

Акромегалия. Современные подходы к диагностике и лечению

М.Л. Кирилюк

Украинский НПЦ эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины

Акромегалия – заболевание нейроэндокринной системы, обусловленное избыточной продукцией соматотропина (СТГ) у лиц с законченным физиологическим ростом и характеризующееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением функционального состояния сердечно-сосудистой, легочной системы, периферических эндокринных желез, различных видов метаболизма.

Этиология

Чаще всего причиной акромегалии является аденома гипофиза (соматотропинома или смешанная опухоль), продуцирующая только СТГ или СТГ и пролактин одновременно.

В 40% случаев опухолей гипофиза, продуцирующих СТГ, выявляются мутации α -субъединицы G-протеина, так называемого gsp-онкогена. G-белок связан с рецептором соматостатина (pCC), который задействован в активации фосфолипазы C и повышении концентрации внутриклеточного кальция. Мутация приводит к накоплению в клетках большого количества цАМФ, усилению диф-

ференцировки, пролиферации и повышенной гормональной секреции. Эти опухоли имеют гиперсекреторный статус, происходят из высокодифференцированных клеток, плохо реагируют на агенты, действующие через цАМФ (соматолиберин). Отмечена их хорошая чувствительность к соматостатину, тогда как отсутствие онкогенов ассоциируется с резистентностью к его аналогам.

Семейство G-протеин-связывающих трансмембранных pCC включает 5 подтипов, которые имеют различные молекулярные, биохимические и фармакологические характеристики и неодинаковое распределение в опухолях. pCC типа 2 и pCC типа 5 экспрессируются почти во всех соматотрофных опухолях, pCC типа 1 и 3 – почти в 50% всех опухолей гипофиза, а pCC типа 4 не выявлен ни в одном из типов опухолей гипофиза.

Реже этиологической причиной акромегалии могут быть соматолиберин-продуцирующие опухоли (гамартрома, ганглиоцитомы, нейроцитомы, карциноид легких или поджелудочной железы, мелкоклеточный бронхогенный рак, опухоли надпочечника). Изредка акромегалия обусловлена наследственными заболеваниями: множественной эндокринной неоплазией типа I, синдромом МакКьюна-Олбрайта, семейной акромегалией и комплексом Карни.

Соматотропинома составляет 14% всех оперируемых опухолей гипофиза, а ее распространенность составляет 5-10 случаев на 1 млн населения.

* адреса для листування (Correspondence): Український НПЦ ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин, вул. Кловський узвіз, 13А, м. Київ, 01021, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

Клиническая картина

Разнообразие клинических симптомов и развивающихся осложнений данного заболевания обусловлено как непосредственным анаболическим эффектом гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) на мышечную, хрящевую, костную ткань, так и воздействием на различные обменные процессы (стимуляцию липолиза, контринсулярные эффекты, проявляющиеся в замедлении периферической утилизации глюкозы, активизации ее печеночной продукции и др.).

Классические симптомы акромегалии – выступающие лобные бугры, грубые черты лица, широкая переносица, толстые губы, выступающая нижняя челюсть с увеличенными межзубными промежутками, крупные кисти и стопы.

К признакам сдавления смежных анатомических структур соматотропиномой относятся головная боль, сужение полей зрения (из-за сдавления зрительного перекреста) и поражение черепно-мозговых нервов, проходящих внутри пещеристого синуса.

Больные акромегалией часто жалуются на головную боль и утомляемость. Около 30% из них страдают артериальной гипертонией, вероятно, обусловленной увеличением объема плазмы и структурными изменениями сосудов. Существует и особая форма поражения сердца – акромегалическая кардиомиопатия. У молодых недавно заболевших лиц систолическая функция левого желудочка обычно не изменена, хотя его масса может быть увеличена, а систолическая функция при физической нагрузке – снижена. Чаще всего

Таблица 1. Сопутствующие характерные для акромегалии признаки и симптомы

- Потливость
- Головные боли
- Усталость
- Боли в суставах
- Нарушение полей зрения
- Гипогонадизм
- Снижение энергии
- Мышечная слабость
- Депрессия
- Снижение либидо
- Парестезии
- Карпальный туннельный синдром
- Гипертония
- Апноэ во сне
- Сахарный диабет / нарушенная гликемия натощак
- Периферическая нейропатия
- Артроз

при акромегалии страдает диастолическая функция левого желудочка. Выраженность кардиомиопатии коррелирует с длительностью болезни. В отсутствие лечения со временем возникает сердечная недостаточность.

Часто встречающиеся при акромегалии артериальная гипертония и сахарный диабет способствуют прогрессированию ишемической болезни сердца. Почти постоянный симптом акромегалии – апноэ во сне (их выявляют почти у 90% больных с храпом) (табл. 1).

Еще одно распространенное проявление акромегалии – потливость. Разрастание синовиальных оболочек и суставных хрящей приводит к артропатии, которая вызывает дегенеративные изменения суставов (в первую очередь, опорных). Сдавление срединного нерва приводит к синдрому запястного канала (встречается у 20% больных).

