же лактореи у женщин с нормальным уровнем пролактина, вероятно, обусловлено пролактиноподобным действием гормона роста.

Появление гиперпролактинемии может быть обусловлено различными причинами, основной из которых является наличие смешанной аденомы гипофиза, состоящей из соматотрофных и лактотрофных клеток, секретирующих СТГ и пролактин (ПРЛ), либо маммосоматотропиномы. Как следствие гиперпролактинемии отмечается достоверное снижение уровня гонадотропинов и тестостерона. При отсутствии своевременного лечения постепенно развивается клиническая картина вторичного гипогонадизма.

В 30—97% случаев обнаруживается увеличение щитовидной железы с/без узлообразования, что объясняется прямым стимулирующим действием ИРФ-1 на ткань железы. Гистологический анализ указывает на преобладание (69%) коллоидного пролиферирующего зоба. При этом имеет место также аутоиммунный тиреоидит, папиллярная цистаденома, микрофолликулярная аденома.

В большинстве случаев структурные изменения в железе сопровождаются эутиреоидным состоянием. Клиника гипотиреоза, подтвержденная лабораторными данными, развивается либо в случае массивного узлообразования, особенно на фоне аутоиммунного тиреоидита (первичный гипотиреоз), либо при сдавлении опухолью гипофиза тиреотрофов, приводящем к снижению секреции тиреотропного гормона (ТТГ) (вторичный гипотиреоз). Возможно и сочетание этих процессов. Ряд ученых объясняют также снижение секреции ТТГ за счет повышения секреции соматостатина гипоталамусом, индуцируемого высоким уровнем СТГ.

Тиреотоксикоз при акромегалии наблюдается редко. Так, частота первичного тиреотоксикоза, по данным различных авторов, колеблется от 2 до 1%. Описаны единичные больные с вторичным тиреотоксикозом, являющимся следствием гиперпродукции ТТГ смешанной аденомой гипофиза.

Функция надпочечников у больных акромегалией, как правило, не нарушается. Однако, по литературным данным, до 20% больных могут иметь вторичную надпочечниковую недостаточность вследствие сдавления опухолевой массой кортикотрофов и снижения секреции АКТГ при больших, чаще всего экстраселлярных соматотропиномах. При этом в первые годы заболевания возможно развитие симптомов гиперфункции с последующим истощением коры надпочечников и развитием явлений гипокортицизма.

При морфологическом исследовании в надпочечниках отмечается гиперплазия клеток коркового вещества, в некоторых случаях — аденомы и кистозные перерождения. Крайне редко возможно сочетание акромегалии и болезни Иценко—Кушинга.

ДИАГНОЗ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Как следует из самого названия заболевания, наиболее ярким клиническим проявлением акромегалии является изменение внешности, и при наличии у больного характерных жалоб диагноз часто не вызывает сомнений. Однако ограничиваться результатами клинического обследования абсолютно недостаточно. Только полное лабораторное и инструментальное обследование позволяет правильно поставить диагноз, определить степень активности заболевания и адекватную лечебную тактику.

В диагностический алгоритм акромегалии включено проведение рентгенографического обследования черепа в боковой проекции, позвоночника, кистей, стоп. Последнее позволяет выявить не только явные или косвенные признаки аденомы гипофиза, но и другие рентгенографические признаки, характерные для данного заболевания (табл. 3). Значительные изменения при акромегалии претерпевает структура мягких тканей стопы, что проявляется утолщением соединительно-тканых перегородок и расширением жировых прослоек. В связи с этим важным дополнительным диагностическим рентгенографическим показателем является величина толщины мягких тканей стопы (ТМТС), высоко коррелирующая с уровнем гормона роста. Методика определения данного показателя следующая. Производится боковой снимок стопы. Пучок рентгеновских лучей центрируется на среднюю точку линии, соединяющей медиальную лодыжку с нижней поверхностью стопы. Далее к линии, соединяющей передний и задний отростки пяточной кости, проводится параллельная ей линия касательно к нижнему краю пяточной кости. От точки пересечения этой линии с нижним краем пяточной кости проводится перпендикулярная линия до подошвенной поверхности стопы. Эта линия и является размером ТМТС. Норма у мужчин до 21 мм, у женщин — до 20 мм. В отличие от здоровых лиц, данный показатель при акромегалии не зависит от массы тела и возраста. Отсутствует также зависимость и от длительности заболевания акромегалией.

Однако рентгенографическое исследование не позволяет определить размер, характер распространения аденомы гипофиза, степень вовлечения в патологический процесс латеро- и супраселлярных структур, что необходимо знать при определении последующей лечебной тактики. В связи с этим всем больным необходимо проведение КТ (компьютерной томографии) либо МРТ (магнитно-резонансной томографии) головного мозга и области турецкого седла. Как показывает опыт, КТ должна проводиться с обязательным контрастированием. При этом оптимальным методом визуализации аденомы гипофиза, особенно в сочетании с кистозным компонентом, «пустым» турецким седлом, а также в случае микроаденомы, является, безусловно, МРТ. Возможность проведения исследования в трех взаимно перпендикулярных проекциях (сагиттальной, аксиальной и фронтальной)

позволяет получить дополнительную информацию об анатомо-топографических особенностях и изменениях sella-рной области, более точно определить степень вовлечения в процесс латероселлярных структур. Отсутствие лучевой нагрузки и возможность применения данного метода многократно особенно ценно для динамического наблюдения за опухолями гипофиза на фоне проводимого лечения. Дополнительное использование количественных МРТ- параметров позволяет проводить четкую дифференциацию между пролиферативными процессами в гипофизе и кистозными изменениями, надежно доказать «пустое» турецкое седло.

