

Кафедра эндокринологии с курсом
детской эндокринологии
ФПК и ППС

АКРОМЕГАЛИЯ

Д.м.н., проф. Воробьев Сергей Владиславович.

Акромегалия

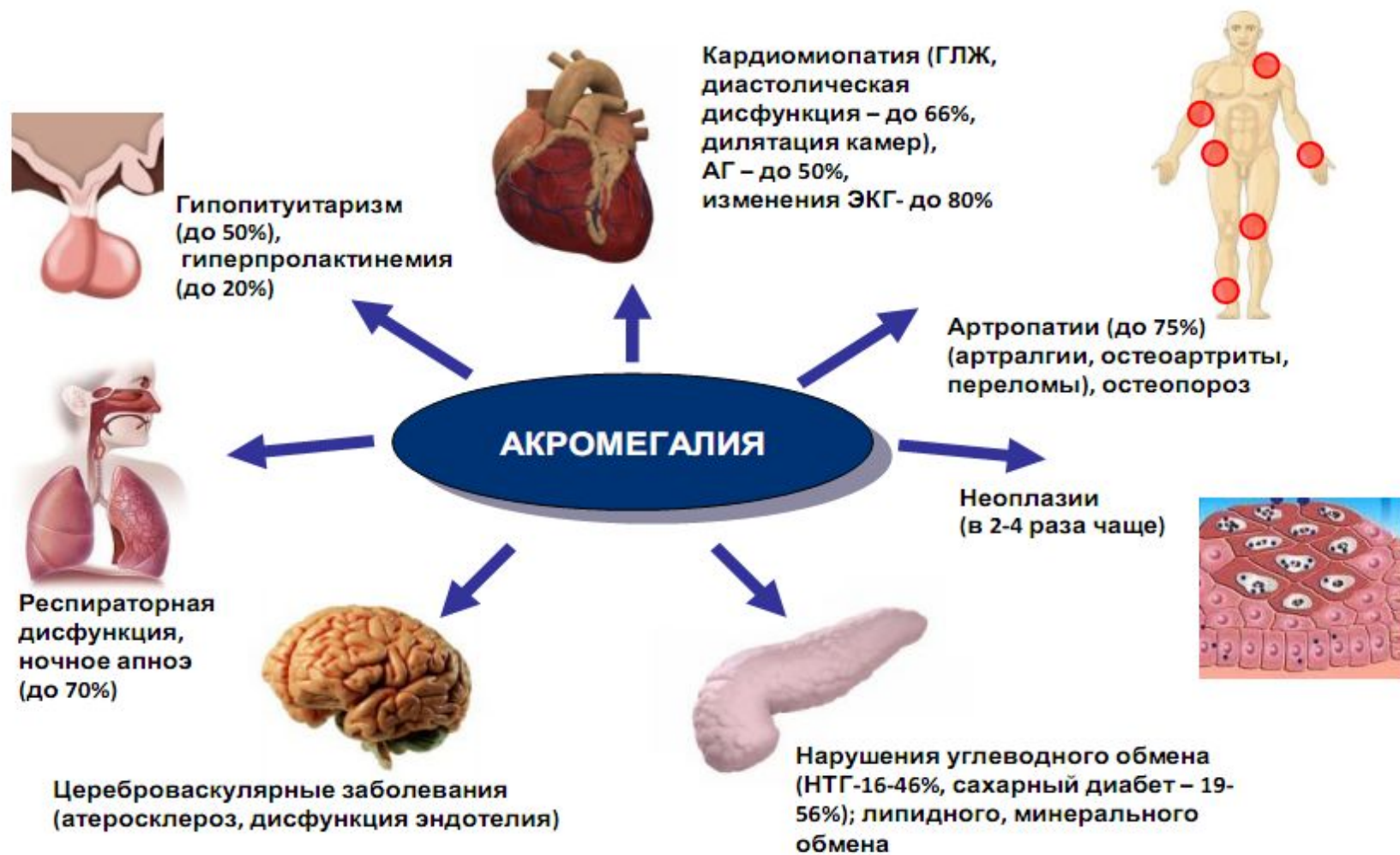
- Тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста у лиц с закончившимся физиологическим ростом
- Смертность среди больных акромегалией превышает в 10 раз таковую в контрольной популяции
- Без лечения около 50% больных умирает в возрасте до 50 лет



Эпидемиология акромегалии

Распространенность	40-60 случаев на 1 млн населения
Новые случаи заболевания	3-4 в год
Заболеваемость М:Ж	1:1
Средний возраст в момент диагностики	40-50 лет
Средняя длительность заболевания в момент диагностики	8 лет
Основная причина заболевания	Опухоль гипофиза

Системные проявления акромегалии



Colao A., et al. *Endocr Rev*, 2004

Рис.1 Системные проявления акромегалии.