Считается, что при акромегалии повышен риск развития многих опухолей, прежде всего, рака толстой кишки. До 30% больных страдают полипозом толстой кишки (предраковое заболевание).

Диагностика

Диагностика акромегалии основана на данных клинических и лабораторных исследований. Характерные изменения внешности, особенно увеличение кистей и стоп, можно заметить даже при незначительном повышении уровня СТГ. Тем не менее, болезнь часто остается нераспознанной: диагноз устанавливают в среднем только через 9 лет после появления первых симптомов.

Лабораторная диагностика. Секреция СТГ при акромегалии имеет пульсирующий характер с колебаниями показателей от 5-10 до 50-80 нг/мл в течение 20-40 мин. Многократные измерения СТГ 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 пульсаций в день). С другой стороны, нередко можно наблюдать пациентов с клиническими признаками активной акромегалии, у которых в случайно взятой пробе крови уровень СТГ будет меньше 1,5 нг/мл.

К факторам, ложноповышающим уровень СТГ натощак, относятся боль, стресс, сахарный диабет 1 типа, хронические заболевания почек, недоедание, длительное голодание.

В настоящее время «золотым» стандартом в диагностике акромегалии является оральный

глюкозотолерантний тест (ОГТТ). При проведенні теста забор крові проводиться натощак, а також кожні 30 мин. в течение 2-3 ч после приема 75 г глюкозы. В норме прием глюкозы вызывает снижение уровня СТГ, вплоть до минимально определяемого, у 94% здоровых лиц, но не у больных акромегалией.

При оценке результатов ОГТТ рекомендуют учитывать такие параметры как пол, возраст, ИМТ, соотношение окружностей талии и бедра. Базальный и минимальный уровень СТГ достоверно выше у женщин, чем у мужчин. Выявлена отрицательная корреляция возраста, ИМТ и соотношения окружностей талии и бедра с базальным и минимальным уровнем СТГ. Кроме того, показано, что на результаты ОГТТ оказывают влияние половые стероиды, и для правильной интерпретации данных у женщин тест предпочтительно проводить в ранней фолликулиновой фазе.

При активной стадии акромегалии тест считается положительным, если отсутствует снижение гормона роста ниже 1 нг/мл (2,7 мЕд/л). Такая реакция отмечается у большинства больных. Однако до 41% лиц с данным заболеванием имеют парадоксальный подъем уровня СТГ в ответ на гипергликемию. Данный феномен объясняется повышенной экспрессией GIP-рецептора в СТГ-секретирующих аденомах гипофиза.

Проблема возникает также, когда тест проводится у больных с минимально выраженными клиническими признаками акромегалии, базальным уровнем СТГ от 1 до 3 нг/мл. В настоящее время созданы новые «суперчувствительные» методики, в частности, иммунолюминиметрический и флюориметрический методы с чувствительностью до 0,005 нг/мл, позволяющие поставить диагноз в случае так называемой «мягкой» акромегалии.

Показано, что применение ранее широко используемого теста с тиролиберинем (500 мкг внутривенно) не несет дополнительной информации для диагностики акромегалии. Тест с соматолиберинем (100 мкг внутривенно) также не является ценным как в диагностике СТГ-продуцирующих аденом, так и в диагностике эктопической продукции соматолиберина. До недавнего времени в качестве «интегратора» секреции СТГ предлагалось использовать значение содержания в крови ИФР-1-связывающего белка-3, выработка которого индуцируется одновременно гормоном роста и ИФР-1. Определение уровня данного

белка рекомендуется проводить в пограничных случаях, когда имеется сочетание положительного ОГТТ в отношении подавления СТГ с минимально повышенным уровнем ИФР-1.

В настоящее время установлено, что 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. На 2010 год в литературе было представлено только 50 случаев акромегалии, обусловленной эктопической продукцией соматолиберина.

Наилучшим диагностическим маркером, подтверждающим хроническую гиперпродукцию СТГ, является уровень ИФР-1 в плазме крови. Такое утверждение основывается на ряде факторов: в конечном итоге, ИФР-1 ответственен за большинство клинических проявлений акромегалии; уровень ИФР-1 отражает средний уровень СТГ за предшествующий день; ИФР-1, в отличие от СТГ, не подвержен колебаниям в течение короткого периода времени вследствие длительного периода полужизни и даже незначительно повышенный уровень СТГ сопровождается высоким уровнем ИФР-1.

Таким образом, в отличие от СТГ однократное определение уровня ИФР-1 может реально использоваться для дифференциальной диагностики лиц с нормальной и патологической секрецией СТГ. Для правильной интерпретации получаемых результатов уровня ИФР-1 необходимо помнить ряд положений: уровень ИФР-1 зависит от пола и возраста, а также от характера питания. Изменение уровня ИФР-1 (вплоть до нормального значения, соответствующего данному полу и возрасту) возникает при расстройстве или недостаточности питания любого происхождения, голодании, тяжелых заболеваниях печени и почек. Установлено также, что применение оральных (но не трансдермальных) эстрогенов снижает уровень ИФР-1, поэтому рекомендуется с осторожностью интерпретировать результаты определения уровней ИФР-1 у женщин, по-

лучающих заместительную гормональную терапию. Установлено также, что наличие у пациента хронического заболевания кишечника, нервной анорексии, гипотиреоза, а также декомпенсации сахарного диабета 1 типа может изменять продукцию ИФР-1.