В настоящее время в мировой практике нашли применение различные диагностические маркеры акромегалии (табл. 4). Основным в лабораторной диагностике является изучение **секреции гормона роста (соматотропного гормона, СТГ)**. Традиционно диагностика акромегалии основывается на выявлении хронически повышенных уровней данного гормона. У большинства больных акромегалией базальные уровни гормона роста колеблются от 5 до 40 нг/мл, в очень небольшом проценте случаев достигая 100-300 нг/мл. При этом от 30 до 53% больных имеют лишь умеренное или незначительное повышение уровня СТГ. Более того, почти у 17% больных базальные уровни гормона роста находятся в пределах нормальных значений. Изучение характера секреции СТГ при акромегалии показало, что она отличается выраженной пульсацией: у одного и того же больного можно зафиксировать быстрый подъем в сыворотке крови уровня гормона роста от 5—10 нг/мл до 50—80 нг/мл в течение 20-40 минут. С другой стороны, многократные измерения показали, что у здоровых лиц также отмечаются подобные пульсации, в частности базальные уровни СТГ колеблются от 0,2 до 20-40 нг/мл (5—10 импульсов в день). Более того, нередко можно видеть пациентов с клиническими признаками активной акромегалии, у которых в случайно взятой пробе крови уровень СТГ будет меньше 1,5 нг/мл. Кроме того, существует ряд состояний и заболеваний, при которых может быть ложное повышение уровня СТГ натошак. К ним относятся: боль, стресс, инсулинозависимый сахарный диабет, хронические заболевания почек, недоедание, длительное голодание и др. (табл. 5). Учитывая вышесказанное, однократно полученное значение СТГ не является информативным из-за частого совпадения между здоровыми лицами и больными акромегалией. Иначе говоря, однократное определение базального уровня гормона роста не может как подтвердить, так и исключить диагноз акромегалии, особенно в случаях так называемой «мягкой» акромегалии, когда имеются минимальные клинические проявления заболевания.

Таблица 4

Диагностические маркеры акромегалии

СТГ:
— базальный или случайный
— каждые 10 мин в течение 24 ч
Тест с тиреолиберином и соматолиберином

ИРф-1-связывающий белок-3
Соматолиберин в крови
СТГ в крови из нижних кавернозных синусов
СТГ в суточной моче
СТГ в течение ОГТТ
ИРФ-1 соматомедин-С

Оптимальным является частое (каждые 10—20 минут в течение 24 часов) определение уровня СТГ в крови, что позволяет четко дифференцировать здоровых лиц от больных акромегалией. В норме в 75% проб содержание гормона роста определяется на уровне нижней границы чувствительности метода, в 25% проб допускаются высокие значения уровня СТГ (секреторные пики в полночь, ранние утренние часы). В активной стадии акромегалии уровень СТГ в сыворотке крови постоянно повышен в течение 24 часов. Интегрированные суточные уровни гормона роста у каждого больного превышают нормальные значения в 2—100 раз, а иногда и более. К сожалению, проведение данного исследования практически очень трудно выполним

Таблица 5

Причины повышения СТГ, не обусловленного акромегалией

Боль
Беременность
Пубертатный период
Стресс
Хронические заболевания почек
Заболевания сердца
Сахарный диабет
Длительное голодание
Плохое питание, недоедание

В настоящее время в повседневной практике максимальное распространение получило применение **орального глюкозо-толерантного теста** (ОГТТ), так как прием глюкозы (75 граммов) вызывает снижение уровня СТГ вплоть до минимально определяемых у 94% здоровых лиц, но не у больных акромегалией. При проведении теста забор крови проводится натощак, а также каждые 30 минут в течение 2—3 часов после приема глюкозы. При активной стадии акромегалии тест считается положительным, если отсутствует снижение гормона роста ниже 1 нг/мл. Такая реакция отмечается у большинства больных. Более того, до 30% лиц с данным заболеванием имеют парадоксальный подъем уровня СТГ в ответ на гипергликемию. Проблема возникает, когда тест проводится у больных с минимально выраженными клиническими признаками акромегалии,

базальным уровнем СТГ от 1 до 3 нг/мл. Благодаря техническому прогрессу созданы новые «суперчувствительные» методики, в частности иммунолюминиметрический и флюорометрический методы с чувствительностью до 0,005 нг/мл, реально определяющие базальный уровень гормона роста у нормальных лиц. Предварительные результаты у здоровых лиц показали, что у молодых женщин в течение ОГТТ уровень СТГ снижается ниже 0,2 нг/мл, у молодых мужчин — ниже 0,1 нг/мл. Дальнейшее расширение исследований с включением больных с акромегалией в конечном результате позволит использовать ОГТТ для диагностики «мягкой» акромегалии.

В настоящее время показано, что применение ранее широко используемого **теста с тиролиберином** (в/в 500 мкг) не несет дополнительной информации в диагностике акромегалии. Более того, тиролиберин может стимулировать выброс СТГ у многих лиц, не страдающих акромегалией: при декомпенсированном сахарном диабете, голодании, заболеваниях почек и печени, депрессии, психозах, у многих здоровых молодых женщин. Тест рекомендовано применять в послеоперационном периоде при наличии сомнений в радикальности хирургического вмешательства. Получение результатов теста, сходных с дооперационными, может указывать на наличие остаточной аденоматозной ткани.

Тест с соматолиберином (100 мкг в/в) также не является ценным как в диагностике СТГ-продуцирующих аденом, так и в диагностике эктопической продукции соматолиберина.

Относительно недавно было предложено использовать в качестве нового «интегратора» секреции СТГ значение содержания в крови **ИРФ-1-связывающего белка-3**, выработка которого индуцируется одновременно гормоном роста и ИРФ-1. Однако ряд исследований указывает на частичное совпадение результатов между впервые выявленными больными акромегалией и здоровыми лицами. Считается, что обнаружение повышенных уровней ИРФ-1-связывающего белка-3 подтверждает наличие у пациента гиперпродукции СТГ, однако получение нормальных уровней данного белка не исключает диагноза акромегалии. Определение уровня данного белка рекомендуется проводить в пограничных случаях, когда имеется сочетание положительного ОГТТ в отношении подавления СТГ с минимально повышенным уровнем ИРФ-1.

Единственным показанием определения в сыворотке крови уровня **соматолиберина** является подозрение на его эктопическую продукцию, которое основывается на отсутствии МРТ-признаков аденомы гипофиза и выявлении объемного образования в грудной либо брюшной полости у пациента с клинической картиной акромегалии. При данном заболевании

уровни соматолиберина превышают 300 пг/мл, тогда как во всех остальных случаях, включая и гипоталамическую гиперпродукцию соматолиберина, его уровень составляет менее 50 пг/мл. В литературе представлено 50 случаев акромегалии, обусловленной эктопической продукцией соматолиберина.

Предлагается также использование определения содержания **гормона роста в ночной либо суточной моче**. Проведенные исследования указывают на хорошую корреляцию между данным показателем и содержанием СТГ и ИРФ-1 в крови. Требуется дополнительная информация в отношении надежности данного маркера. Скорее всего, он станет полезным в качестве скринингового теста либо мониторингирования активности заболевания.

