

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России)

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Реферат

Тема: «Акромегалия»

Выполнила: ординатор 1-го года
Мохнар Надежда Анатольевна

Проверила: к.м.н., доцент кафедры
госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО
Осетрова Н. Б.

Красноярск, 2021 год.

План реферата

1. Введение	3
2. Этиология	5
3. Клиническая картина	6
4. Диагностика	9
5. Лечение	12
6. Список используемой литературы	20

Введение

Акромегалия (от греч. ἄκρος — конечность и греч. μέγας — большой) - это тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста (соматотропина, СТГ) у лиц с законченным физиологическим ростом и характеризующееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением морфо-функционального состояния сердечнососудистой, легочной системы, периферических эндокринных желез, различных видов метаболизма.

Чаще всего акромегалией заболевают между 20 и 40 годами, но иногда наблюдается ее возникновение как в возрасте старше 50 лет. Если заболевание возникает в детстве или в подростковом возрасте, когда еще отсутствует оссификация эпифизов, происходит избыточный пропорциональный рост костей скелета в длину, что приводит к значительному увеличению линейного роста субъекта. Такой клинический синдром получил название гигантизма. Если эти больные не получают своевременное и адекватное лечение, то после завершения пубертатного периода у них помимо гигантизма развиваются все типичные симптомы акромегалии.

Акромегалия характеризуется прогрессирующей инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни. Смертность среди больных акромегалией превышает в десять раз таковую в популяции. Приблизительно 50% нелеченных больных умирают в возрасте до 50 лет. Основными причинами повышенной смертности и сокращения продолжительности жизни являются осложнения, вызванные длительной гиперпродукцией гормона роста: сердечно-сосудистая патология, диабет и его осложнения, заболевания органов дыхания, злокачественные новообразования желудочнокишечного тракта и некоторые другие. Гипопитуитаризм (до 50%), гиперпролактинемия (до 20%) Кардиомиопатия (ГЛЖ, диастолическая дисфункция – до 66%, дилатация камер), АГ – до 50%, изменения ЭКГ- до 80% Артриты (до 75%) (артралгии, остеоартриты, переломы), остеопороз, неоплазии (в 2-4 раза чаще) Респираторная дисфункция, ночное апноэ (до 70%) Нарушения углеводного обмена Цереброваскулярные заболевания (НТГ-16-46%, сахарный диабет – 19- (атеросклероз, дисфункция эндотелия) 56%); липидного, минерального обмена. В свою очередь, своевременная диагностика и адекватное лечение акромегалии позволяет сократить риск смертности в 2-5 раз.

Точную цифру распространенности акромегалии и соматотропином трудно указать в связи с тем, что время от появления первых признаков акромегалии до установления точного диагноза колеблется от 5 до 15 лет. Тем не менее, в 80-е-90-е годы прошлого

столетия распространенность акромегалии оценивалась как 40-60 случаев на 1 млн. человек. В Бельгийском исследовании, опубликованном в 2006 г., эти цифры превышали 100 случаев на 1 миллион.

По предварительным расчетам пока неполной Российской базы пациентов с акромегалией это заболевание встречается с частотой 30 случаев на 1 млн. жителей России. Постепенное появление симптоматики часто означает, что акромегалия впервые диагностируется лишь в достаточно зрелом возрасте, т.е. средний возраст на момент первичной диагностики заболевания составляет 40 лет. Учитывая столь медленную динамику развития симптомов, было отмечено, что изменение внешности заметили лишь 13% пациентов из обратившихся за медицинской помощью.

Фактическая распространенность акромегалии может превышать привычные расчетные значения. В самом деле, основанный на особенностях внешнего вида больного диагноз с наибольшей вероятностью предположит врач, ранее не видевший этого пациента. Несмотря на медленное прогрессирование, для акромегалии характерна существенная выраженность физических и психосоциальных нарушений, а также повышенная смертность.

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. Доброкачественные моноклональные аденомы гипофиза являются причиной 98% случаев акромегалии. Эти опухоли секретируют либо только СТГ, либо СТГ и пролактин (ПРЛ). Причина образования секретирующих гормон роста аденом гипофиза пока неизвестна.