В связи с нередким расхождением результатов определения уровней СТГ и ИФР-1 между лабораториями различных исследовательских центров из-за использования разных методик определения содержания данных гормонов, что затрудняет интерпретацию получаемых результатов, Консенсусом 2010 года введен ряд строгих рекомендаций. В частности, для улучшения интерпретации показателей СТГ считается необходимым использование международного стандарта ВОЗ (WHO IS 98/574), согласно которому единицей измерения является мкг/л. Консенсусом принято, что исследование уровня общего ИФР-1 является достаточным для отражения состояния секреции СТГ как с целью диагностики данного заболевания, так и мониторинга после проведения различных видов терапии.

Определение уровня свободного ИФР-1 или связывающих его белков, в частности ИФР-1-связывающего белка-3, грелина, не несут дополнительной клинической информации.

Оценка эффективности лечения и критерии ремиссии. Несмотря на то, что уровни СТГ и ИФР-1 тесно коррелируют между собой, у больных в активной стадии заболевания и здоровых индивидуумов существуют доказательства, указывающие на высокую частоту расхождения (до 30%) между данными показателями у лиц, подвергнутых различным видам лечения. Причем чаще всего регистрируется сочетание нормальных показателей СТГ и повышенных уровней ИФР-1. Предположительно, выявляемые расхождения могут быть результатом недостаточного количества определений показателя СТГ, которые не отражают суточную секрецию гормона, различия в периоде полужизни гормонов, пульсирующий

характер секреции, а также из-за отсутствия стандартизации методик.

С введением в лабораторную практику ультрачувствительных методов диагностики **критерии ремиссии** становятся еще более строгими в отношении показателей СТГ, что сформулировано в Консенсусе 2010 года. Принято решение считать, что заболевание контролируется, если базальный или случайный уровень СТГ составляет менее 1 нг/мл, а минимальный уровень СТГ в ходе ОГТТ – менее 0,4 нг/мл, а показатель ИФР-1 соответствует норме (табл. 2).

Инструментальная диагностика

Поскольку главной причиной акромегалии (более 95%) является возникновение СТГ-продуцирующей аденомы гипофиза (соматотропиномы), основным в инструментальной диагностике данного заболевания является применение современных методов ее визуализации. В настоящее время разработан оптимальный метод визуализации аденомы гипофиза, которым является МРТ.

Отсутствие лучевой нагрузки и возможность многократного применения данного метода 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, а также надежно доказать «пустое» турецкое седло. По данным Российского Эндокринологического Научного Центра, в случае соматотропином преобладают макроаденомы (80%) с экстраселлярным распространением (72%), преимущественно латероселлярным (73%). Данный тип распространения аденом за пределы турецкого седла является наиболее сложным с позиций радикального удаления опухоли. Микроаденомы в подавляющем большинстве

Таблица 2. Исходы лечения акромегалии (Giustina A. et al., 2010)

Результат	Критерии	Тактика
Активная акромегалия	Случайный СТГ >1 мкг/л и самый низкий СТГ после ОГТТ ≥0,4 мкг/л Повышение ИФР-1 Клинические признаки активности присутствуют	МРТ периодически Наблюдение и активное лечение осложнений Лечить акромегалию активно или изменять лечение
Контролируемое заболевание	Случайный СТГ <1 мкг/л и самый низкий СТГ после ОГТТ <0,4 мкг/л Нормальный уровень ИФР-1, сведенный по полу и возрасту	МРТ каждые 2-3 года Не изменять назначенное лечение Рассмотреть возможность снижения дозы аналогов соматостатина

(80%) локализуються в латеральних отделах аденогипофіза.

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

Современные методы лечения акромегалии

Хирургическое лечение. Первая операция по поводу акромегалии была проведена F. Paul в 1892 г. в Ливерпуле путем краниотомии через височную область. В 1908 г. J. Nosheneegg впервые осуществил операцию трансфеноидальным доступом, и в начале 1970-х гг. G. Guiot и J. Hardy утвердили трансфеноидальный доступ как основной при оперативных вмешательствах на гипофизе.

Показания. В настоящее время трансфеноидальная аденомэктомия по-прежнему является методом выбора в лечении акромегалии. Хирургическое лечение имеет ряд преимуществ по сравнению с другими методами лечения данного заболевания. Главным из них является быстрота наступления эффекта. В случае успешной операции (радикальной) уже в раннем послеоперационном периоде отмечается нормализация ответа СТГ на введение глюкозы, а в период от нескольких недель до 2-3 месяцев – нормализация уровня ИФР-1. Аденомэктомия позволяет ликвидировать так называемые «масс-эффекты», развившиеся у пациента вследствие давления опухолевой массы: зрительные, различные неврологические нарушения, головные боли, нередко являющиеся ведущей жалобой. Более того, оперативное вмешательство оптимизирует (усиливает) эффект последующей дополнительной терапии, в частности аналогами соматостатина, назначаемой в случае неполного удаления опухоли в силу ее значительных размеров и/или особенностей расположения.