Определение содержания **СТГ в крови, оттекающей из нижних кавернозных синусов**, показано в случаях, когда необходимо уточнение локализации микроаденомы ввиду отсутствия ее четких МРТ-признаков, либо в случае подозрения на гиперплазию гипофиза. Как правило, сочетают с внутривенным введением соматолиберина.

По мнению многих авторов, наилучшим диагностическим маркером, подтверждающим хроническую гиперпродукцию СТГ, является **уровень ИРФ-1** в плазме крови. Такое утверждение основывается на ряде факторов (табл.).

Таблица

Преимущества ИРФ-1 как диагностического маркера в сравнении с СТГ

ИРФ-1 в конечном итоге ответствен за большинство клинических проявлений акромегалии
Уровень ИРФ-1 отражает средний уровень СТГ за предшествующий день
ИРФ-1, в отличие от СТГ, не подвержен колебаниям в течение короткого периода времени благодаря длительному период полужизни
Даже незначительно повышенный уровень СТГ сопровождается высоким уровнем ИРФ-1

Таким образом, в отличие от уровня СТГ, однократное определение уровня ИРФ-1 может реально быть использовано для дифференциальной диагностики лиц с нормальной и патологической секрецией СТГ. Для правильной интерпретации получаемых результатов уровня ИРФ-1 необходимо помнить ряд положений: 1 -- связь между гормоном роста и ИРФ-1 носит взаимно логарифмический характер. В частности при уровне СТГ более 20 нг/мл кривая содержания ИРФ-1 представлена в виде «плато». Возможно, этот уровень СТГ максимально эффективен в отношении способности печени синтезировать ИРФ-1. В определенной

мере это позволяет объяснить сходную активность заболевания со значительно различающимися уровнями СТГ; 2 — уровень ИРФ-1 зависит от пола и возраста, а также от характера питания. Ложное снижение уровня ИРФ-1 (вплоть до нормального значения, соответствующего данному полу и возрасту) возможно при недостаточности питания любого происхождения, голодании, тяжелых заболеваниях печени.

В настоящее время международным консенсусом разработаны четкие критерии исключения акромегалии (табл. 7).

Таблица 7

Критерии исключения акромегалии

Случайный уровень СТГ <нг/мл
Нормальный уровень ИРФ-1
Минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ <1 нг/мл (2,7мЕд/л)
Средний интегрированный уровень СТГ за сутки <2,5 нг/мл

В диагностический алгоритм с целью определения дальнейшей лечебной тактики также входит определение уровня пролактина для решения вопроса о возможности терапии агонистами дофамина; определение функции периферических эндокринных желез для решения вопроса о необходимости проведения заместительной гормональной терапии, а также оценка состояния зрения, как остроты, так и полей.

Дифференциальный диагноз акромегалии должен проводиться с такими заболеваниями, как синдром множественной эндокринной неоплазии (МЭН-1-синдром), гипотиреоз, пахидермопериостоз, болезнь Педжета, синдром McCune—Albright, а также акромегалоидизм.

Клиническая картина акромегалии с развитием аденомы может быть проявлением **МЭН-1-синдрома**, для которого обязательным является также наличие гормонально-активных опухолей паращитовидных желез, островков поджелудочной железы, а иногда и опухоли легких. Выявление семейных случаев акромегалии также указывает на присутствие МЭН-синдрома.

При **гипотиреозе** возможны сходные с акромегалией изменения черт лица, кожи, голоса. Диагноз исключается при выявлении снижения функции щитовидной железы в сочетании с нормальными уровнями СТГ.

Редкое семейное заболевание, известное как **пахидермопериостоз**, может быть ошибочно принято за акромегалию, так как характеризуется грубыми чертами лица, утолщением кожи и гипертрофической остеоартропатией. Выявление нормальных уровней СТГ как базальных, так и при проведении функциональных тестов, отсутствие признаков аденомы гипофиза отвергает диагноз акромегалии.

При **болезни Педжета** происходит утолщение проксимальных отделов длинных трубчатых костей, их дугообразное искривление, увеличение черепа за счет утолщения костей свода и основания. Однако отсутствуют характерные для акромегалии изменения мягких тканей, области турецкого седла, определяется нормальное содержание СТГ в крови. Встречается незначительное число лиц с внешними сходными признаками акромегалии в сочетании с нормальным уровнем СТГ. Это так называемый **акромегалонизм**.

Для редкого **синдрома McCune—Albright**, помимо клинической картины акромегалии, характерна также специфическая триада: полиостотическая фиброзная дисплазия, преждевременное половое созревание, специфические пигментные пятна бледно-кофейного цвета.

ЛЕЧЕНИЕ

Как показывает богатый мировой опыт ведения больных акрометалией, все пациенты с верифицированным диагнозом, даже при очень мягком проявлении заболевания, за исключением очень редких случаев, когда имеются сопутствующие заболевания, вызывающие тяжелое состояние больного с неблагоприятным жизненным прогнозом, должны подвергаться лечению и весьма активно.

Главные цели лечения — устранение клинических симптомов заболевания, нормализация секреции СТГ и ИРФ-1, ликвидация источника избыточной продукции СТГ (табл. 8).

Таблица 8

Цели лечения акромегалии

Устранение клинических симптомов заболевания
Нормализация секреции СТГ и ИРФ-1
Ликвидация источника избыточной продукции СТГ

В настоящее время по-прежнему основными **методами лечения** являются хирургический (в большинстве случаев трансфеноидальная и очень редко транскраниальная аденомэктомия), медикаментозный и лучевой (табл. 9).

Таблица 9

Методы лечения акромегалии

1.	Хирургический	(транскраниальная и трансфеноидальная аденомэктомия)
2.	Лучевой (дистанционная гамма-терапия, протонотерапия, гамма-нож)	
3.	Медикаментозный (аналоги соматостатина, агонисты дофамина, антагонисты рецепторов гормона роста)	

Основными **факторами, определяющими метод лечения**, являются: состояние зрения, размер и характер роста аденомы, уровень гормона роста, возраст больного, наличие сопутствующей патологии. Иногда врач вынужден избирать тот или иной вид лечения, учитывая желание больного (табл. 10).

Эффективность лечения оценивается по определенным строгим критериям, установленным в мае 2000 года на основании консенсуса 68 ведущих нейроэндокринологов и нейрохирургов мира (табл.11).