Этиология

Наиболее частой причиной акромегалии является доброкачественная СТГ-секретирующая опухоль гипофиза (до 95% больных), редко - экстрагипофизарные нарушения. Соматотрофные опухоли, секретирующие только СТГ, представлены двумя типами - медленно растущими (плотногранулированными) или быстрорастущими (слабогранулированными). Кроме того, встречаются смешанные опухоли, состоящие из двух различных клеточных типов: соматотрофов, экспрессирующих СТГ, и лактотрофов, экспрессирующих пролактин (ПРЛ). Такие биморфные опухоли вызывают акромегалию в сочетании с умеренным повышением уровня ПРЛ в крови. Стволовые ацидофильно-клеточные опухоли - мономорфные, происходящие из общей соматотрофно-пролактотрофной стволовой клетки и экспрессирующие одной клеткой оба гормона. Кроме специфических секреторных гранул, эти опухоли часто содержат гигантские

митохондрии и необычный экзоцитоз СТГ-содержащих гранул. Они часто быстрорастущие и инвазивные, а в клинической симптоматике превалирует гиперпролактинемический гипогонадизм. акромегалия эндокринный патология больной.

Наоборот, мономорфные маммосоматотрофные опухоли состоят из обычных зрелых клеток, экспрессирующих как СТГ, так и ПРЛ. Уровень ПРЛ в крови обычно нормальный или умеренно увеличенный. Плюригормональные опухоли, которые являются или мономорфными или плюриморфными, могут экспрессировать СТГ в комбинации с различными гормонами -- ПРЛ, тиреотропным гормоном (ТТГ), адренокортикотропным гормоном (АКТГ) или б-субъединицей гликопротеиновых гормонов.

СТГ-клеточные карциномы с наличием отдаленных метастазов встречаются крайне редко. Даже когда в клетках аденомы имеются ядерный плеоморфизм, некрозы и большое количество митозов, эти эндокринные опухоли остаются доброкачественными по своему биологическому поведению (не метастазируют).

В литературе имеются описания клинических случаев акромегалии, вызванных как эктопической секрецией СТГ (опухоли глотки, поджелудочной железы, легких, яичников, средостения), так и гормона роста -- рилизинг-гормоном (ГР-РГ) (опухоли гипоталамуса - гамартома, ганглионеврома; карциноиды бронхов, ЖКТ, поджелудочной железы, мелкоклеточный рак легкого). Сравнительно редко акромегалия может быть обусловлена наследственной патологией.

Гиперсекреция СТГ в детстве или в период пубертата (во время отсутствия обызвествления эпифизов) приводит к избыточному пропорциональному росту костей скелета в длину и значительному увеличению линейного роста. Подобное состояние называется гигантизмом, который диагностируется у детей, имеющих более трех стандартных отклонений (SD) над нормальным средним ростом для их возраста или > 2 SD от суммы среднего роста родителей.

Клиническая картина

Клиническая картина у больных с акромегалией складывается из симптоматики, обусловленной избыточной секрецией СТГ/ИРФ-1 и симптомов объемного образования в хиазмально-селлярной области.

Первоначальный диагноз акромегалии обычно основан на клинической симптоматике, хотя вследствие медленного развития физикальных изменений заболевание в течение многих лет может оставаться нераспознанным.

Симптомы избыточной секреции СТГ/ИРФ-1 включают: отечность мягких тканей и конечностей, увеличение размера кольца и/или обуви, повышенную потливость, огрубение черт лица, прогнатизм, увеличение языка, боли в суставах, ночное апноэ, нарушения углеводного обмена (нарушенная толерантность или сахарный диабет), артериальную гипертонию, кардиомиопатию, гипертриглицеридемию, гиперфосфатемию, гиперкальциурию, повышенную выявляемость полипов и аденокарциномы толстого кишечника.

Признаки и симптомы наличия объемного процесса в гипоталамо-гипофизарной области развиваются, как правило, при наличии макроаденомы гипофиза с экстраселлярным ростом. Супраселлярный рост опухоли приводит к компрессии хиазмы зрительных нервов, что проявляется ограничением полей зрения (бitemпоральной верхней квадрантопсией, а позже гемианопсией). Длительная компрессия может приводить к необратимым зрительным нарушениям. Распространение опухоли в третий желудочек мозга вызывает повышение внутричерепного давления и отек зрительного нерва, гидроцефалию.

Распространение опухоли гипофиза на соседние структуры приводит к развитию гипопитуитаризма (вторичной надпочечниковой недостаточности, гипотиреозу, гипогонадизму), компрессия ножки гипофиза и задней доли гипофиза -- к несахарному диабету; изъязвление дна турецкого седла - к распространению опухоли в сфеноидальный синус и ликворе (истечению спинно-мозговой жидкости), латеральный (параселлярный) рост -- к распространению опухоли в кавернозные синусы и параличу III, IV, VI пар черепно-мозговых нервов.

Головная боль часто сопутствует опухоли гипофиза, но этиология ее все еще неясна. Одним из возможных механизмов ее возникновения является натяжение твердой мозговой оболочки (диафрагмы турецкого седла) экспансивнорастущей опухолью.