Эффективность. Одним из главных факторов, определяющих исход оперативного вмешательства, является размер и характер распространения аденомы. Так, наличие у пациента опухоли эндоселлярной локализации позволяет достичь ремиссии в 78-88% случаев (в основном при удалении эндоселлярных микроаденом), причем в случае экстраселляр-

ных аденом, особенно гигантских, этот шанс практически сводится к нулю. К сожалению, большинство больных акромегалией ввиду позднего выявления заболевания к моменту постановки диагноза имеют макроаденому (до 88%), с частотой экстраселлярного распространения до 83%. Прогностически наименее благоприятными являются смешанные СТГ/ПРЛ-секретирующие макроаденомы гипофиза с латероселлярным ростом и высокой пролиферативной активностью.

По данным разных исследователей, частота истинного рецидива акромегалии колеблется от 0 до 8,4% с максимальным сроком возникновения от момента первой операции 10 лет. Нередко так называемый «ранний» рецидив акромегалии может быть обусловлен развитием «ребаунд-эффекта» после отмены предоперационной терапии длительно действующими аналогами соматостатина, особенно если данный вид лечения проводился в течение длительного времени.

Установлено, что частота рецидива минимальна, если хотя бы 1 раз в послеоперационном периоде выявлено снижение СТГ ниже 2 нг/мл в ходе ОГТТ. Считается, что другим надежным фактором, препятствующим рецидиву, является послеоперационная лучевая терапия. Значительно влияет на исход оперативного вмешательства техническая нейрохирургическая оснащенность (эндоскопический контроль, нейронавигация, интраоперационный гормональный анализ и МРТ-контроль), позволяющая увеличить процент послеоперационной ремиссии, а также человеческий фактор (опытный нейрохирург).

Проблема ведения больных после первичной неудачной аденомэктомии является полностью нерешенной. Повторная операция (радикальная) может быть успешной, если отсутствуют признаки инвазии опухоли, что подтверждается результатами интраоперационного и последующего гистологического исследования, а также при исходном уровне СТГ не более 40 мкг/л. Частота ремиссии после повторного хирургического вмешательства составляет от 21,3 до 75% случаев без развития серьезных хирургических осложнений и значительных нарушений тропных функций гипофиза.

К сожалению, несмотря на совершенствование нейрохирургической техники, не менее 50% пациентов после проведенного нейрохирургического вмешательства требуется дополнительная

терапия (медикаментозная и/или лучевая).

Лучевая терапия акромегалии. Лечение акромегалии предполагает не только достижение гормонального контроля, но и контроль за опухолевой массой, поэтому в случае сохранения остаточной аденоматозной ткани одним из способов такого контроля является проведение лучевой терапии.

В период развития клинической радиологии было определено 2 основных направления в лечении аденом гипофиза: послеоперационная лучевая терапия, предложенная Gushing для профилактики рецидивов и продолжающегося роста нерадикально оперированных опухолей, и самостоятельное радикальное лучевое лечение, разработанное Weslere и Gramegna, проводимое с целью уменьшения гормональной активности аденом гипофиза, прекращения их роста и резорбции опухолевой ткани начала 19 века: впервые французский радиолог Gramegna в 1909-м году применил источник рентгеновского излучения для лечения больного акромегалией методом «освещения через рот».

Показания к проведению лучевой терапии весьма ограничены. Лучевая терапия как первичный метод лечения применяется только при невозможности проведения аденомэктомии из-за отсутствия специализированной нейрохирургической службы, либо при категорическом отказе больного. Как дополнительный метод – при агрессивных опухолях гипофиза с инвазией в окружающие структуры, включая кавернозные синусы, височные доли; в случае неполного удаления аденомы, особенно в сочетании с неблагоприятной гистологической картиной (большое количество митозов, высокий показатель клеточной пролиферации, аденокарцинома) с целью подавления дальнейшей клеточной пролиферации и гиперпродукции СТГ. Лучевая терапия показана также пациентам, резистентным к терапии аналогами соматостатина, либо когда есть серьезные противопоказания к проведению данных видов лечения и/или в случае отказа пациента от других методов лечения.

Традиционная дистанционная гамма-терапия как самостоятельный метод лечения акромегалии практически не имеет своих приверженцев, но активно используется как дополнение к хирургическому лечению. Облучение проводится фракционированными дозами, не превышающими 1,75 Гр/сеанс (общая доза 45-50 Грей за 30 сеансов), статичес-

ким либо ротационным методом. Анализ эффективности дистанционной гамма-терапии на когортах пациентов от 45 до 411 человек с длительностью катамнеза (медиана) от 6,7 до 15 лет показал, что достижение ремиссии заболевания происходит у 30-50% больных в сроки 5-10 лет от момента лучевой терапии и у 75% - через 15 лет после облучения.