В настоящее время для оценки эффективности длительной терапии аналогами соматостатина дополнительно введено понятие «безопасного» уровня СТГ. Величина данного показателя получена в результате эпидемиологического мультицентрового ретроспективного исследования, проведенного на когорте из 1362 пациентов с акромегалией. В данном исследовании было показано, что если уровень СТГ после терапии был менее 2,5 нг/мл, общий уровень смертности не отличался от такового в общей популяции.

Таблица 10

Основные факторы, определяющие выбор метода лечения

1. Состояние зрения
2. Размеры и характер роста аденомы
3. Уровень гормона роста
4. Возраст больного
5. Наличие тяжелых сопутствующих соматических нарушений
6. Желание больного

По-прежнему аденомэктомия является первичным методом лечения акромегалии, особенно в случаях, когда имеются признаки хиазмального синдрома, указывающего на сдавление опухолью гипофиза зрительных нервов. Степень восстановления зрения зависит от длительности предшествующей компрессии зрительных нервов и степени выраженности атрофии дисков.

Способ оперативного вмешательства определяется размерами аденомы и особенностями ее распространения.

Главным преимуществом оперативного вмешательства является быстрота наступления эффекта. В случае успешной (радикальной) операции уже в раннем послеоперационном периоде отмечается нормализация ответа СТГ на введение глюкозы (снижение менее 1 нг/мл), а также нормализация уровня ИРФ-1 через несколько недель.

Таблица 11

Критерии ремиссии акромегалии

Степень ремиссии	Критерии ремиссии
Полная ремиссия	-отсутствие признаков активности

	-СТГ базальный < 2,5 нг/мл -минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ < 1 нг/мл -нормальный уровень ИРФ-1
Неполная ремиссия	-отсутствие клинических признаков активности -минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ > 1 нг/мл или повышенный уровень ИРФ-1
Отсутствие ремиссии	- наличие клинических признаков активности -минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ > 1 нг/мл -повышенный уровень ИРФ-1

Результаты оперативного вмешательства значительно варьируют и определяются многими факторами. В частности одним из главных является размер и характер распространения аденомы. Так, наличие у пациента опухоли эндоселлярной локализации позволяет достичь ремиссии в 78—88% случаев, при этом в случае экстраселлярных аденом, особенно гигантских, этот шанс практически сводится к нулю (табл. 12). Отсутствие эффекта от оперативного вмешательства может быть также обусловлено инвазией в твердую мозговую оболочку СТГ-продуцирующих аденоматозных клеток, частота которой достигает 43%, с возникновением истинного рецидива. Повторная операция нужна лишь в том случае, если она будет реальным шансом полного удаления аденомы.

Значительно влияет на исход оперативного вмешательства степень технического нейрохирургического оснащения, в частности использование эндоскопического контроля, нейронавигации; интраоперационный гормональный анализ и МРТ-контроль, а также опыт, квалификация нейрохирурга (табл. 13).

Результаты трансфеноидальной аденомэктомии при акромегалии

Размер и характер роста СТГ-продуцирующей аденомы		Ремиссия	Критерии ремиссии
Микроаденома		72	СТГ < 1 нг/мл в ходе ОГТТ, нормальное содержание ирф-1
Макроаденома эндоселлярная		74	
Макроаденома экстраселлярная	Пара-	40	
	Супра-, без хиазмальных нарушений	4	
	Супра-, со зрительными нарушениями	33	
	Гигантская	0	

1. Размеры аденомы:
— микроаденома;
— макроаденома без экстраселлярного распространения
2. Квалификация нейрохирурга — опыт не менее 200 операций с применением эндоскопического контроля, нейронавигации
3. Отсутствие морфологических признаков «агрессии» (атипия клеток, множество митозов)
4. Отсутствие признаков инвазии (инфильтрация или перфорация турецкого седла, твердой мозговой оболочки, киввуса, кавернозных синусов)

В случае проведения операции квалифицированным нейрохирургом послеоперационные осложнения возникают менее чем в 2% случаев. К ним относятся: зрительные нарушения, менингит, смертельный исход. Такие осложнения, как назальная ликворея, несахарный диабет, гипопитуитаризм, имеют место не более чем у 5% больных. Если оперативное вмешательство произведено хирургом недостаточной квалификации, процент осложнений возрастает в 3—4 раза. Учитывая вышесказанное, все больные в послеоперационном периоде нуждаются в дополнительном обследовании с целью исключения гипопитуитаризма и при необходимости в адекватной и своевременной его коррекции, а также контрольном осмотре невропатологом, окулистом и отоларингологом, что является важным условием дальнейшей успешной реабилитации.

Уже почти 100 лет **лучевая терапия** используется в качестве метода лечения заболеваний гипофиза. Впервые Beclere A. в Париже, а Gramagna в Венеции, в 1909 году, применили данный вид лечения при акромегалии. Самые распространенные виды лучевой терапии - это гамма-терапия и протонотерапия. Традиционная дистанционная гамма-терапия проводится статическим либо ротационным методом. Используются несколько полей

облучения: переднее, косое и два латеральных с целью максимальной концентрации дозы в области гипофиза и минимальной в окружающих тканях. Обычная доза облучения -45-50 Грей в виде 25 фракционных доз. Ежедневная доза - 1,8 Грей 5 дней в неделю в течение 5 недель. Протонотерапия проводится многопольно-конвергентным методом с 15—25 полей в левой височной области способом «напролет» в дозе 50—80 Грей, как правило в один сеанс.

Ранее широко используемые, в настоящее время данные виды лучевой терапии ввиду их существенных недостатков, с одной стороны, и совершенствования хирургической техники и видов медикаментозной терапии, с другой, занимают третье место по значимости в лечении акромегалии. Главные их недостатки это, первое, отдаленность во времени производимого ими эффекта и, второе, --- осложнения.