Фактическая распространенность акромегалии может превышать привычные расчетные значения.

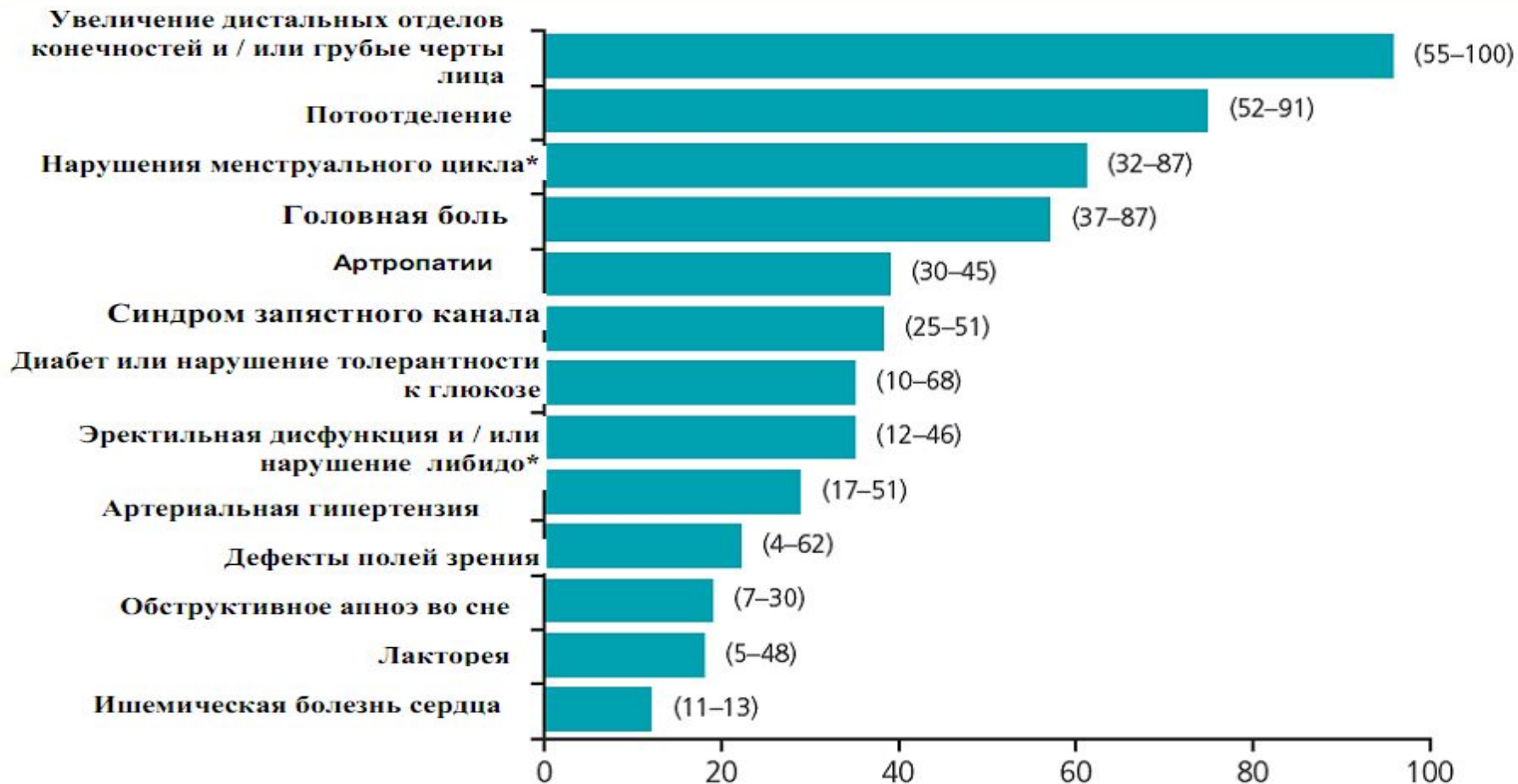
Хотя акромегалия характеризуется выраженной симптоматикой, эти изменения нарастают постепенно, и для их проявления могут потребоваться годы. Таким образом, диагноз акромегалии обычно ставят только в достаточно зрелом возрасте.