Помимо отдаленности во времени лечебного эффекта, данный вид терапии обладает и другими значимыми недостатками. К ним относятся возможность повреждения окружающих тканей мозга, поражения зрительных нервов и развитие пангипопитуитаризма. Степень гипопитуитаризма положительно коррелирует с длительностью постлучевого периода: через 2-5 лет данное осложнение регистрируется у 10-29% больных, через 10 лет – у 50-54% пациентов возникают новые проявления гипопитуитаризма, требующие применения заместительной гормональной терапии, а после 15 лет с момента облучения данное осложнение имеют до 60% лиц.

Помимо указанных осложнений возникает поражение сосудов головного мозга, что в 2-4 раза увеличивает риск инсульта, ограничивающего продолжительность жизни в 2 раза. Этот эффект сохраняется независимо от уровней СТГ и ИРФ-1, размера опухоли, распространения ее за пределы турецкого седла или наличия гипопитуитаризма.

Есть предположения, что лучевая терапия может приводить к нейропсихологическим изменениям, нарушению когнитивных функций ЦНС: снижению памяти, вербальной функции, депрессии.

В настоящее время для минимизации воздействия на окружающие здоровые ткани при проведении лучевой терапии и уменьшения побочных эффектов предпочтение отдается узкофокусированным методикам (*стереотаксическая радиотерапия, протонотерапия, гамма- и кибер-нож*).

В ряде центров проводится *мегавольтовое облучение* (стереотаксическая радиотерапия) с использованием линейного ускорителя. Используются несколько полей облучения с целью максимальной концентрации дозы в области гипофиза и минимальной – в окружающих тканях. Обычная доза облучения составляет 45-50 Грей в виде 25 фракционных доз; ежедневная доза – 1,8 Грей в течение 5 дней в неделю в течение 5 нед.

Однократная фракционная радиохирurgia

может быть проведена как с помощью линейного ускорителя, так и гамма-ножа. При проведении облучения с применением гамма-ножа происходит концентрация гамма-лучей, исходящих из 201 источника, содержащих радиоактивный кобальт-60 (^{60}Co), на узком поле.

Результаты применения техники линейного ускорения (*стереотаксической фракционной радиотерапии*) сходны с таковыми в случае *дистанционной гамма-терапии*. Так, по данным ряда исследований, в сроки наблюдения от 1,5 до 5,5 года на группах от 7 до 96 человек (всего 904) ремиссия наступает у 10-60% больных. Использование гамма-ножа позволяет достичь ремиссии акромегалии у 17-67% лиц в сроки от 2 до 5 лет, что показано при катанестическом наблюдении в целом в группе из 631 человека. Таким образом, несмотря на усовершенствование техники лучевой терапии, значимого повышения эффективности данного вида лечения не отмечено. Правда, при использовании техники гамма-ножа частота осложнений уменьшается до 0,001%.

Протонотерапия проводится многопольноконвергентным методом с 15-25 полей в левой височной области способом «напролет» в дозе 50-80 Грей, как правило, в один сеанс. При сроках наблюдения до 20 лет клиническое улучшение с положительной динамикой гормональных показателей отмечено у 46% больных, ремиссия заболевания – у 44%. Медленное развитие ремиссии обусловлено постепенным супрессивным воздействием пучка протонов на секрецию СТГ и ИФР-1.

Согласно данным, полученным в радиационной лаборатории Lawtence в Беркли, после облучения гипофиза методом протонотерапии с «остановкой» пучка в «мишени» (суммарная доза 100-120 Гр) ремиссия заболевания через 2 года была достигнута у 27,5% пациентов, через 5 лет – у 56%, через 10 лет – у 75% и через 20 лет – у 92,5%. При неполном облучении СТГ-продуцирующей аденомы (как правило, при диаметре опухоли более 15 мм) или при инвазивном опухолевом росте в базальные отделы твердой мозговой оболочки эффективность метода резко снижается.

В настоящее время такие виды лучевой терапии, как рентгенотерапия и интраселлярная имплантация радиоактивных изотопов Y^{90} и Au^{198} не применяются из-за недостаточной эффективности, с одной стороны, и выраженности побочных эффектов – с другой.

Ввиду отдаленности во времени эффекта

лучевой терапии в отношении супрессии СТГ и ИФР-1, необходимо ее комбинирование с медикаментозной терапией у чувствительных пациентов. Каждые 6-12 мес. показана отмена медикаментозной терапии с исследованием СТГ в ходе ОГТТ и ИФР-1 для определения возможного наступления ремиссии заболевания. В данные временные моменты также обязательно исследование степени гипопитуитаризма для своевременного назначения или коррекции заместительной гормональной терапии.

Особенностью состояния после проведения лучевой терапии является развитие постлучевой гиперпролактинемии, частота которой в случае гамма-терапии в 2 раза выше, чем после проведения протонотерапии (соответственно у 52 и 23% больных). Назначение небольших доз агонистов дофамина (2,5-5,0 мг бромкриптина, 0,5-1,5 мг каберголина) приводит к нормализации содержания пролактина.

По данным литературы, в различные сроки от момента лучевой терапии, кроме гиперпролактинемии и гипопитуитаризма, отмечаются следующие побочные эффекты: постлучевой отек области гипофиза, кровоизлияние в гипофиз, височная эпилепсия, зрительные нарушения (парез глазодвигательного нерва, приходящий птоз, частичная или полная атрофия зрительных нервов), постлучевая энцефалопатия.

Медикаментозное лечение акромегалии. Первые попытки применения различных фармакологических средств лечения акромегалии относятся к началу XX века. Это были препараты йода, мышьяка, стрихнина, кофеина, ртути, а также эстрогены, которые не оказывали желаемого эффекта или уменьшали проявления только клинических симптомов. После того, как в 1972 г. А. Liuzzi и соавт. случайно было обнаружено парадоксальное подавление секреции СТГ препаратом L-ДОПА, для лечения акромегалии с 1974 г. стал применяться дофаминовый агонист бромкриптин. Однако 30-летний клинический опыт показал, что данный препарат способен вызывать нормализацию уровня СТГ менее чем у 20% пациентов и нормализацию уровня ИФР-1 менее чем у 10% больных (с учетом современных критериев ремиссии заболевания). Кроме того, лишь в единичных случаях бромкриптин вызывает незначительное уменьшение размера опухоли гипофиза.

Новый дофаминовый агонист *каберголин* обладает более длительным периодом действия (до 72 ч) и значительно меньшим количеством побочных эффектов, чем бромкриптин. В дозе

от 1 до 3,5 мг (в среднем 1,75 мг) в неделю или 0,5 мг ежедневно терапия каберголином приводит к снижению уровня ИФР-1 у 47-67% больных, а его нормализации – у 28-50%. 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 ИФР-1. Исследования показали, что оптимальный эффект отмечен при исходном уровне ИФР-1, не превышающем 750 нг/мл. В отличие от бромкриптина, терапия каберголином вызывает уменьшение размера аденомы гипофиза различной степени в 16-20% случаев, а при наличии смешанной аденомы – до 50% исходного объема опухоли (таблица 1).

В настоящее время в медикаментозном лечении акромегалии препаратами первой линии являются длительно действующие *аналоги соматостатина*. Толчком к их созданию явилось открытие в 1972 году гипоталамического фактора, являющегося 14-аминокислотным циклическим пептидом, подавляющим секрецию гормона роста и названного позднее соматостатином. В 1979 г. был осуществлен синтез 8-аминокислотного аналога, названного октреотидом, вошедшего в клиническую практику с 1984 г. Препарат обладал высокой связывающей способностью с соматостатино-

выми рецепторами подтипа 2, превышал эффективность природного соматостатина в 45 раз и был способен вызывать нормализацию уровня СТГ и ИФР-1 у 60 и 50% пациентов соответственно, уменьшать размеры аденомы. Создателям данного препарата в 1991 г. была присуждена премия Галена, являющаяся аналогом Нобелевской премии в области фармакологии (табл. 3).

Неудобство применения октреотида из-за частых инъекций, а также неудовлетворительные результаты длительных инфузий явились поводом к созданию препарата с более продолжительным действием. В 1993 г. был создан качественно новый препарат под международным некоммерческим названием Lanreotide SR (*ланреотид*), годом позже – *октреотид ЛАР*.

Ланреотид применяется 2-3 раза в месяц (30 мг внутримышечно в одной инъекции). Терапию октреотидом ЛАР рекомендуется начинать с в/м введения 20 мг с 4-недельными интервалами в течение 3 мес. Последующую коррекцию дозы следует обосновывать, исходя из уровня гормона роста в плазме крови, концентрации ИФР-1, а также клинических признаков заболевания. Для пациентов, у которых в пределах этого 3-месячного периода клинические симптомы и биохимические параметры (гормон роста, ИФР-1) контролируются

Таблица 3. Сравнение различных препаратов для лечения акромегалии (Giustina A. et al., 2010)

Препарат	Начальная доза	Максимальная доза	Побочные эффекты	Параметры, за которыми необходимо следить	Показания
<i>Стимуляторы дофаминовых рецепторов</i>					
Каберголин	1 мг/нед. внутрь	4 мг/нед.	Тошнота, боль в животе, головная боль	СТГ, ИФР-I	Опухоли, одновременно секретирующие СТГ и пролактин
<i>Аналоги соматостатина</i>					
Октреотид	50 мкг п/к 3 раза в сутки	200 мкг 3 раза в сутки	Тошнота, боль в животе, желчные камни	СТГ, ИФР-I, УЗИ желчного пузыря (при необходимости)	Опухоли, чувствительные к аналогам соматостатина
Октреотид длительного действия	10 мг в/м каждые 4 нед.	30 мг каждые 4 нед.	Тошнота, боль в животе, желчные камни	СТГ, ИФР-I, УЗИ желчного пузыря (при необходимости)	Опухоли, чувствительные к аналогам соматостатина
Ланреотид	60 мг в/м каждые 2 нед.	120 мг 1 раз в неделю	Тошнота, боль в животе, желчные камни	СТГ, ИФР-I, УЗИ желчного пузыря (при необходимости)	Опухоли, чувствительные к аналогам соматостатина
Ланреотид длительного действия	60 мг в/м каждые 4 нед.	120 мг каждые 4 нед.	Тошнота, боль в животе, желчные камни	СТГ, ИФР-I, УЗИ желчного пузыря (при необходимости)	Опухоли, чувствительные к аналогам соматостатина
<i>Блокаторы рецепторов СТГ</i>					
Пегвисомант	10 мг/сут. п/к	40 мг/сут.	Головная боль, утомляемость, повышение активности печеночных ферментов	Биохимические показатели функции печени ежемесячно в первые 6 мес., затем каждые 6 мес.; МРТ ежегодно; только ИФР-I (но не СТГ)	Высокий уровень ИФР-I, несмотря на лечение аналогами соматостатина

ются не в полной мере, дозу можно повысить до 30 мг каждые 4 нед.

Показано, что терапия ланреотидом и октреотидом ЛАР приводит к полному исчезновению основных клинических симптомов заболевания в 47-81% случаев. Известна способность данных препаратов вызывать нормализацию уровня ИФР-1 в 66-88% случаев.

По мере накопления результатов клинических исследований было показано, что длительная терапия аналогами соматостатина эффективна не только в качестве дополнительного лечения к неудачному хирургическому вмешательству и/или лучевой терапии, но является высокоэффективным методом первичной терапии акромегалии. На когортах больных от 91 до 128 человек с длительностью лечения до 5 лет показана возможность достижения сходной ремиссии заболевания как при первичной, так и при дополнительной терапии соответственно у 57-73% и у 51-79% больных.

Одним из значимых свойств аналогов соматостатина является их способность вызывать уменьшение размеров аденомы гипофиза. Установлено, что у 97,8% больных терапия длительно действующими аналогами соматостатина позволяет контролировать рост опухоли гипофиза с уменьшением ее объема в среднем у 42% больных (в случае первичной терапии данный показатель увеличивается до 52%). Степень уменьшения объема опухоли достигает 85% от исходных показателей.

В начале 2000-х гг. была создана особая форма препарата – Lanreotide Autogel (*ланреотид аутогель*). В зависимости от чувствительности пациента препарат применяется в дозе 60-120 мг с частотой введения 1 раз в 28-56 дней.

К сожалению, не менее 25% больных акромегалией не достигают клинико-гормональной ремиссии акромегалии, несмотря на проведение комбинированной терапии, включая длительно действующие аналоги соматостатина. С начала 2000 г. в практику лечения акромегалии вошел принципиально новый препарат – *пегвисомант*, являющийся генно-инженерным аналогом эндогенного гормона роста с 9 мутациями, антагонистом рецепторов гормона роста (исследования ACROSTADY и GPOS). 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 ИФР-1. Это

позволяет предупредить периферические эффекты избытка СТГ на клеточном уровне.

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. Длительная терапия пегвисомантом вызывает значительное снижение уровня глюкозы натощак и улучшает толерантность к глюкозе. Более того, лечение данным препаратом улучшает периферическую и печеночную чувствительность к инсулину. Препарат приводит к ликвидации гиперинсулинемии и снижению инсулинорезистентности, являющейся фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Также он вызывает достоверное уменьшение толщины комплекса intima-media сонных артерий, что также снижает кардиоваскулярный риск, приводит к значительному регрессу проявлений акромегалической кардиомиопатии, повышает толерантность к физическим нагрузкам. Терапия данным препаратом уже через 2 недели от момента его введения приводит к значительному регрессу клинических симптомов, снижению уровня ИФР-1 на 75% от исходного, через 3 месяца – к нормализации данного показателя у 82%, а через 12 месяцев – до 97% пациентов при коррекции дозы препарата в процессе лечения. Дозы препарата составляют 10–40 мг в день подкожно или 40 мг внутримышечно 2 раза в неделю. Монотерапия пегвисомантом также эффективна и безопасна, как и в комбинации с октреотидом ЛАР.

Недавно создан препарат, представляющий собою мультилигандный аналог соматостатина, обладающий высокой связывающей способностью с 4 подтипами соматостатиновых рецепторов: rCC1, 2, 3 и 5 – *пасиреотид*. Первые результаты свидетельствуют о высокой эффективности препарата в отношении достижения клинико-гормонального контроля, а также уменьшения объема опухоли гипофиза при применении препарата в дозе 200-600 мкг подкожно 2 раза в день. Создана и его пролонгированная форма – пасиреотид ЛАР с частотой введения 1 раз в 28 дней в дозе 20-60 мг. Максимальный супрессивный эффект препарата в отношении секреции СТГ и ИФР-1 был получен при применении препарата в дозе 60 мг.