Так, в случае гамма-терапии ингибирующий эффект в отношении секреции СТГ и ИРФ-1 возникает не ранее чем через 2 года от момента проведения облучения. В частности, «безопасный» уровень СТГ (менее 2,5 нг/мл) может быть получен у 36% больных через 2 года от момента проведения облучения, у 44% -- через 5 лет и у 59% пациентов — через 10 лет. В отношении нормализации уровня ИРФ-1 были получены следующие результаты: через 3 года — у 27% больных, через 7 лет — у 53% и через 10 лет — у 56% лиц. По другим данным, полученным при анализе результатов гамма-терапии у 560 пациентов со сроками наблюдения от 5 до 15 лет, нормализация уровня ИРФ-1 была достигнута лишь у 199 человек (36%). При этом в исследованиях с длительностью периода наблюдения менее 7 лет эффективность составила 29% (61 человек из 210), с длительностью катамнеза более 10 лет данный показатель возрастает до 39% (138 человек из 350). Однако с увеличением времени от момента проведения лучевой терапии уменьшается количество пациентов, подвергшихся мониторингу, и количество больных с длительностью наблюдения 15—20 лет составляет не более от общего количества, ограничивая тем самым возможности для анализа. Более того, пациенты без ремиссии заболевания умирают преждевременно, при этом для длительного наблюдения сохраняются лишь хорошо контролируемые по гормональным критериям пациенты, что в свою очередь создает искаженное, ложное оптимистическое мнение об эффективности лучевой терапии. В случае протонотерапии начало супрессивного эффекта отмечается через 6—8 месяцев от момента облучения, в сроки от 3 до 8 лет у 46% пациентов, значительное снижение уровня СТГ с полной его нормализацией у 39% лиц.

Гипопитуитаризм -- наиболее частое, позднее осложнение лучевой терапии. Предполагается, что это является следствием поражения гипоталамуса. Все исследователи указывают на появление вновь выявленных случаев гипопитуитаризма у значительного количества больных. Частота

данного осложнения зависит от величины фракционной дозы (более 2 Грей), а также предшествующего хирургического вмешательства. Степень гипопитуитаризма положительно коррелирует с длительностью постлучевого периода: через 10 лет у 50—60% пациентов возникают новые проявления гипопитуитаризма, требующие применения заместительной гормональной терапии.

Помимо вышеуказанных осложнений с меньшей частотой возникает поражение сосудов головного мозга, что в 2—4 раза увеличивает риск инсульта и значительно повышает показатель смертности по сравнению как с общей популяцией, так и с пациентами, не получившими данный вид лечения. Причем не выявлено зависимости данного показателя от уровней СТГ и ИРФ-1, размера опухоли, ее распространения за пределы турецкого седла или наличия гипопитуитаризма. В 1—2% случаев возможно развитие индуцированных злокачественных опухолей мозга, а также височной эпилепсии, поражения зрительных нервов, появление синдрома «пустого» турецкого седла. Есть предположения, что лучевая терапия может приводить к нейропсихологическим изменениям, нарушению когнитивных функций ЦНС: снижению памяти, депрессии и т. д. Однако отсутствует достаточное количество исследований с применением специальных психометрических тестов у идеально контролируемых пациентов, находящихся на заместительной гормональной терапии, включая гормон роста.

В связи с вышесказанным показания к проведению данных видов лечения весьма ограничены. Гамма-терапия как первичный метод лечения применяется только при невозможности проведения аденомэктомии ввиду отсутствия специализированной нейрохирургической службы либо категорическом отказе больного. Как дополнительный метод при агрессивных опухолях гипофиза с инвазией в окружающие структуры, включая кавернозные синусы и даже височные доли, в случае неполного удаления аденомы, особенно в сочетании с неблагоприятной гистологической картиной с целью подавления дальнейшей клеточной пролиферации и гиперпродукции СТГ. Протонотерапия является как первичный метод лечения при аденоме гипофиза до 1,5 см в диаметре у лиц до 55 лет с относительно невысокой активностью (уровень СТГ не более 20 нг/мл).

Лучевая терапия показана также пациентам, резистентным к терапии аналогами соматостатина, либо когда есть серьезные противопоказания к проведению данных видов лечения.

Противопоказаниями для проведения лучевой терапии являются: 1) близкое расположение аденомы к перекресту зрительных нервов, особенно при наличии дефектов полей зрения, т. к. после проведения лучевой терапии возникает отек, способный усугублять имеющиеся нарушения зрения. При наличии такого расположения аденомы перед планируемым облучением

идеальным является проведение хирургического лечения (аденомэктомии) с целью удаления супраселлярного компонента опухоли; 2) наличие «пустого» турецкого седла.

Ввиду отсроченного эффекта от лучевой терапии после облучения все больные нуждаются в назначении медикаментозной терапии на длительный период.

В последние годы нашел применение новый метод лучевой терапии **стереотактическая радиохирургия (техника линейного ускорения и гамма-нож).**

Ее главное отличие от дистанционной гамма-терапии — возможность направить однократно очень большую дозу узким фокусирующим пучком на четко ограниченную зону (участок), что значительно уменьшает число осложнений и повышает эффективность данного вида лучевой терапии. Так, по данным ряда исследователей ремиссия заболевания может быть достигнута у 54% лиц через 6 лет после облучения. При этом частота развития гипопитуитаризма не превышает 7%. Однако, как показал анализ отдаленных результатов данного вида облучения у 270 больных в сроки наблюдения от 6 месяцев до 10 лет, нормализация уровня ИРФ-1 была достигнута лишь у 90 пациентов (33%). Сравнительный анализ сходных когорт по длительности катамнеза (от 2 до 10 лет) указывает на практическую идентичность результата: 33% (77 из 232 человек) в группе больных, получивших в качестве метода лечения стереотактическую радиохирургию и 29% (99 из 341) в группе, получившей гамма-терапию. Требуется дальнейшее накопление опыта для разработки четких показаний к проведению данного вида лучевой терапии.

Особенностью состояния после проведения лучевой терапии является развитие постлучевой гиперпролактинемии, частота которой в случае гамма-терапии в два раза выше, чем после проведения протонотерапии (соответственно у 52 и 23% больных). Назначение небольших доз агонистов дофамина приводит к нормализации содержания пролактина.

В настоящее время в качестве **медикаментозной терапии** при акромегалии применяются три класса препаратов: агонисты дофамина, длительно действующие аналоги соматостатина и антагонисты рецепторов гормона роста.

Агонисты дофамина применяются в лечении больных акромегалией с 1972 года благодаря способности связываться с дофаминовыми рецепторами 2-го типа на уровне гипофиза и вызывать подавление секреции СТГ у части больных акромегалией. Точный механизм действия остается неясным. Как показал 30-летний клинический опыт, самый древний агонист дофамина-бромокриптин- способен вызывать нормализацию уровня СТГ меньше чем у 20% пациентов и менее чем у 10% больных нормализацию уровня ИРФ-1. Увеличение дозы препараты выше 20 нг/мл не вызывает усиление его

действия. Кроме того, лишь у единичных больных бромокриптин вызывает незначительное уменьшение размера опухоли гипофиза. В настоящее время практически не применяется в мировой практике лечения акромегалии, особенно в качестве мототерапии.