Состояния, сопровождающиеся повышением ГР

- ✓ Боль
- ✓ Стресс
- ✓ Беременность
- ✓ Пубертат
- ✓ ХПН
- ✓ Сердечная недостаточность
- ✓ Сахарный диабет
- ✓ Длительное голодание, гипогликемия,
нарушение питания
- ✓ Бета-адреноблокаторы
- ✓ Прогестерон
- ✓ Тиреоидные гормоны
- ✓ Эстрогены

Диагностика акромегалии

ЭТАП 1



*Процент от больных соответствующего пола

Частота клинического признака (%)

Рисунок 2. Распространенность проявлений акромегалии на момент постановки диагноза (цит. из Holdaway & Rajasoorya. *Pituitary* 1999 [5]). Воспроизведено с разрешения Springer Science и Business Media

Врач должен заподозрить наличие акромегалии у пациента, если он имеет два и более из следующих клинических проявлений:

- **Впервые выявленный сахарный диабет**
- **Распространенные артралгии**
- **Повышенная утомляемость**
- **Головные боли**
- **Синдром запястного канала**
- **Синдром ночного апноэ**
- **Повышенное потоотделение**
- **Дневная сонливость**
- **Впервые выявленная или трудно поддающаяся лечению гипертония**
- **Бивентрикулярная гипертрофия, диастолическая или систолическая дисфункция**
- **Сужение полей зрения**
- **Полипы толстого кишечника**
- **Прогрессирование выраженности неправильного прикуса**

(уровень доказательности 1, класс рекомендаций A)

ЭТАП 2

Лабораторное исследование

Уровень ИРФ-1

Отражает интегрированную секрецию СТГ, подвергается циркадным изменениям значительно в меньшей степени, чем уровень СТГ благодаря длительному периоду полужизни, поэтому может измеряться в любое время дня. Пребывание натошак не обязательно, что создает максимальные удобства для больного и врача.

Ложное повышение уровня ИРФ-1

- Беременность(благодаря выработке плацентой большого количества малых молекул СТГ с достаточной биологической активностью)