Супраселлярный рост СТГ-секретирующей опухоли может приводить к нарушению доставки дофамина к гипофизу и тем самым к ослаблению дофаминергического ПРЛ-ингибирующего контроля, что сопровождается умеренной гиперпролактинемией и клиникой гиперпролактинемического гипогонадизма. Некоторые больные, если заболевание диагностировано в ранней стадии, могут иметь слабоуловимые изменения внешности.

При физикальном осмотре могут выявляться типичные акромегалоидные проявления: укрупнение черт лица; прогнатизм (выступление верхней челюсти), диастема (увеличение межзубных промежутков), приводящие к нарушению прикуса; большой мясистый нос; лопатовидные верхние конечности; фронтальный гиперостоз. Характерное

понижение тембра голоса со звуковым резонансом встречается вследствие гипертрофии гортани и увеличения околоносовых синусов.

Генерализованная висцеромегалия проявляется увеличением языка, костей, слюнных желез, щитовидной железы, сердца, печени и селезенки. В случаях отсутствия лечения или его неэффективности прогрессивные изменения периферических тканей приводят к серьезным изменениям внешности и уродствам скелета, особенно если избыток секреции СТГ начинается до закрытия эпифизарных зон роста.

У 60-80% больных имеется себорея и гипергидроз, у 60-70% -- артропатия и деструктивный остеоартрит (изменения суставов носят необратимый характер). Иногда выявляется остеопения или гипертрофический остеопороз, связанные как с гипогонадизмом, так и с повышенной экскрецией кальция с мочой, вызванной гипервитаминозом Д. У 35-50% наблюдается карпальный синдром, проявления которого исчезают при эффективном лечении.

Нередко наблюдаются парестезии и снижение периферических рефлексов, поверхностных тактильных и болевых ощущений, что объясняется сегментарной демиелинизацией нервных волокон малого диаметра. У 50% больных регистрируется проксимальная миопатия (выраженное снижение толерантности к физической нагрузке).

Часто развиваются рестриктивные заболевания легких, которым способствует кифосколиоз. У 60% больных отмечается остановка дыхания во сне (ночное апноэ). У 2/3 больных это связано с обструкцией верхних дыхательных путей (следствие разрастания челюстей и мягких тканей языка и надгортанника), у 1/3 -- с центральными нарушениями. Смертность от нарушения дыхания у больных с акромегалией превышает таковую в 3 раза по сравнению с контрольной популяцией.

Сердечно-сосудистые заболевания (гипертрофия левого желудочка, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца) являются наиболее значимыми клиническими последствиями акромегалии. Установлено, что возраст больного и длительность заболевания являются главными факторами, предопределяющими развитие сердечно-сосудистых осложнений. Однако недавно проведенные исследования показали, что структурные изменения в сердце наблюдаются даже при краткосрочной экспозиции высоких концентраций СТГ, а гипертрофия миокарда выявлена по меньшей мере у 20% пациентов младше 30 лет с нормальным уровнем артериального давления. Как минимум у 1/3 пациентов развивается артериальная гипертензия, которая может усугублять течение гипертрофии миокарда и сопровождаться нарушением сердечного ритма.

Хроническая избыточная продукция СТГ приводит к нарушению метаболизма - прежде всего углеводного, липидного и минерального обменов. Нарушение углеводного

обмена выявляется у 55% больных, в том числе инсулинорезистентный сахарный диабет имеют около 25% больных.

Взаимосвязь между акромегалией и риском развития злокачественных заболеваний остается противоречивой. В ходе длительного наблюдения за пациентами с акромегалией выявлено увеличение заболеваемости раком пищевода, желудка и толстого кишечника, а также повышение вторичной смертности от злокачественных заболеваний в 3 раза по сравнению с популяцией в целом.

Врач (эндокринолог) 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

Диагностика

Диагноз акромегалии основывается на наличии клинической симптоматики, биохимических параметров, данных МРТ головного мозга, рентгенографии стопы (определения толщины мягких тканей).

Во время сбора жалоб и анамнеза обратить внимание на наличие случаев заболевания акромегалией, аденом гипофиза у родственников. При положительном результате требуется дополнительное генетическое исследование с целью исключения МЭН-1 синдрома, семейной акромегалии, FIPA (семейные изолированные аденомы гипофиза).

Лабораторная диагностика. Основные биохимические параметры для диагностики акромегалии включают определение СТГ и ИРФ-1 натощак или в любое время в течение дня. Оба исследования должны иметь высокую чувствительность (для СТГ - не менее 0,5 мкг/л).