Селективный D₂-дофаминовый агонист квинаголид (норпролак) по сравнению с бромокриптином обладает одновременно более выраженным эффектом в отношении супрессии СТГ, а также меньшими побочными эффектами, благодаря отсутствию стимуляции D₁-допаминовых рецепторов. Препарат вызывает нормализацию уровня СТГ и ИРФ-1 не более чем у 40% больных. Дозы препарата-0,3 мг в день (0,15 мг *2 раза в день), возможно увеличение дозы до 0,6 мг в день.

Созданный в последние годы новый дофаминовый агонист каберголин обладает более длительным периодом действия (до —2 часов) и значительно меньшим количеством побочных эффектов, чем бромокриптин и квинаголид. В дозах от 1 до 3,5 мг (в среднем — 1,75 мг) в неделю либо 0,5 мг ежедневно терапия каберголином вызывает снижение уровня ИРФ-1 у 47-67% больных, а его нормализацию в 28-50% случаев. Максимальный эффект отмечен в случае смешанных аденом гипофиза (СТГ и пролактин-секретирующих). Ингибирующий эффект каберголина зависит также от степени функциональной активности аденомы, в частности исходного уровня ИРФ-1. Исследования показали, что оптимальный эффект отмечен при исходном уровне ИРФ-1 не более 750нг/мл. В отличие от бромокриптина, терапия каберголином вызывает различной степени уменьшение размера аденомы гипофиза в 16-20% случаев, а при наличии смешанной аденомы — до 50% исходного объема опухоли.

Таким образом, показанием к назначению терапии агонистами дофамина является наличие у больного смешанной (СТГ-пролактин-секретирующей) аденомы гипофиза с умеренной функциональной активностью. Препарат можно рекомендовать пациентам, не чувствительным к аналогам соматостатина либо отказавшимся от их применения. Возможна комбинация терапии агонистами дофамина с аналогами соматостатина.

Около 30 лет назад был открыт гипоталамический фактор, являющийся 14-аминокислотным циклическим пептидом, регулирующий секрецию гормона роста, названный позднее соматостатином. Помимо подавления секреции гормона роста, соматостатин ингибирует многие физиологические функции в других органах посредством аутокринной, паракринной и/или нервной регуляции. Все эффекты соматостатина осуществляются через специфические мембранные рецепторы. Присутствие соматостатиновых рецепторов продемонстрировано во многих органах, в частности в различных областях мозга, аденогипофизе, поджелудочной железе, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, органах иммунной системы. Способность соматостатина ингибировать функциональную активность различных органов послужила толчком к применению его в качестве терапевтического средства в условиях гиперфункции. В большинстве опухолей человека,

образованных из тканей и органов-мишеней для соматостатина, выявляются соматостатиновые рецепторы с высокой плотностью. Идентифицировано 5 подтипов соматостатиновых рецепторов. В большинстве СТГ-продуцирующих аденом гипофиза экспрессируется подтип 5-й (до 81%), подтипы 2-й и 3-й приблизительно в 45% случаев. Значительно реже встречаются подтипы 1-й и 4-й.

Практическое использование природного соматостатина невозможно ввиду его весьма короткого периода полужизни (менее 3 минут), а также возникновения постинфузионной гиперсекреции гормонов эффекта рикошета.

Благодаря успехам фармакологии были созданы длительно действующие селективные аналоги природного соматостатина (октреотид, ланреотид, сандостатин-ЛАР).

Октреотид (сандостатин, SMS-201995) -- первый аналог соматостатина, используемый в клинической практике с середины 1980-х годов. Обладает высоким сродством к соматостатиновым рецепторам 2-го подтипа, по своей СТГ-ингибирующей активности превышает нативный гормон в 45 раз. В суточной дозе 100 мкг 3 раза в день подкожно вызывает нормализацию уровня СТГ и ИРФ-1 соответственно у 50 и 40% пациентов, значительно снижая секрецию данного гормона у 85% больных. Как показало большое количество исследований, терапия октреотидом приводит к быстрому выраженному клиническому эффекту. Улучшение общего состояния наступает уже через несколько дней от начала лечения. У 95% больных значительно уменьшается степень проявления таких клинических симптомов, как головная боль, отечность, потливость, артралгии, общая слабость.

В последние годы создана пролонгированная форма октреотид-сандостатин-ЛАР, а также ланреотид (соматулин). Заключение лекарства в специальные микросферы из поли-DL-лактид-когликолид-глюкозного полимера обуславливает их особенности фармакокинетики, благодаря чему количество инъекций в отличие от сандостатина составляет не три в день, а всего 2—3 в месяц (30 мг в/м — одна инъекция) в случае соматулина и одна инъекция в 28 дней (10—30 мг в/м) в случае сандостатина-ЛАР.

В химической структуре ланреотида присутствие группы 3-(2-naftyl)-D-Ala вне кольца привело к более высокой избирательности по отношению к соматостатиновым рецепторам по сравнению с нативным соматостатином и медленному ферментному расщеплению. Длительность действия ланреотида PR достигается при помощи того, что ланреотид помещен на поверхности и внутри биodeградирующих микросфер. Непосредственно после инъекции препарат высвобождается с поверхности микросфер, что сопровождается быстрым подъемом концентрации ланреотида в крови через 2 часа после в/м введения и последующим медленным снижением его уровня в течение примерно 48 часов. Затем происходит постепенное высвобождение ланреотида из микросфер по мере их биологического распада, что

сопровождается новым подъемом концентрации в крови и сохранением его уровня не менее 1 нг/л на 9-14-й день после инъекции.

При введении сандостатина-ЛАР концентрация препарата также быстро нарастает благодаря высвобождению с поверхностимикросфер, затем снижается и остается на низком уровне в течение 7 дней с новым подъемом уровня в течение 7 дней с последующим сохранением высокой концентрации препарата в течение 28—42 дней.

Терапия аналогами соматостатина приводит к обратному развитию нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы: значительному регрессу симптомов акромегалической кардиомиопатии, снижению системной артериальной гипертензии, левожелудочковой гипертрофии, улучшает функциональные гемодинамические параметры. Уменьшается частота ночных апноэ.