Ложное снижение уровня ИРФ-1

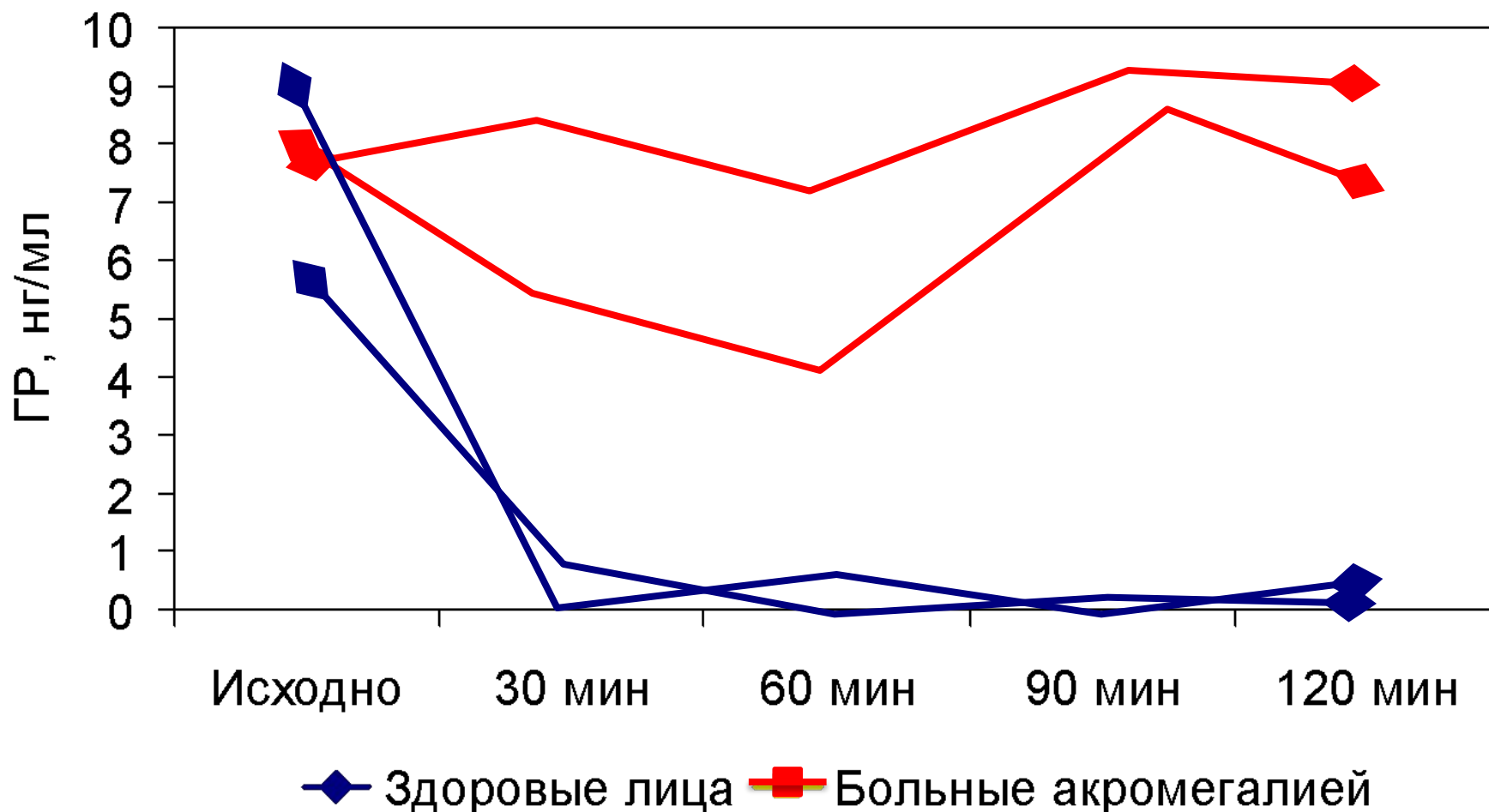
- Системные заболевания и состояния, сопровождающиеся повышенным катаболизмом (ВИЧ-инфицированные лица, больные СПИДом, при обширных ожогах и абдоминальных хирургических вмешательствах).
- Печеночная и почечная недостаточность.
- Хроническое недоедание.
- Сахарный диабет.
- Применение оральных эстрогенов.