СТГ. Однократное определение уровня СТГ часто не обладает диагностической ценностью, ввиду эпизодической секреции СТГ, короткого периода его полужизни и перекрестных концентраций СТГ у больных акромегалией и здоровых людей. Если уровень СТГ в течение дня в любое время менее чем 0,4 мкг/л и уровень ИРФ-1 в пределах нормы для возраста и пола пациента, то диагноз акромегалии у пациента исключается. Уровень СТГ < 0,4 мкг/л в одной из проб крови, забранных у пациента через каждый час в течение 5-6 ч, также может исключать акромегалию. При СТГ < 0,4 мкг/л диагноз акромегалии не может быть снят, что требует дальнейшего обследования. Поскольку секреция СТГ у здоровых людей подавляется глюкозой, а у больных акромегалией - нет, проведение теста с глюкозой помогает в диагностике избыточной секреции СТГ. До приема внутрь 75 г глюкозы двукратно через 15-минутные интервалы забирается кровь для определения исходного уровня СТГ, а затем забор крови осуществляется через 30, 60, 90 и 120 мин в ходе глюкозо-толерантного теста (ГТТ). В ходе этого теста уровень СТГ должен снижаться до 1 мкг/л или менее, для того чтобы акромегалия была исключена.

Необходима осторожность в интерпретации теста в непосредственно послеоперационном периоде из-за эффектов назначенных глюкокортикоидов и других препаратов, вводимых во время операции, включая глюкозу, дофамин, опиаты и анестезирующие средства. Ложно-положительные ответы (и/или отсутствие нормального подавления) могут отмечаться у больных с сахарным диабетом, заболеваниями печени и почек, нервной анорексией, а также у пациентов подросткового возраста. У 15 - 20% больных акромегалией имеется парадоксальное повышение СТГ в крови в ходе ГТТ. Оценка теста должна проводиться одновременно с анализированием уровня ИРФ-1 и клинических особенностей.

ИРФ-1. Поскольку продукция ИРФ-1 в печени и, следовательно, его концентрация в крови зависят от уровня СТГ, определение ИРФ-1 в крови используется как главный маркер, характеризующий секреторную функцию соматотрофов. Концентрация ИРФ-1 в сыворотке крови напрямую коррелирует с содержанием СТГ в крови. У пациентов с акромегалией уровень ИРФ-1, как правило, повышен. Циркадный ритм ИРФ-1

незначительный, в связи с этим забор крови можно проводить практически в любое время суток. Поскольку ИРФ-1 является стабильным белком, сыворотка крови пациента, хранящаяся при комнатной температуре, остается пригодной для определения ИРФ-1 в течение недели.

При интерпретации показателя ИРФ-1 необходимо учитывать, что ложное его повышение возможно при беременности благодаря выработке плацентой большого количества малых молекул СТГ с достаточной биологической активностью. Существуют также состояния и заболевания, при которых имеется ложное снижение уровня ИРФ-1. К ним относятся: 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. В случае некомпенсированного сахарного диабета у пациента с клиническими симптомами акромегалии требуется повторное определение уровня ИРФ-1 после компенсации углеводного обмена. Кроме того, применение оральных эстрогенов подавляет секрецию СТГ и может вызвать снижение уровня ИРФ-1 у больной с акромегалией при исходном незначительном или умеренном его повышении.

Гонадотропины, ТТГ, АКТГ или паратгормон не имеют прямого влияния на уровень ИРФ-1, но могут стимулировать продукцию ИРФ-1 непосредственно в тканях-мишенях. К факторам, снижающим уровень ИРФ-1, относятся голодание/мальабсорбция, нарушение функции печени, гипотиреоз, тяжелая травма (операция), высокие дозы эстрогенов, гормон роста, пролактин. Увеличивают уровень ИРФ-1 инсулин, гормоны щитовидной железы, глюкокортикоиды, андрогены, низкие дозы эстрогенов.

Повторное исследование может быть проведено при пограничном уровне ИРФ-1 или при противоречивых клинических и биохимических данных.

Рентгенография стопы. 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 методом в диагностике акромегалии является величина толщины мягких тканей стопы (ТМТС), коррелирующая с уровнем СТГ крови. Нормальные показатели ТМТС у женщин - до 20 мм, у мужчин - до 21 мм. В отличие от здоровых лиц данный показатель не зависит от массы тела и возраста больного, отсутствует также его зависимость от длительности заболевания.