Лечение аналогами соматостатина также приводит к быстрому улучшению деятельности сердечно-легочной системы во время физических нагрузок, снижению факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и уменьшению толщины intima-media сонных артерий. Достижение стабильно нормального уровня ИРФ-1 и супрессии СТГ ниже 1 нг/мл в течение 1 года на фоне терапии сандостатином-ЛАР приводит к практически полному восстановлению функции миокарда левого желудочка.

Одним из значимых свойств аналогов соматостатина является их способность вызывать уменьшение размеров аденомы гипофиза. Исследования показали, что соматостатин ингибирует пролиферацию как нормальных, так и опухолевых клеток. Антипролиферативный эффект соматостатина связан с активацией соматостатиновых рецепторов, при этом вовлекаются различные механизмы в зависимости от подтипа и ткани-мишени: нарушение клеточного цикла и индукция апоптоза. Активация соматостатиновых рецепторов подтипа 1, 2, 4, и 5 вероятнее всего приводит к нарушению клеточного цикла, тогда как подтипа 3 — стимулирует процессы апоптоза. Кроме того, антипролиферативное действие соматостатина может быть обусловлено его непрямыми эффектами на продукцию ростовых факторов. Наконец, не исключен ингибирующий эффект соматостатина на ангиогенез. Так, на нескольких клеточных моделях было продемонстрировано прямое подавление роста клеток эндотелия, возможно проявление эффекта за счет снижения уровня фактора роста эндотелия сосудов. Предварительная терапия пациентов октреотидом приводит к снижению индекса Ki-67 -- ядерного белка, экспрессируемого только в митотически активных метках, что выявлено при иммуногистохимическом исследовании удаленных аденом и увеличивает количество клеток, находящихся в G1 и M-периоде. Данный эффект отсутствовал в аденомах пациентов, не получавших в предоперационном периоде терапию данным препаратом.

Уменьшение размеров аденом гипофиза вероятнее всего и является результатом данного антипролиферативного действия. Значимым уменьшением размеров опухоли считают сокращение ее объема на 10-25%.

Результаты терапии аналогами соматостатина (окреотидом, соматулином и сандостатином-ЛАР) 921 пациента с акромегалией в 36 исследованиях длительностью от 1 месяца до 4,5 лет в целом показали уменьшение размера опухоли гипофиза у 382 человек (42%). В среднем размер опухоли уменьшался на 50%. При этом у пациентов, находившихся на первичной медикаментозной терапии, данный показатель составил 52%. При применении аналогов соматостатина в качестве дополнительной терапии результат значительно хуже: 21% (52 человека из 248). При этом только у 20 из 921 больного (2,2%) отмечалось увеличение размеров опухоли. Таким образом, на фоне терапии аналогами соматостатина практически у всех больных (97,8% случаев) удастся предотвратить дальнейший рост опухоли, а часто и уменьшить ее размеры, что предупреждает возможные осложнения вследствие «масс-эффекта» и является существенным аргументом в пользу назначения этих препаратов в качестве медикаментозной терапии акромегалии. При оценке возможных прогностических факторов уменьшения размера опухоли установлено отрицательное влияние ранее проводимой терапии, при этом такие факторы, как исходный объем опухоли, динамика гормональных показателей, данные сцинтиграфии с меченым радиоизотопом, практически не влияют на степень данного эффекта.

Сравнительная оценка эффективности различных аналогов соматостатина указывает на преимущества сандостатина-ЛАР (октреотида-ЛАР) в отношении воздействия на размеры опухоли как в качестве первичной, так дополнительной терапии.

Недавние исследования по сравнительной эффективности ланреотидасандостатина-ЛАР показали, что введение сандостатина-ЛАР однократно ежемесячно значительно более эффективно в отношении снижения уровня СТГ ИРФ-1, чем ланреотида 2-3 раза в месяц.

Так, в 3 независимых исследованиях было показано, что терапия сандостатином-ЛАР однократно 1 раз в месяц в дозе 20-30 мг внутримышечно более эффективна в отношении супрессии СТГ и ИРФ-1, чем соматулином в дозе 30 мг внутримышечно 1 раз в 7-14 дней. В частности, в работе Н. Turner с соавторами при лечении 10 больных было показано, что терапия ланреотидом приводит к нормализации ИРФ-1 у больных, тогда как терапия сандостатином-ЛАР увеличивает этот показатель до 70%. Среднее значение СТГ было значительно ниже на терапии сандостатином-ЛАР, чем ланреотидом ($p = 0,037$) с достоверно более высокой максимальной супрессией СТГ ($p < 0,02$). В исследовании К. Cozzi с соавторами у 12 больных акромегалией была выявлена выраженная эффективность терапии соматулином в течение 6—24 месяцев со значительным снижением уровня СТГ ($p < 0,02$) и ИРФ-1 ($p < 0,00001$) по отношению к исходному. При этом последующие 6 месяцев терапии сандостатином-ЛАР приводили к дальнейшему значительному снижению данных показателей ($p < 0,05$ в сравнении с соматулином). В многоцентровом Европейском исследовании было установлено (Р. Chanson и соавт.), что терапия ланреотидом 125 больных в течение в среднем 27 месяцев приводит

к достижению безопасного уровня СТГ (до 2 нг/мл) и менее 1 нг/мл соответственно, у 54% и 14% больных с увеличением данных показателей до 68% и 35% соответственно, на фоне 3-месячной тем-ЛАР. Количество больных, достигших нормального уровня ИРФ-1, возросло с 48% до 65%.

Терапия аналогами соматостатина приводит не только к значительному регрессу клинических симптомов акромегалии, но и обеспечивает стабильный гормональный контроль.

Увеличение длительности терапии сандостатином –Лар более 3 лет приводит к возрастанию уровня ИРФ-1 у 79% лиц, что полностью совпадает с результатами радикального хирургического лечения в случае эндоселлярных аденом. Выявлена прямая корреляционная зависимость длительности терапии аналогами соматостатина и степени снижения ИРФ-1. Более того, не исключается, что длительная терапия сандостатином-ЛАР может приводить к изменению биологической активности молекулы СТГ.

Терапию сандостатином-ЛАР рекомендуется проводить по определенной схеме.

В процессе лечения длительно действующими аналогами соматостатина могут развиваться такие побочные эффекты, как диарея, метеоризм, боли в животе, стеаторея, тошнота. Причем эти эффекты наиболее выражены при получении первой инъекции, при продолжительности лечения через 6 месяцев частота побочных эффектов уменьшается в 3-7 раз. Помимо этого могут появляться бессимптомные камни в желчном пузыре, застой желчи, расширение желчного протока.

Алгоритм применения сандостатина-ЛАР у больных акромегалией.



Эффективность терапии аналогами соматостатина при акромегалии не зависит от пола пациента, предыдущего хирургического или лучевого лечения. В некоторых исследованиях лучший контроль достигался у пациентов с невысокими исходными гормональными показателями и/или у пожилых пациентов. При помощи регрессивного анализа было показано, что уровень СТГ/ИФР-1 соответственно через 3-6 месяцев терапии является самым точным прогностическим фактором для финального исхода терапии, более точным, чем базальный уровень СТГ/ИФР-1 до начала терапии, длительность наблюдения или доза препарата.

Основными условиями эффективности лечения аналогами соматостатина являются число и тип (SSTR-2 и/или SSTR-5) соматостатиновых рецепторов и резистентность к проводимой терапии может быть обусловлена мутациями этих рецепторов. Именно поэтому пациенты, хорошо отвечающие на лечение одним аналогом соматостатина, в большинстве случаев также хорошо отвечают и на лечение другим препаратом, хотя бывают и некоторые исключения. Исследования по визуализации гипофиза с использованием радио меченного октреотида не выявили факторов, позволяющих спрогнозировать ответ на лечение аналогами соматостатина.

Аналоги соматостатина в настоящее время являются препаратами первой линии в медикаментозном лечении акромегалии. Применяются в случае неудачного хирургического вмешательства и лучевой терапии как дополнительная терапия, особенно если пациент нечувствителен к терапии

агонистами дофамина либо они абсолютно противопоказаны. В отличие от агонистов дофамина они являются эффективными средствами в качестве первичного метода лечения, особенно у пожилых, ослабленных больных. Наконец, благодаря способности вызывать уменьшение размера опухоли гипофиза они являются эффективным средством предоперационной подготовки (табл. 15).

Таблица 15

Возможности применения сандостатина-ЛАР при акромегалии

Предоперационная подготовка
Первичная терапия больных, отказавшихся от операции или имеющих противопоказания
Терапия в послеоперационном периоде в случае неэффективности хирургического лечения
Лечение больных после лучевой терапии до достижения ее результата

С начала 2000 года в практику лечения акромегалии вошел принципиально новый препарат — пегвисомант (Сомаверт), являющийся генно-инженерным аналогом эндогенного гормона роста с 9 мутациями, антагонистом рецепторов гормона роста. Определяющей функциональные особенности молекулы пегвисоманта является замена глицина на аланин в положении 120 в области связывания (сайта) 2, блокирующая связывание с рецептором. Одновременно восемь аминокислотных замен в области связывания (сайта) 1 значительно повышают аффинность молекулы антагониста к рецептору. Конформационные изменения, возникающие благодаря данной перестройке, приводят к нарушению связывания молекулы антагониста с рецептором, что в свою очередь вызывает нарушение процесса димеризации рецептора и индукции синтеза и секреции ИРФ-1. Это позволяет предупредить периферические эффекты избытка СТГ на клеточном уровне вне зависимости от присутствия соматостатиновых или дофаминовых рецепторов в опухоли гипофиза.

Терапия пегвисомантом уже через 2 недели от момента введения препарата приводит к значительному регрессу клинических симптомов, снижению уровня ИРФ-1 на 75% от исходного, через 3 месяца к нормализации данного показателя у 82%, а через 12 месяцев у 97% пациентов при коррекции дозы препарата в процессе лечения.

Одним из самых важных эффектов пегвисоманта является его способность к коррекции различных метаболических нарушений, которые всегда имеются у больных акромегалией и являются основной причиной их инвалидизации и повышенной смертности. В частности, данный препарат приводит к ликвидации гиперинсулинемии и снижению инсулинорезистентности, являющейся фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Пегвисомант восстанавливает показатели липидного обмена, а также уровни лептина и показатели костного ремоделирования.

Применяется в дозе 10—30 мг подкожно ежедневно.

Побочные эффекты минимальные. Могут проявляться покраснением в месте инъекции, незначительной тошнотой (до 10% больных). В течение первого месяца лечения отмечается существенное повышение уровня СТГ в сыворотке крови, коррелирующее с дозой вводимого препарата без существенного последующего возрастания, несмотря на продолжающуюся терапию. Имеются данные о единичных случаях незначительного продолженного роста аденомы на фоне терапии данным препаратом, преимущественно у лиц, не получивших в анамнезе лучевую терапию. Есть указания на 6 случаев значительного повышения уровня трансаминаз (АЛТ и АСТ) через несколько недель терапии, при этом у 4 больных наступила спонтанная нормализация на фоне продолжающейся терапии пегвисомантом, у 2 -- нормализация после прекращения лечения. На фоне лечения в 7—16% случаев отмечается появление антител к СТГ в низком титре, а также антител к пегвисоманту, без отрицательного влияния на степень нормализации ИРФ-1. Учитывая вышесказанное, при назначении терапии пегвисомантом необходим контроль размеров аденомы гипофиза (1 раз в 6 месяцев), функции печени (1 раз в месяц). Контроль уровня ИРФ-1 необходимо проводить каждые 4—6 недель с возможной коррекцией дозы препарата. Начальная доза составляет 10 мг в сутки, максимальная ежедневная доза 30 мг.

Несмотря на высокую эффективность препарата, ввиду недостаточной изученности его безопасности и действия на размеры опухоли гипофиза, показаниями к его применению являются: 1-- отсутствие эффективности аналогов соматостатина при сроке лечения ими не менее 3 месяцев; 2 - сохранение выраженных побочных эффектов после 6 и более месяцев терапии аналогами соматостатина, несмотря на их клинико-гормональную эффективность. Суммируя вышесказанное, алгоритм лечения акромегалии может быть представлен в виде следующей схемы (рис. 7).

Симптоматическая терапия акромегалии определяется в каждом конкретном случае и зависит от характера степени вовлечения в патологический процесс того или иного органа или системы организма (коррекция изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, метаболических нарушений, лечение осложнений лучевой терапии).

Прогноз зависит от своевременности выявления и успешности лечения акромегалии.

Профилактики данного заболевания не существует.