Уровень гормона роста с применением ОГТТ

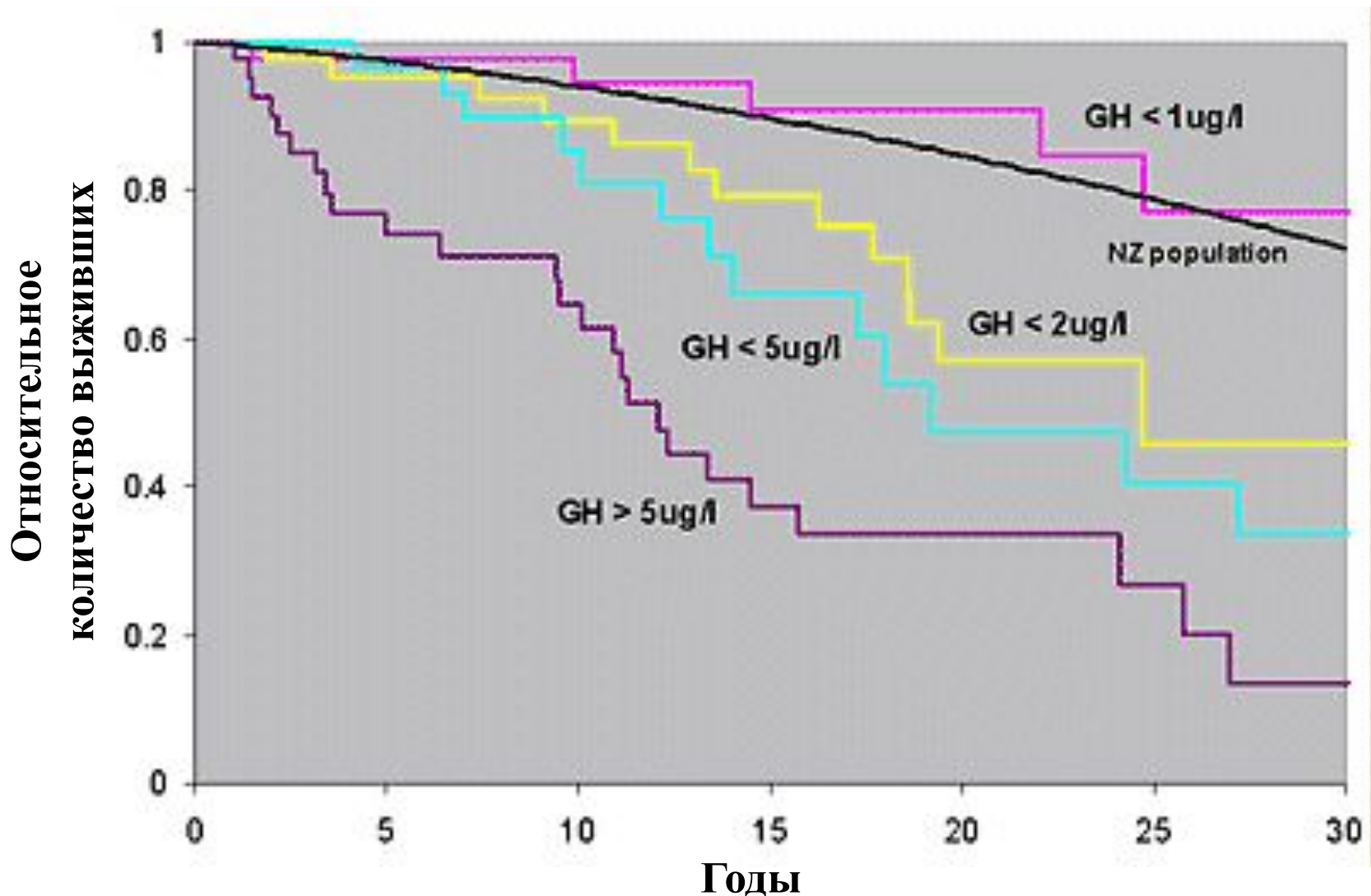
75 г глюкозы per os с исследованием уровня СТГ каждые 30 минут в течение 2-х часов).

Нормальные показатели СТГ/ОГТТ – менее 1 нг/мл после нагрузки глюкозой в любой из 5 точек, кроме базальной.

Проба с нагрузкой глюкозой (ОГТТ)



Выживаемость больных с акромегалией в зависимости от уровня Гормона роста



ЭТАП 3

Инструментальное обследование

- **МРТ головного мозга, области гипофиза с/без контрастирования;**
- **КТ при противопоказаниях (наличие пейсмэкера, металлических имплантов и др.)**

Дополнительное обследование

- **Обследование полей зрения** при компрессии хиазмы (по данным МРТ) или соответствующих жалобах

(уровень доказательности 1, класс рекомендаций A)

- **Дополнительные гормональные анализы:**

- пролактин с целью выявления смешанной (СТГ/ПРЛ-секретирующей) аденомы гипофиза

- исключение гипопитуитаризма (АКТГ, кортизол, ТТГ, св.Т4, ЛГ, ФСГ, тестостерон, Э2, осмоляльность плазмы и мочи), особенно в случае макроаденомы