Визуализирующие исследования. Если на основании данных анамнеза, клинического обследования и биохимических параметров установлен диагноз акромегалии, следует предположить наличие первичных нарушений в гипоталамусе или гипофизе и приступить к выяснению состояния соответствующих областей. С этой целью проводят рентгенологические исследования - рентгенографию черепа (боковая проекция), магнитно-резонансную томографию (МРТ) или компьютерную томографию (КТ) гипоталамо-гипофизарной области. Опухоль гипофиза может быть микроаденомой (<1 см) или макроаденомой (>1 см). В случаях, когда размеры образования не превышают нескольких миллиметров, точность диагностики существенно повышается благодаря применению парамагнитных контрастных средств, что позволяет обнаруживать микроаденомы гипофиза, не визуализируемые с помощью других интраскопических методов.

В случаях отсутствия патологии гипофиза, по данным МРТ, а также при наличии клинических и биохимических признаков акромегалии, требуются визуализирующие исследования для исключения эктопических опухолей, секретирующих СТГ или ГР-РГ (опухоли бронхов, поджелудочной железы, надпочечников и яичников). С этой целью проводятся КТ грудной клетки и органов средостения, забрюшинного пространства и органов малого таза.

Исследование глазного дна и полей зрения. При наличии макроаденомы гипофиза с супраселлярным распространением необходимо уточнить наличие влияния опухоли на оптико-хиазмальную область, для чего проводятся исследование глазного дна и периметрия (с помощью периметра Гольдмана или используемой в последнее время компьютерно-оценочной периметрии).

Лечение

Необходимость разработки эффективной терапии акромегалии продиктована в основном двумя клиническими последствиями болезни - развитием сердечно-сосудистой патологии и злокачественных новообразований. В связи с этим клиницисты должны принять во внимание, что сразу после установления диагноза акромегалии пациентам следует назначать лечение, направленное на нормализацию уровня СТГ и ИРФ-1.

Имеются три основных метода лечения больных с акромегалией: хирургический, лучевая терапия и медикаментозный, а также комбинированный, поскольку практически у 50% больных единственный метод лечения не приводит к адекватному контролю над

заболеванием. Целью лечения являются: уменьшение или стабилизация объема опухоли; обратное развитие симптомов и признаков акромегалии до максимально возможного низкого уровня (в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы, легких и метаболических нарушений); восстановление биохимических параметров до уровня, позволяющего снизить повышенный уровень смертности; профилактика рецидива. Данные цели должны достигаться без ущерба для других гормонов гипофиза.

В настоящее время биохимическими критериями «контроля» акромегалии являются следующие параметры (принятые Международным консенсусом нейроэндокринологов и нейрохирургов в 2002 г.): нормальный уровень ИРФ-1 в плазме, соответствующий полу и возрасту; снижение уровня СТГ < 1 мкг/л в ходе ГТТ; восстановление нормального циркадного ритма секреции СТГ.

Необходимо учитывать, что даже явная нормализация секреции СТГ после успешного оперативного лечения, включая базальный и динамический уровень (в ходе ГТТ), восстановление нормального уровня ИРФ-1 не могут гарантировать того, что удастся сохранить контроль над заболеванием в течение длительного времени. Принято предложение о замене понятия «излечение» термином «контролируемое» заболевание (полная ремиссия).

Хирургическое лечение. Существует два доступа нейрохирургического лечения опухолей гипофиза: трансфеноидальный и транскраниальный. Выбор доступа осуществляется нейрохирургом. Целью хирургического лечения является полное удаление опухоли при микроаденоме или максимальная ее резекция в случае макроаденомы. Оперативное лечение позволяет получить быстрый результат и особенно эффективно для устранения компрессии зрительного нерва и снятия головной боли. Усовершенствование в последние годы трансфеноидального доступа (использование эндоскопического контроля, нейронавигации, интраоперационный МРТ-контроль и определение СТГ) делает этот вид лечения методом выбора при микроаденомах, эндоселлярных опухолях. Большие размеры опухоли, а также ее распространенность в кавернозные синусы в сочетании с высоким предоперационным уровнем СТГ являются основными факторами, предопределяющими неэффективность хирургического лечения. Примерно у 50% больных с опухолью более 2 см в диаметре, распространившейся за пределы турецкого седла, уровень СТГ после операции остается высоким.

В настоящее время становится все более очевидно, что успешный исход операции во многом зависит от мастерства и опыта нейрохирурга, специализирующегося в области

транссфеноидальной хирургии (более 100 операций на гипофизе, хирургическая активность -- более 25 операций в год) и работающего в условиях специализированного центра. В соответствии с критериями контроля акромегалии полной ремиссии удается достичь у 80 -- 90% больных с микроаденомой и менее чем у 50% больных с макроаденомой. Показано, что при долгосрочном наблюдении эффективность хирургического лечения оказывается значительно более низкой, чем при меньших сроках наблюдения. При отсутствии ремиссии после оперативного лечения, определяемой в соответствии со строгими биохимическими критериями, или рецидиве, подтвержденном МРТ головного мозга, возможно проведение повторной операции с целью удаления остаточной опухолевой ткани. Пациентам с тяжелыми осложнениями акромегалии, экстракеллярным распространением опухоли перед проведением операции показана предварительная терапия аналогами соматостатина (ССТ), которая может способствовать сокращению опухоли и, возможно, тем самым повысить эффективность оперативного лечения.