Факт одновременной экспрессии в соматотропинах различных подтипов соматоста-

тиновых и D₂-дофаминовых рецепторов послужил поводом к созданию молекул-«химер», содержащих одновременно аналог соматостатина и агонист дофамина, и получивших название «допостатины». В настоящее время проводятся клинические испытания: показана способность препарата вызывать длительное снижение уровня пролактина и ИФР-1, но не СТГ, при повторных его введениях.

В случае неоперабельных соматотропином, резистентных к терапии аналогами соматостатина, предлагается, пока в клинических испытаниях, применение препарата, представляющего собой комбинацию длительно действующего аналога соматостатина и радиоактивного изотопа Y⁹⁰, а также (тоже пока в эксперименте) антипролиферативного препарата эверолимуса, являющегося производным рапамицина.

Осложнения и коморбидные состояния (таблица 4)

Респираторные заболевания. При успешном лечении объем мягких тканей верхних дыхательных путей уменьшается и апноэ во сне могут исчезнуть. Однако во многих случаях апноэ во сне обусловлены не только обструкцией дыхательных путей, но и нарушением нервной импульсации. Для выявления апноэ во сне сначала проводят пульсоксиметрию во время ночного сна; если она выявляет нарушения, необходима сомнография. Вследствие обструкции дыхательных путей при

Таблица 4. Симптомы и коморбидные состояния, нуждающиеся в оценке и мониторинге при акромегалии

- Головная боль
- Усталость
- Гипергидроз
- Сахарный диабет
- Дислипидемия
- Гиперкальциемия
- Гипертония
- Гипертрофия левого желудочка
- Артрит
- Карпальный туннельный синдром
- Диастема, прогнатизм
- Остеопороз
- Апноэ во сне
- Полипы толстой кишки
- Увеличение простаты
- Мочевые камни
- Гипопитуитаризм
- Диффузный зоб/узловой зоб

акромегалии повышается распространенность легочных инфекций и смертность от респираторных заболеваний. Согласно рекомендациям Центра по контролю заболеваемости, при акромегалии показаны ежегодная вакцинация против гриппа, а также однократное введение пневмококковой вакцины (с ревакцинацией в возрасте старше 65 лет, если после первой вакцинации прошло больше 5 лет). Курящим больным необходимо настойчиво рекомендовать отказаться от курения.

Сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет. При гипертрофии левого желудочка, систолической или диастолической дисфункции, аритмиях, нарушениях проводимости, приобретенных пороках сердца и ишемической болезни сердца проводят обычное лечение. Необходимость проведения нагрузочных проб и эхокардиографии всем больным акромегалией не подтверждена. При снижении уровня СТГ размеры ЛЖ и его функция могут восстановиться. Состояние больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом также может улучшиться после снижения уровней СТГ и ИФР-1. При артериальной гипертензии, сахарном диабете и гиперлипидемии назначают соответствующие диету и медикаментозную терапию.

Онкологические заболевания. В большинстве случаев рак толстой кишки развивается из аденоматозных полипов; озлокачествление обычно занимает 5-10 лет. Хотя повышение риска доброкачественных и злокачественных новообразований толстой кишки у больных акромегалией не доказано, смертность от рака толстой кишки среди этих больных повышена. Поэтому при выявлении акромегалии следует сразу провести колоноскопию для исключения новообразований толстой кишки, а затем следовать национальным рекомендациям с учетом рекомендаций Американского общества по борьбе с раком, разработанным для больных из группы высокого риска: если нет новообразований, колоноскопию проводят каждые 5 лет, если они выявлены, исследование проводят чаще (с учетом числа новообразований, их размера и гистологической картины).

Выявление других злокачественных опухолей осуществляют согласно действующим рекомендациям, принятым национальными организациями. Если больной акромегалией получает лечение, сопряженное с возможным риском онкологических заболеваний (например, заместительную гормональную терапию,

Клінічна лекція

увеличивающую риск рака молочной железы, препараты тестостерона, увеличивающие риск прогрессии рака предстательной железы, лучевую терапию, увеличивающую риск опухолей головного мозга), в схему обследования нужно внести соответствующие изменения.

Прогноз

В связи с развитием многообразных осложнений акромегалия сопровождается прогрессирующей инвалидизацией, сокращением продолжительности жизни, повышенным риском смерти по отношению к общей популяции. Частота смертности больных акромегалией превышает в 4-5 раз таковую в контрольной популяции. Приблизительно 50% нелеченых больных умирают в возрасте до 50 лет.

К предикторам смертности относят время от момента возникновения заболевания до постановки диагноза, возраст пациента, наличие у больного артериальной гипертензии, сахарного диабета, а также уровень СТГ в поздние сроки после проведенного лечения.

Факторами, влияющими на снижение частоты смертности при акромегалии, являются уровни СТГ и ИФР-1. Подтверждено, что частота смертности при акромегалии возвращается к показателю в общей популяции при достижении полного контроля показателей СТГ и ИРФ-1.

(Надійшла до редакції 13.03.2014)