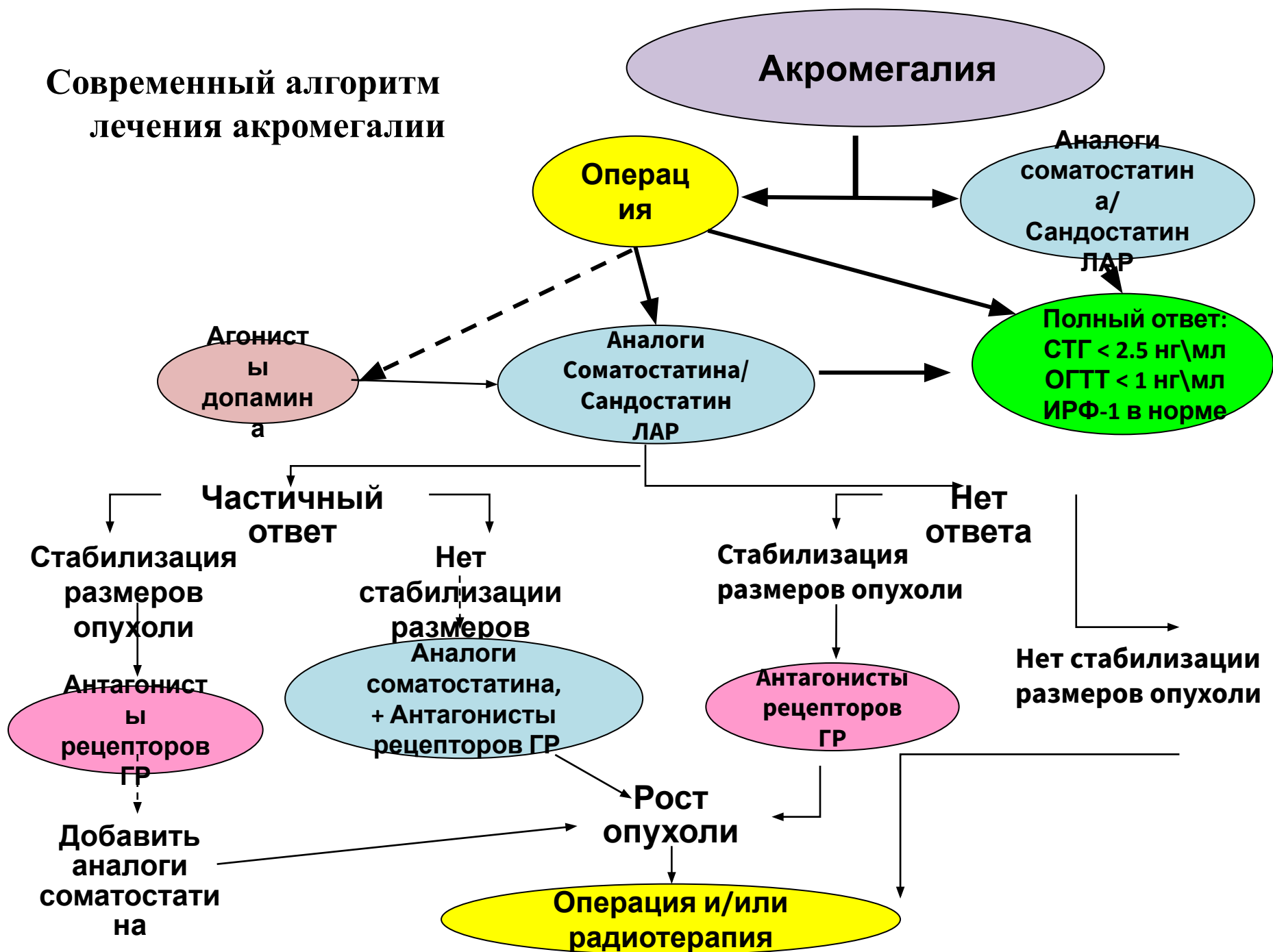
(уровень доказательности 1, класс рекомендаций A)



Рисунок 3. Диагностический алгоритм акромегалии (из Melmed. *New Engl J Med* 2006 [1]) Воспроизведено с разрешения правообладателя. © 2006 Massachusetts Medical Society.

Лечение акромегалии

Современный алгоритм лечения акромегалии



Цели лечения акромегалии

1. Нормализация гормональных показателей (1)

- СТГ $\leq 2,5$ нг/мл (≤ 1 мкг/л при высокочувствительном методе определения) – при лечении длительно действующими аналогами соматостатина
- Минимальный уровень СТГ/ОГТТ < 1 нг/мл ($< 0,4$ мкг/л при высокочувствительном методе определения) - после аденомэктомии.
- Нормализация уровня ИФР-1

2. Уменьшение объема опухоли, устранение «масс-эффекта»

3. Контроль системных осложнений и устранение обратимых симптомов заболевания.

4. Минимизация риска преждевременной смерти

(1) Целевые значения на основе мета-анализа (I.M.Holdaway et al., Eur J Endocrinol, 159:89-95,2008):

Критерии адекватности лечения акромегалии: полная ремиссия

Критерии	Показатели
Клинические признаки	Отсутствуют
И	
Средний уровень ГР	< 2,5 нг/мл (6,8 мЕд/л)
И	
Оральный глюкозо-толерантный тест (ОГТТ)	< 1,0 нг/мл (2,7 мЕд/л)
И	
Содержание ИРФ-I	Соответствует полу и возрасту

Методы лечения

1. Хирургический
2. Медикаментозный
3. Лучевая терапия

Хирургический

Трансфеноидальная аденомэктомия – метод выбора в качестве первичного лечения при:

- **Интраселлярных микроаденомах**
- **Неинвазивных макроаденомах**
- **Симптомах компрессии зрительных нервов, хиазмы**
- **Апоплексии гипофиза**

(Уровень доказательности 2, класс рекомендации A)

При экстракеллярной макроаденоме
(особенно в случае латероселлярного
распространения), низкой вероятности эффективности
операции и отсутствии
компрессии локальных структур :

- **Может быть назначена операция для уменьшения размеров опухоли и, как следствие, улучшения ответа на медикаментозную или лучевую терапию.**
- **Первичная лекарственная терапия в качестве альтернативы.**

(уровень доказательности 2 -3, класс рекомендации B)

Послеоперационный мониторинг

1 сутки после операции

Базальный уровень СТГ < 2 нг/мл – предиктор долгосрочной ремиссии

7-10 сутки после операции

Уровень СТГ/ОГТТ < 1 нг/мл - означает ремиссию

6-12 неделя после операции

Исследование уровней гормонов щитовидной железы и половых гормонов для оценки необходимости заместительной гормональной терапии

12 недель после операции

Исследование уровня ИРФ-1, СТГ/ОГТТ < 1 нг/мл означает ремиссию

12 недель - 6 месяцев после операции

МРТ головного мозга

- **В раннем послеоперационном периоде необходимо мониторировать электролиты крови, симптомы несахарного диабета, при показаниях – исследование осмоляльности плазмы и мочи.**

(уровень доказательности 3, класс рекомендации C)

- **Необходимо мониторировать функцию надпочечников и при необходимости назначить заместительную гормональную терапию.**

(уровень доказательности 3, класс рекомендации C)

- **В послеоперационном периоде возможен натрийурез в результате быстрого снижения уровней СТГ и ИФР-1**

(уровень доказательности 3, класс рекомендации C)

Результаты трансфеноидальной аденомэктомии при акромегалии

Вид опухоли	Эффективность (%)		
	Всего	МИкро	МАкро
Соматотропиномы	42 - 67	61 - 90	23 - 56

*Обобщенные данные европейских клиник
за 1992 – 2002 гг.*

Медикаментозная терапия

- аналоги соматостатина
- агонисты рецепторов дофамина
- антагонисты рецепторов СТГ

(уровень доказательности 1, класс рекомендации A)

Аналоги соматостатина

1. Октреотид:

- Короткого действия: Сандостатин (октреотид, оригинальный препарат, Novartis, Швейцария), Октреотид (Ф-Синтез, Россия); Октреотид (Фармсинтез, Россия), Октреотид (Компания Деко, Россия)

- Пролонгированного действия: Сандостатин ЛАР® (октреотид, оригинальный препарат, Novartis, Швейцария); Октреотид-Лонг® (Ф-Синтез, Россия); Октреотид-Депо® (Фармсинтез, Россия)

2. Ланреотид:

- Короткого действия: Соматулин (ланреотид, оригинальный препарат, Ipsen, Франция)

- Пролонгированного действия: Соматулин Аутожель® (ланреотид, оригинальный препарат, Ipsen, Франция).

- Эффективность- 55%
- Уменьшение объема аденомы у 25-70%
пациентов на 13-57 % от исходного объема
- Оценка эффективности- через 6 месяцев

Терапия октреотидом короткого действия

Эффективна и может быть применена в случае необходимости проведения короткого курса лечения (в предоперационном периоде).

Терапия октреотидом длительного действия

• Уровень гормона роста $\leq 1,0$ нг/мл <i>и</i> • Нормальный/низкий по отношению к нижней границе нормы уровень ИРФ-1 <i>и</i> • Контроль заболевания ↓ Решить вопрос о снижении дозы октреотида ЛАР до 10 мг в месяц	• Уровень гормона роста $\leq 2,5$ нг/мл <i>и</i> • Нормальный уровень ИРФ-1 <i>и</i> • Контроль заболевания ↓ Поддерживать дозу октреотида ЛАР на уровне 20 мг в месяц	• Уровень гормона роста $> 2,5$ мкг/л <i>и/или</i> • Повышенный уровень ИРФ-1 <i>и/или</i> • Заболевание не поддается контролю ↓ Повышение дозы октреотида ЛАР до 30 мг в месяц ↓ Если не удастся достичь оптимального контроля при применении октреотида ЛАР в дозе 30 мг в месяц, может быть проведена оптимизация дозы до 40 мг в месяц
--	--	--

Рис. 4. Схема титрации дозы пролонгированного октреотида.

- Эту схему терапии следует применять у пациентов, получающих октреотид ЛАР в качестве первой линии терапии. Начальная доза при этом составляет 30 мг в месяц, далее на основании уровня гормона роста и ИРФ-1 проводят индивидуальную титрацию с повышением или снижением дозы до 40 или 20 мг в месяц соответственно.
- У молодых пациентов с большими опухолями, у которых вероятен субоптимальный ответ на октреотид ЛАР в стандартной дозе, терапию следует начинать с дозы 40 мг.
- У пациентов с большими опухолями может быть эффективна длительная терапия.

Рис. 5. Схема терапии длительно действующим октреотидом.

Побочные эффекты аналогов соматостатина

Побочные эффекты	После 1 инъекции	После 7 инъекции
Диарея	45%	11%
Метеоризм	35%	8%
Боли в животе	32%	3%
Стеаторея	10%	0
Тошнота	10%	1%
Рвота	8%	1%

Лучевая терапия

- *Традиционная фракционная радиотерапия*
(наступление ремиссии - от 5 до 20 лет.)
- *Стереотаксическая радиохирургия*
(наступление ремиссии от 2 до 7 лет)

Показания

Как первичный метод лечения применяется только при невозможности проведения аденомэктомии в следующих случаях:

- наличие абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению**
- категорический отказ больного от оперативного вмешательства**
- отсутствие эффекта, либо непереносимость медикаментозной терапии**

Показания

Как дополнительный метод лечения:

- 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 (большое количество митозов, высокий индекс пролиферации Ki-67, клеточная атипия) 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 данного вида лечения.
- С целью сократить длительность медикаментозной терапии (уменьшить стоимость лечения, либо при плохой переносимости терапии).

Противопоказания

Близкое расположение аденомы к перекресту зрительных нервов (менее 5 мм), особенно при наличии дефектов полей зрения,

т. к. после проведения лучевой терапии возникает отек, способный усугублять имеющиеся нарушения зрения.

Лучевая терапия при акромегалии

- Не применяется как первичный метод лечения
- Телегамматерапия - вызывает сокращение продолжительности жизни из-за осложнений заболеваний центральной нервной и сосудистой систем
- Полная ремиссия акромегалии:
через 5 лет после облучения — 30-45 %,
через 10 лет — 56-70 %, через 20 лет — 80 % больных.
- Гипопитуитаризм через 10 лет — 28-60 %,
через 20 лет — 50-85 %
- Необходима комбинация с медикаментозным лечением ввиду отсроченности эффекта

Ведение пациентов в послелучевом **периоде**

1. Обязательное назначение медикаментозной терапии на длительный период.

Периодически (1 раз в 6-12 месяцев) после проведения лучевой терапии рекомендована отмена дополнительной медикаментозной терапии на срок от 1 до 3-х месяцев с целью определения наступления ремиссии.

2. Развитие гипопитуитаризма в 50% случаев через 5-10 лет после облучения, всем пациентам необходим периодический контроль функционального состояния надпочечников, щитовидной железы и половых желез и при необходимости назначение соответствующей заместительной гормональной.

3. Лучевая терапия может приводить к увеличению риска цереброваскулярных заболеваний и смертности от них(до 4раз), зрительным нарушениям (до 3% пациентов), индукции вторичных опухолей головного мозга и радионекрозам (до 2% больных), в связи с чем все больные нуждаются в периодическом осмотре невролога, окулиста, при показаниях – проведении МРТ (КТ) головного мозга.