Концентрация СТГ определяется на ранних сроках после операции, ГТТ и уровень ИРФ-1 - через 2-4 мес, МРТ головного мозга - через 6-9 мес после операции.

Осложнения оперативного лечения (летальные исходы, поражение зрительного тракта и менингит) встречаются менее чем у 2% больных, у которых опухоль удалялась с помощью транссфеноидального доступа. Ликворея, несахарный диабет и местные осложнения верхних дыхательных путей наблюдаются у 5%, гипопитуитаризм - у 20-40% больных. В неспециализированных хирургических центрах частота развития этих осложнений может быть в 3-4 раза выше. Относительными противопоказаниями к проведению оперативного лечения являются наличие осложнений акромегалии, психические нарушения, а также отказ пациента от операции.

Лучевая терапия. Облучение (в общей дозе 45-50 Гр) - один из методов лечения акромегалии, как правило, применяется в случае, если хирургическое вмешательство оказалось неэффективным. Существуют несколько методик облучения, включая использование линейного ускорителя, гамма-ножа и пучка протонов.

Дистанционная гамма-терапия (Агат, Рокус) проводится в фракционированных дозах, не превышающих 1,75 Гр/сеанс, и является методом выбора при неоперабельных опухолях или при наличии остаточной опухолевой ткани после хирургического лечения, а также в случае отказа пациента от других видов врачебной помощи. Основным недостатком лучевой терапии является медленное снижение уровня СТГ и ИРФ-1 с максимальной

скоростью в течение первых двух лет. После проведения облучения требуется назначение медикаментозной терапии аналогами ССТ и/или агонистами дофамина до наступления эффекта.

В течение 5-10 лет после облучения более чем у 60% больных развивается гипопитуитаризм. Кроме того, могут наблюдаться такие тяжелые осложнения, как поражение зрительного нерва, височной доли (эпилепсия) и вторичные опухоли мозга.

Медикаментозная терапия. Как было показано выше, после первичного хирургического лечения большому количеству больных с акромегалией необходимо проведение дополнительного лечения, такого, как облучение и/или медикаментозная терапия, устраняющего потенциально опасные признаки и симптомы заболевания и способного подавлять избыточную секрецию СТГ и ИРФ-1 до принятых консенсусом нормативов. В лечении больных с акромегалией в настоящее время используются три группы препаратов -- аналоги ССТ, антагонисты СТГ и агонисты дофамина. Медикаментозная терапия, в отличие от других методов, не приводит к развитию гипопитуитаризма, а выраженное длительное угнетение уровня СТГ, наблюдаемое у многих пациентов, является хорошим прогностическим фактором и сочетается со снижением уровня смертности.

Аналоги ССТ. Аналоги ССТ, зарегистрированные в Российской Федерации, можно разделить на две группы препаратов: 1) короткого действия - сандостатин (октреотид); 2) длительного действия - соматулин (ланреотид) и сандостатин ЛАР (октреотид-ЛАР). Сандостатин вводят подкожно 3 раза в день в дозах от 50 до 500 мкг/сут. Многократность инъекций делает этот препарат неудобным для длительного лечения больных акромегалией. Этот факт способствовал синтезу длительно действующей формы октреотида (ОКТ). В депо-препарате (сандостатин ЛАР) ОКТ в виде свободного пептида, инкапсулирован в полимерные микросферы DL-лактид-ко-гликолида, медленно разрушающиеся после внутримышечного введения, способствуя непрерывному выделению активной субстанции в течение длительного периода. Сандостатин ЛАР вводится глубоко внутримышечно. Для больных с акромегалией, у которых подкожное введение сандостатина обеспечивает адекватный контроль над проявлениями заболевания, начальная доза составляет 20 мг 1 раз в 28 дней в течение 3 мес. В дальнейшем доза препарата корректируется с учетом клинической симптоматики и контрольного определения концентрации в крови СТГ и ИРФ-1.

В соматулине ланреотид инкапсулирован в полимерные микросферы (матрица) лактид-гликолида, содержащие маннит и карбоксиметилцеллюлозу (ЛР-СР). Периодичность введения соматулина -- 30 мг (1 инъекция глубоко внутримышечно) в 7, 10, 14 -й день.

Доказана эффективность аналогов ССТ в снижении уровня СТГ < 2,5 мкг/л у 60-70%, < 1 мкг/л -- у 25-40%, нормализации уровня ИРФ-1 -- у 60-80% больных с акромегалией.

Сандостатин ЛАР, как и все аналоги ССТ, особенно эффективен в редуцировании головных болей и ночного апноэ.

При первичном лечении больных с акромегалией сандостатином ЛАР в течение одного года уменьшение объема опухоли (более чем на 25%) было отмечено у 40- 80% больных. У большинства пациентов наблюдается среднее (< 50%) уменьшение объема опухоли и в крайне редких случаях -- значительное сокращение опухоли. Уменьшение опухоли обычно происходит в течение первых 3 мес от начала терапии, в редких случаях - спустя год. Со временем дозу препарата можно уменьшить, причем эпизодов повторного роста опухоли на фоне терапии не отмечается. Однако после отмены терапии может регистрироваться дальнейший рост опухоли.

Предоперационное лечение аналогами ССТ может уменьшать объем опухоли, что способствует более частому тотальному удалению инвазивных макроаденом.

Таким образом, терапия аналогами ССТ быстро приводит к регрессу клинической симптоматики, снижению уровня СТГ и нормализации ИРФ-1 у большинства больных с акромегалией, а также уменьшению объема опухоли и может использоваться: 1) в качестве предоперационного лечения с целью быстрого нивелирования клинической симптоматики и возможного уменьшения объема опухоли для последующего ее радикального удаления; 2) в качестве первичной длительной терапии больных пожилого возраста, а также больных, отказавшихся от операции или имеющих противопоказания для ее проведения; 3) в случае неэффективности хирургического лечения; 4) в качестве лечения больных после лучевой терапии до достижения ее результата.

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что в тех случаях, когда существует вероятность отсутствия полного удаления опухоли (при макроаденомах или при инвазивной опухоли), у больных без хиазмального синдрома терапия аналогами ССТ биохимически и клинически столь же эффективна, как комбинация оперативного лечения с последующей терапией аналогами ССТ.

При лечении аналогами ССТ в связи с их системным действием возможны побочные эффекты, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): анорексия, тошнота, рвота, спастические боли в животе, вздутие живота, избыточное газообразование, жидкий стул, диарея и стеаторея. Эти явления, как правило, кратковременны и не требуют отмены препарата. Длительное использование аналогов ССТ может приводить к образованию камней в желчном пузыре. Поскольку ССТ оказывает подавляющее влияние не только на секрецию СТГ, но и глюкагона и инсулина, он может влиять на обмен глюкозы: возможно снижение толерантности к глюкозе после приема пищи.

Антагонисты СТГ. (в Российской Федерации не зарегистрированы). Эти препараты применяются главным образом для лечения пациентов с резистентностью к аналогам ССТ, они угнетают периферическое действие СТГ, а не его секрецию. У пациентов с акромегалией при лечении антагонистами СТГ наблюдается значительное уменьшение симптомов заболевания, а у 89% пациентов -- нормализация уровня ИРФ-1 через 4 нед терапии. Во время лечения концентрация СТГ повышается почти в два раза, вероятно, в результате снижения концентрации ИРФ-1. На сегодняшний день складывается впечатление, что антагонисты СТГ следует применять для достижения контроля над заболеванием у пациентов, получивших хирургическое лечение и подвергшихся облучению, у которых терапия аналогами ССТ оказалась неэффективной. Пациентам, которым не проводилась лучевая терапия, необходим тщательный мониторинг на предмет роста опухоли, поскольку действие препарата обусловлено в большей степени периферической блокадой рецепторов СТГ, а не воздействием на опухоль.

Агонисты дофамина хотя и приводят к снижению уровня СТГ, особенно у пациентов со смешанными опухолями (секретирующими и СТГ, и ПРЛ), но их назначение редко позволяет добиться адекватного контроля заболевания.

Агонисты дофамина подразделяются на две группы: производные алкалоидов спорыньи (эрголиновые) и препараты, не относящиеся к производным алкалоидов спорыньи (неэрголиновые). Первые включают в себя лекарственные средства короткого действия 2-бromo-6-эргокриптин (бромокриптин) и 2-бromo-6 и в-эргокриптин (абергин) и эрголиновое производное с длительным и селективным действием (каберголин). Вторые -- производное трициклических бензогуанолинов (хвинаголид).

Средняя дозировка бромокриптина при акромегалии - 15-60 мг/сут (принимаемая дробно 2-3 раза в день во время еды), абергина - 12-48 мг, хвинаголида -- 0,15-0,3 мг в день

однократно, каберголина - 1-3,5 мг в нед. Доза подбирается индивидуально под контролем уровня СТГ и ИРФ-1.

Из побочных действий наиболее часто встречаются тошнота, головная боль, снижение артериального давления, головокружение, боли в животе, диспептические явления, слабость, запоры, рвота, болезненность молочных желез, приливы жара к лицу, депрессия, парестезии. Обычно эти симптомы умеренно или слабо выражены, появляются в течение первых двух недель приема и в дальнейшем проходят самостоятельно.

Препараты бромокриптина позволяют добиться снижения СТГ < 5 мкг/л менее чем у 20% больных с акромегалией, а нормализации ИРФ-1 - всего у 10%. Каберголин оказался более эффективным: у 39% больных наблюдается снижение уровня ИРФ-1, а у 46% пациентов - СТГ < 2 мкг/л. Ингибирующий эффект каберголина зависит от степени функциональной активности опухоли (исходного уровня ИРФ-1). Установлено, что оптимальный эффект отмечен при уровне ИРФ-1 не более 750 нг/мл.

При применении агонистов дофамина сокращение опухоли наблюдается крайне редко. В целом в мировой практике в настоящее время агонисты дофамина не применяются в качестве монотерапии у больных с акромегалией. Показанием для их назначения являются наличие у больного смешанной опухоли, умеренная функциональная активность соматотропиномы (ИРФ-1 менее 750 нг/мл), недостаточная эффективность аналогов ССТ.

Таким образом, выбор тактики лечения акромегалии определяется наличием высококвалифицированной эндокринологической и нейрохирургической помощи, диагностическими возможностями (компьютерная и МР-томография), а также доступностью для больных дорогостоящих методов обследования и медикаментозных средств.

При выборе тактики лечения больного с акромегалией, цель которого - получение адекватного биохимического контроля заболевания и устранение симптомов наличия объемного образования в хиазмально-селлярной области, необходимо тщательно проанализировать достоинства, недостатки и противопоказания к проведению существующих методов лечения. Необходимо учитывать и такие факторы, как тяжесть заболевания, компрессия опухолью жизненно важных отделов ЦНС и возможные отдаленные последствия поражения гипофиза, особенно у пациентов репродуктивного возраста.

В большинстве случаев в алгоритме лечения больных с акромегалией хирургический метод занимает ведущее положение и предлагается в качестве первого метода, при неэффективности которого в дальнейшем назначается медикаментозная терапия. Некоторым больным с высоким риском общей анестезии, сердечно-сосудистыми и респираторными осложнениями или пациентам с макроаденомой, не вызывающей компрессии зрительных нервов, но распространяющейся в кавернозные синусы, в качестве первичной терапии можно использовать аналоги ССТ.

При неполной ремиссии на фоне комбинированной терапии максимальными дозами аналогов ССТ и агонистов дофамина проводится лучевая терапия. При неэффективности хирургического лечения, медикаментозной и лучевой терапии рассматривается возможность проведения повторной операции или терапии антагонистами рецепторов СТГ.

Принимая во внимание тяжелые побочные эффекты каждого метода лечения, ограничивающие их применение, решение о выборе тактики лечения больного с акромегалией должно быть интегрированным и приниматься консилиумом врачей-эндокринологов, нейрохирургов и радиологов. Необходимо, чтобы каждый больной четко представлял все преимущества и недостатки всех существующих методов лечения и профилактики осложнений акромегалии и их влияния на уровень смертности.

Ранняя диагностика, новые биохимические критерии контроля заболевания, мультидисциплинарный подход к лечению заболевания, высокая квалификация нейрохирурга и эффективная медикаментозная терапия, применяемая в виде гибких и рациональных режимов, вероятно, будут способствовать значительному улучшению клинического исхода у пациентов с акромегалией.

Список литературы:

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Пособие для врачей. М.; 2012. 2.
2. Молитвословова Н.Н., Рожинская Л.Я, Мельниченко Г.А. Российский консенсус по диагностике, лечению и мониторингу акромегалии (проект). Проблемы эндокринологии. - 2007 - т. 53. - №4.
3. Клинические рекомендации: «Акромегалия» - 2014

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Рецензия к.м.н., доцента кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, Осетровой Натальи Борисовны на реферат ординатора первого года обучения специальности «Эндокринология» Мохнар Надежда Анатольевна по теме: «Акромегалия».

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочётов и рекомендации по оценке. Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако, автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии:

Оценочный критерий	Положительный /отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	—
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная / отрицательная
Комментарии рецензента:

Дата: 25.05.2021

Подпись рецензента:

Подпись ординатора: