

Диагностика и лечение акромегалии

Американская ассоциация врачей-эндокринологов, 2004 г.

Зачем лечить акромегалию

Акромегалия — редкая болезнь; заболеваемость ею составляет 3—4 случая на 1 млн населения в год. Характерный признак акромегалии — гиперсекреция СТГ. Более чем в 95% случаев причиной избытка СТГ служит соматотропинома. СТГ стимулирует продукцию ИФР-I в печени. Некоторые эффекты СТГ обусловлены прямым действием этого гормона, другие опосредованы ИФР-I. Акромегалия увеличивает риск развития некоторых заболеваний и смертность. Причин тому две: сдавление смежных анатомических структур соматотропиномой и метаболические нарушения, вызванные избытком СТГ. Согласно недавним исследованиям, при успешном лечении многие последствия разрастания мягких тканей, по крайней мере отчасти, обратимы. Кроме того, лечение, по-видимому, снижает риск преждевременной смерти.

Классические симптомы акромегалии — выступающие лобные бугры, грубые черты лица, широкая переносица, толстые губы, выступающая нижняя челюсть с увеличенными межзубными промежутками, крупные кисти и стопы. Это хроническая болезнь, она прогрессирует медленно, исподволь и потому часто остается нераспознанной вплоть до 10 лет от своего начала. Поздняя диагностика способствует развитию осложнений, поэтому при малейшем подозрении на акромегалию врач общей практики должен направить больного на консультацию к эндокринологу. Успешное лечение, то есть нормализация уровней СТГ и ИФР-I, уменьшает симптомы, обусловленные разрастанием мягких тканей (утолщение кожи, увеличение кистей и стоп), но не костей. Так, при нарушении прикуса, вызванном увеличением нижней челюсти, может потребоваться хирургическая коррекция. Тем не менее дальнейшее разрастание кос-

тей и прогрессирование связанных с этим осложнений прекращаются.

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. Эти осложнения встречаются часто, так как из-за поздней диагностики примерно у 80% больных обнаруживают макроаденомы (опухоли диаметром более 10 мм). Удаление опухоли и адьювантная терапия могут устранить (полностью или отчасти) либо вообще предотвратить сдавление смежных анатомических структур.

Больные акромегалией часто жалуются на головную боль и утомляемость. Около 30% страдают артериальной гипертонией, вероятно, обусловленной увеличением объема плазмы и структурными изменениями сосудов. Однако успешное лечение акромегалии не всегда устраняет артериальную гипертонию. Возможно, в основе повышения АД лежат и другие причины, например гипертоническая болезнь. Артериальная гипертония приводит к гипертрофии миокарда. Существует и особая форма поражения сердца — акромегалическая кардиомиопатия [1]. Она начинается с повышения симпатического тонуса и увеличения частоты сердечных сокращений. 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 при акромегалии страдает диастолическая функция левого желудочка. Выраженность кардиомиопатии коррелирует с длительностью болезни. В отсутствие лечения со временем возникает сердечная недостаточность. При снижении уровней СТГ и ИФР-I масса левого желудочка уменьшается и улучшается его функция [2]. 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); при лечении препаратами, подавляющими секрецию или действие СТГ, апноэ во сне иногда проходит [3].

Источник: AACE Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of acromegaly. AACE Acromegaly Guidelines Task Force, Chairman David M. Cook. *Endocr Pract* 2004; 10(3):213—25.

© 2004 by the American Association of Clinical Endocrinologists. Все права защищены.

2 ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АКРОМЕГАЛИИ

Еще одно распространенное проявление акромегалии — потливость. Разрастание синовиальных оболочек и суставных хрящей приводит к артропатии, которая вызывает дегенеративные изменения суставов (в первую очередь опорных). В таких случаях может потребоваться протезирование. В недавнем исследовании показано, что после годичного лечения аналогом соматостатина увеличилась подвижность суставов и уменьшились боли в них, хотя утолщение суставных поверхностей полностью не исчезло [4]. Сдавнение срединного нерва приводит к синдрому запястного канала (встречается у 20% больных).

Роль избытка СТГ в развитии злокачественных новообразований остается спорной. Считается, что при акромегалии повышен риск развития многих опухолей, прежде всего рака толстой кишки. До 30% больных страдают полипозом толстой кишки (предраковое заболевание). Повышение риска рака толстой кишки выявлено в нескольких ретроспективных исследованиях [5, 6], однако в недавно проведенном проспективном контролируемом исследовании с участием 115 больных акромегалией это предположение не подтвердилось [7]. Тем не менее имеющиеся данные позволяют рекомендовать регулярную колоноскопию больным, у которых сохраняется гиперсекреция СТГ.

Смертность при акромегалии в 2—4 раза выше, чем среди населения в целом, прежде всего из-за сердечно-сосудистых заболеваний [8, 9]. При нормализации уровня ИФР-I [10, 11] и устранении гиперсекреции СТГ (уровень СТГ в крови ниже 2,5 нг/мл) [12, 13] смертность снижается до среднестатистического показателя. Вот почему так важны своевременная диагностика и правильное лечение акромегалии.

Итак, при акромегалии избыток СТГ и рост опухоли вызывают множество нарушений. Однако в случае нормализации уровней СТГ и ИФР-I эти нарушения исчезают и уменьшается риск преждевременной смерти.

Диагностика

Диагностика акромегалии основана на клинических и лабораторных данных. Характерные изменения внешности, особенно увеличение кистей и стоп, можно заметить даже при незначительном повышении уровня СТГ [14]. Тем не менее болезнь часто остается нераспознанной: диагноз устанавливают в среднем только через 9 лет после появления первых симптомов [15].

При подозрении на акромегалию необходимо измерить уровень ИФР-I в плазме. То, что этот показатель коррелирует с тяжестью клинических проявлений акромегалии, установили еще в 1979 г. [14]. К тому же при акромегалии наблюдается корреляция между средней суточной секрецией СТГ и уровнем ИФР-I [16]. По достижении определенного уровня секреция ИФР-I выходит на плато [14]. Поскольку уровень ИФР-I повышен почти у всех больных, измерение этого показателя — отличный метод предварительной диагностики. Кроме того, по уровню ИФР-I мож-

но судить об эффективности хирургического и медикаментозного (октреотид, пегвисомант) лечения.

Секреция СТГ гипофизом носит импульсный характер [17]. Наибольшего уровня концентрация СТГ в крови достигает во время сна, особенно в течение III и IV стадий. У здоровых в течение дня она очень низка. У больных акромегалией уровень СТГ выше за счет того, что выбросы гормона происходят чаще. Кроме того, этот уровень сильно колеблется, от 1 до 100 нг/мл, и, в отличие от уровня СТГ у здоровых, между выбросами не снижается. Именно стойкое повышение концентрации СТГ, вероятно, и вызывает симптомы акромегалии. Иногда, несмотря на стабильно низкий уровень СТГ, уровень ИФР-I остается высоким. Почти у трети больных акромегалией после операции сохраняется повышенный уровень ИФР-I, хотя уровень СТГ после приема глюкозы падает ниже 1 нг/мл. Вероятно, в таких случаях секреция СТГ полностью не нормализуется, поэтому выздоровление не наступает [18].

Измерение концентрации СТГ после приема глюкозы остается стандартным методом диагностики акромегалии уже почти 40 лет, хотя диагностические критерии периодически меняются в соответствии с повышением чувствительности методов определения СТГ и ИФР-I. Уровни глюкозы и СТГ в плазме исследуют исходно и через 30, 60, 90 и 120 мин после приема внутрь 75 г глюкозы. У большинства больных акромегалией уровень СТГ не опускается ниже 1 нг/мл [19]. Однако при диагностике нужно обязательно учитывать клиническую картину и уровень ИФР-I. У некоторых больных, несмотря на характерные клинические признаки акромегалии и повышенный уровень ИФР-I, уровень СТГ после приема глюкозы может опускаться до 37 пг/мл [20].

После операции у многих больных акромегалией с нормальным уровнем ИФР-I уровень СТГ после приема глюкозы уменьшается недостаточно (остается выше 1 нг/мл). В таких случаях говорят о неполной ремиссии. В отсутствие жалоб показано лишь тщательное наблюдение; профилактическая лучевая терапия в этом случае нецелесообразна. При появлении характерных признаков болезни, таких как непереносимость жары или нарушение толерантности к глюкозе, либо при повышении уровня ИФР-I необходимо продолжить лечение.

Хотя случайное однократное определение уровня СТГ малоинформативно для диагностики акромегалии, в некоторых случаях этот метод все же используют. При недостаточной компенсации сахарного диабета проба с глюкозой противопоказана, хотя реакция СТГ на прием глюкозы сохранена. Некоторые нейроэндокринологи многократно измеряют уровень СТГ в течение суток (обычно в исследовательских целях). Результаты проб с тиролиберинем и соматолиберинем почти в половине случаев противоречивы, поэтому для диагностики эти пробы используют редко.

При подозрении на акромегалию негипофизарного происхождения необходимо исследовать концентрацию соматолиберина в плазме. Изредка причиной акромегалии служат наследственные болезни: множественная эндокринная неоплазия типа I, син-

дром Мак-Кьюна—Олбрайта, семейная акромегалия и комплекс Карни.

Хирургическое лечение

Цели

Хирургическое лечение преследует несколько целей.

1. Нормализация секреции СТГ и уровня ИФР-I.
2. Удаление опухоли и устранение сопутствующих неврологических нарушений, таких как сдавление зрительного перекреста и головная боль.
3. Устранение осложнений, таких как апноэ во сне, кардиомиопатия, артериальная гипертензия, арритмии.
4. Сохранение функции гипофиза и ликвидация эндокринных нарушений, вызванных опухолью.
5. Профилактика рецидива опухоли.
6. Получение образцов опухолевой ткани для гистологического исследования и использования в научных целях.

Преимущества

С учетом изложенных целей хирургическое лечение акромегалии обладает рядом преимуществ. В настоящее время оно показано большинству больных акромегалией. После успешной операции уровень СТГ сразу снижается; высока вероятность полной ремиссии. Если радикальная операция невозможна (при расположении опухоли в опасной близости от важных анатомических образований или инвазивном росте), цель вмешательства — уменьшение массы опухоли, повышающее эффективность лучевой терапии и медикаментозного лечения. Главное преимущество хирургического лечения — возможность получить опухолевую ткань и уточнить ее характеристики с помощью иммуноцитохимического исследования, электронной микроскопии и других методов.

Недостатки

Любое лечение сопряжено с некоторым риском, в том числе и хирургическое. При операции опасность представляют общая анестезия, повреждение сосудов и жизненно важных структур головного мозга; могут возникнуть нарушения зрения, ликворея и менингит. Кроме того, у 3% больных развивается гипопитуитаризм [21].

Прогноз

Успех операции зависит от нескольких факторов. Очевидно, что чем меньше опухоль, тем выше вероятность ремиссии, поэтому хирургическим путем наиболее успешно лечат маленькие неинвазивные опухоли (микроаденомы) [10, 11, 20—23]. Кроме того, результаты операции зависят от исходного уровня СТГ; в целом они лучше у больных с исходным уровнем СТГ менее 45 нг/мл.

Один из важнейших благоприятных прогностических факторов — опыт хирурга и операционной бригады [24—27]. Исследования показали, что хирурги, регулярно оперирующие на гипофизе, чаще добиваются лучших результатов [28]. Считается, что квалификация нейрохирурга достаточна, если он:

- 1) выполнил более 100 операций на гипофизе;
- 2) выполняет более 20 таких операций в год;
- 3) сотрудничает с врачами других специальностей (эндокринологом, невропатологом, лучевым терапевтом).

Показания

Операция — основной метод лечения акромегалии. Методом выбора может быть и медикаментозная терапия, но решение должно приниматься только после обсуждения с большим количеством хирургического вмешательства. Если есть признаки сдавления соседних с опухолью анатомических структур (снижение остроты зрения, диплопия), показана неотложная операция. Предоперационная подготовка аналогами соматостатина в таких случаях нецелесообразна, так как быстроту и выраженность действия препаратов на соматотропину трудно прогнозировать. Степень снижения уровня СТГ под действием аналогов соматостатина отчасти зависит от исходного уровня СТГ [29, 30], поэтому после операции вероятность успеха медикаментозного лечения выше.

Если состояние больного нестабильно, высок риск осложнений общей анестезии (из-за поражения дыхательных путей) или имеются тяжелые системные проявления акромегалии (кардиомиопатия, выраженная артериальная гипертензия, декомпенсированный сахарный диабет), медикаментозное лечение предпочтительнее хирургического. Иногда целесообразна предоперационная медикаментозная подготовка, позволяющая снизить операционный риск и улучшить результаты хирургического лечения [31].

Технические усовершенствования

Результаты хирургического лечения акромегалии улучшились после внедрения некоторых технических новинок. Например, значительно усовершенствованы хирургические инструменты: операционные микроскопы последнего поколения с высококачественной оптической системой обеспечивают лучший обзор операционного поля, а эндоскопический контроль сводит к минимуму травматичность вмешательства [32, 33]. Кроме того, усовершенствованы методы визуализации опухоли и хирургической навигации. Для предоперационного обследования идеально подходит МРТ с высоким разрешением. Более того, с помощью различных компьютерных навигационных систем можно следить за ходом вмешательства в режиме реального времени на основе изображений, полученных с помощью МРТ или КТ до операции. Такие системы особенно полезны при повторном вмешательстве, когда в результате предшествующей операции нарушены анатомические ориентиры [34]. Интраоперационная МРТ — еще один относительно новый метод, который не только обеспечивает хирургическую навигацию, но и помогает оценить объем резекции [35, 36].

При операциях на гипофизе обычно используют транслабиальный или трансназальный доступ. Трансназальный доступ предпочтителен при небольших опухолях при условии, что хирург хорошо владеет им. Преимущества и недостатки обоих доступов приведены в табл. 1.

4 ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АКРОМЕГАЛИИ

Таблица 1. Сравнительная характеристика доступов при хирургических вмешательствах на гипофизе

Доступ	Преимущества	Недостатки
Транслаби- альный	Лучше обзор операци- онного поля	Более травматичный. Сопряжен с риском повреждения зубов и полости рта
Трансна- зальный	Удобнее для больного. Менее травматичный	Хуже обзор операци- онного поля. Труднее останавли- вать кровотечение

Резюме

Почти во всех случаях акромегалии методом выбора остается хирургическое вмешательство. Медикаментозное лечение предпочтительнее, если противопоказания к операции или больной отказывается от нее. По возможности операцию должен проводить опытный хирург, иначе может потребоваться повторное вмешательство.

Медикаментозное лечение

Разработанные в последнее десятилетие высокоспецифичные препараты, избирательно подавляющие секрецию или действие СТГ, значительно облегчили ведение больных со стойкой гиперсекрецией СТГ. В этом разделе изложены современные данные о преимуществах и недостатках препаратов разных групп.

Аналоги соматостатина

Будучи производными природного гормона соматостатина, эти препараты ингибируют секрецию СТГ. Препараты первого поколения выводятся медленнее, чем соматостатин, но их нужно вводить п/к не менее 3 раз в сутки ($T_{1/2} = 2$ ч). Уровни СТГ и ИФР-I нормализуются у 50—70% больных (в частности, уровень ИФР-I — у 41—67% больных) [37—39]. Подавление секреции СТГ достигает максимума в первые 2 ч после введения и обычно сохраняется в течение 6 ч. Быстрота действия позволяет оценить индивидуальную чувствительность к препарату. Если до введения следующей дозы уровень СТГ возвращается к исходному, частоту введения можно увеличить.

Новые аналоги соматостатина (октреотид длительного действия, ланреотид) действуют дольше препаратов первого поколения. Октреотид длительного действия (10—30 мг в/м каждые 28 сут) столь же эффективен, как и октреотид для п/к введения [40]. За счет более редких инъекций больные лучше соблюдают режим лечения. Октреотид лучше действует при соматотропиномах с многочисленными гранулами, чем при соматотропиномах с малым числом гранул [41]. Побочные эффекты — преходящая боль в животе и понос. Повышение риска образования желчной замазки и желчных камней обычно не имеет клинического значения. Длительно действующие аналоги соматостатина, в отличие от препаратов для п/к введения, нужно тщательно растворять перед инъекцией, поэтому инъекции должен выполнять опытный медицинский работник. К тому же новые аналоги соматостатина дороги [42].

Хорошо изучено влияние аналогов соматостатина на сердечно-сосудистые осложнения акромегалии. Если в течение года уровень ИФР-I остается в пределах нормы, а уровень СТГ после приема глюкозы падает ниже 1 нг/мл, функция левого желудочка значительно улучшается, хотя и не нормализуется полностью [2]. Напротив, сохранение высокого уровня СТГ сопровождается повышением систолического АД и ухудшением сократительной функции сердца. По данным небольших обсервационных исследований, лечение октреотидом уменьшает объем предстательной железы [43]. Кроме того, после 6-месячного лечения этим препаратом уменьшается выраженность апноэ во сне [44]. Почти у 75% больных аналоги соматостатина облегчают такие симптомы акромегалии, как головную боль, потливость и боли в суставах. Размеры аденомы гипофиза уменьшаются реже, только в 30—50% случаев [45—47], и обычно незначительно. Таким образом, аналоги соматостатина показаны при сохранении высоких уровней СТГ и ИФР-I после операции, при наличии противопоказаний к ней, а также при отказе больного от хирургического вмешательства. Можно ли начинать лечение с аналогов соматостатина в остальных случаях акромегалии, в частности, при невозможности выполнить радикальную операцию из-за больших размеров или инвазивного роста опухоли, остается спорным. Хирургическое лечение с последующим назначением аналогов соматостатина и только медикаментозное лечение в рандомизированных испытаниях не сравнивались. Некоторые врачи используют аналоги соматостатина в качестве метода выбора, особенно если больной отдает предпочтение медикаментозному лечению [46]. По немногочисленным данным, полученным в нерандомизированных исследованиях, длительное лечение аналогами соматостатина нормализует уровни СТГ и ИФР-I почти у двух третей больных, которым не делали операцию [37]. Вероятность нормализации уровня ИФР-I у больных, получавших аналоги соматостатина после операции или лучевой терапии, и у больных, получавших только медикаментозное лечение, была одинаковой.

Влияние аналогов соматостатина на отдаленные осложнения акромегалии и смертность пока не изучено. Тем не менее в настоящее время эти препараты служат основным медикаментозным средством лечения акромегалии. Рекомендации по их использованию при соматотропиноме приведены на рис. 1. Аналоги соматостатина особенно полезны при сохранении высоких уровней СТГ и ИФР-I после операции. Эти препараты назначают также, если есть противопоказания к операции или больной отказывается от нее. Применение аналогов соматостатина при невозможности радикальной операции (из-за больших размеров или инвазивного роста опухоли) остается спорным. Если лечение, начатое с аналогов соматостатина, позволило добиться нормализации уровня СТГ и ИФР-I, его можно продолжать длительное время.

Блокаторы рецепторов СТГ

Это относительно новая группа препаратов, из которой в настоящее время доступен только пегвисомант. Он напрямую блокирует действие СТГ и уменьшает

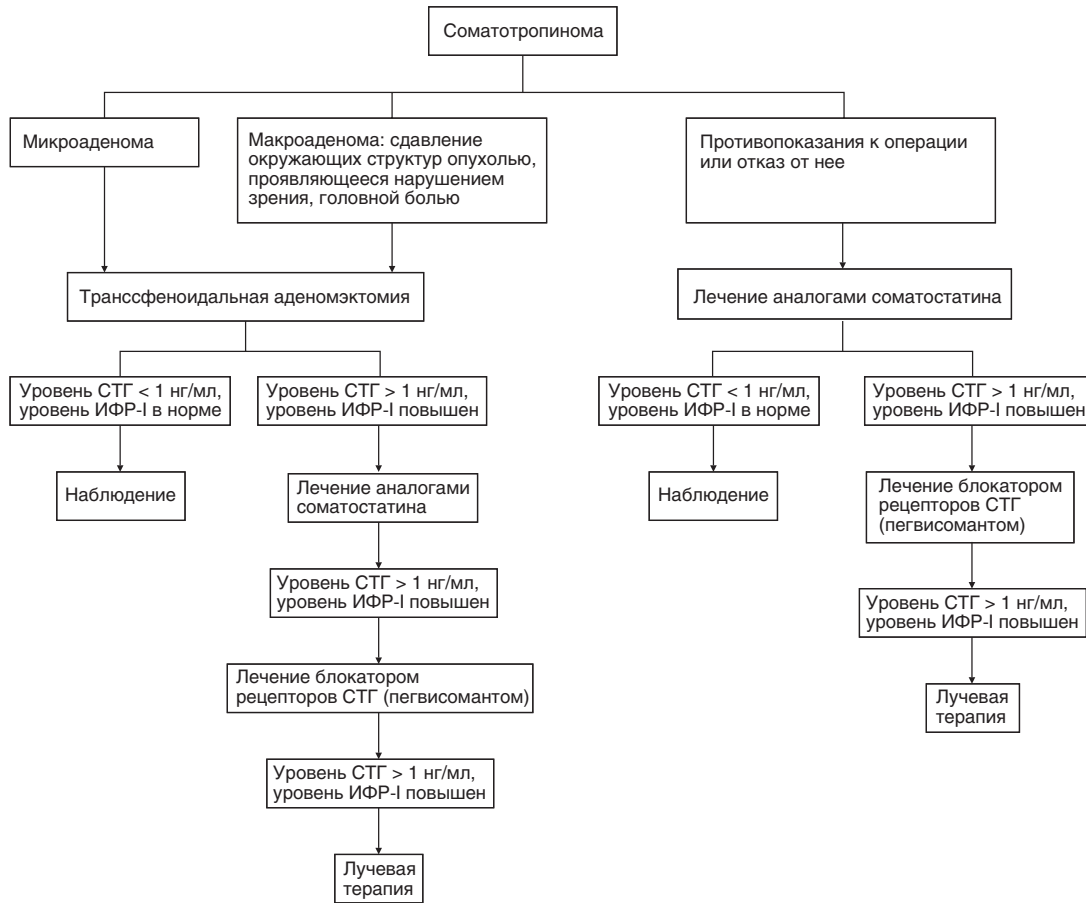


Рисунок 1. Тактика лечения соматотропиномы

синтез ИФР-I, конкурируя с эндогенным СТГ за связывание с рецептором СТГ. Пегвисомант не вызывает димеризации рецептора и последующей внутриклеточной передачи сигнала. При введении пегвисоманта в дозе 10–20 мг/сут уровень ИФР-I нормализовался более чем у 90% больных [48, 49]. Влияние длительного лечения пегвисомантом на рост опухоли и осложнения акромегалии пока не изучено. В настоящее время пегвисомант показан при неэффективности операции и медикаментозного лечения стимуляторами дофаминовых рецепторов и аналогами соматостатина, при непереносимости аналогов соматостатина, при очень высоком уровне ИФР-I (более 900 нг/мл) и при снижении толерантности к глюкозе на фоне терапии аналогами соматостатина (табл. 2) [50].

Стимуляторы дофаминовых рецепторов

Согласно недавним исследованиям, каберголин (селективный стимулятор D₂-рецепторов) — более эффективное средство лечения акромегалии, чем другие стимуляторы дофаминовых рецепторов. В исследованиях, посвященных подбору дозы, на фоне лечения каберголином уровень ИФР-I падал ниже 300 мкг/л примерно у 35% больных, а при сопутствующей гиперсекреции пролактина — почти у 50% [51, 52]. Вероятность снижения уровня ИФР-I зависела от исходного значения этого показателя. При-

мерно у половины больных значительно сократились размеры опухоли. Побочные эффекты каберголина — неприятные ощущения в животе и ортостатическая гипотония. Стимуляторы дофаминовых рецепторов гораздо менее эффективны при акромегалии, чем аналоги соматостатина и блокаторы рецепторов СТГ, и лучше всего помогают при сопутствующей гиперпролактинемии. Поскольку стимуляторы дофаминовых рецепторов подавляют уровни СТГ и ИФР-I лишь умеренно, эти препараты показаны только при небольшом повышении уровня ИФР-I. Неконтролируемые исследования показали, что стимуляторы дофаминовых рецепторов заслуживают дальнейшего изучения и могут помочь в лечении ряда больных. Есть данные, что при неэффективности монотерапии аналогами соматостатина некоторым больным помогает добавление стимуляторов дофаминовых рецепторов [53].

Лучевая терапия

Облучение гипофиза чаще всего используют в качестве вспомогательного лечения после операции. До 80% больных на момент постановки диагноза имеют крупную опухоль, прорастающую в твердую мозговую оболочку, костную ткань, кавернозный синус, поэтому для достижения ремиссии и нормализации уровня ИФР-I необходимо комбинированное лече-

6 ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АКРОМЕГАЛИИ

Таблица 2. Сравнение различных препаратов для лечения акромегалии

Препарат	Начальная доза	Максимальная доза	Побочные эффекты	Параметры, за которыми надо 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

ние. Раньше единственным методом лучевой терапии было обычное фракционированное облучение; его использовали для подавления роста опухоли и снижения уровней СТГ и ИФР-I, хотя эффект такого лечения полностью проявлялся лишь через 10—20 лет.

Позднее стали использовать методы направленного облучения остаточной опухоли высокими дозами — облучение γ -частицами (гамма-нож), протонным пучком и электронным пучком (с помощью линейного ускорителя). Сравнительных испытаний разных методов облучения гипофиза не проводили, но есть данные о том, что эффект методов направленного облучения наступает быстрее [54—56] (табл. 3).

Показания

Из-за медленного развития эффекта лучевую терапию обычно не используют в качестве метода выбора. Она показана при сохранении гиперсекреции СТГ после операции. После лучевой терапии целесообразно назначить медикаментозное лечение. Спустя 6—12 мес препараты отменяют, чтобы оценить секрецию СТГ (измеряют уровень СТГ после приема глюкозы и уровень ИФР-I) и выявить возможный гипопитуитаризм.

Противопоказаний для лучевой терапии почти нет. Выбор подходящего метода зависит от объема остаточной опухоли и ее локализации. Направленное облучение (стереотаксическую лучевую хирургию) используют, если расстояние между остаточной опухолью и зрительным перекрестом или зрительным нервом превышает 5 мм, чтобы избежать нарушений зрения. Медикаментозное лечение (аналоги соматостатина, блокаторы рецепторов СТГ, реже — стимуля-

торы дофаминовых рецепторов) помогает нормализовать уровень ИФР-I, но, в отличие от лучевой терапии, не излечивает болезнь. Особого внимания требует репродуктивная функция. Молодых больных, планирующих иметь детей, следует предупредить о риске нарушения репродуктивной функции после облучения гипофиза. Фертильность можно восста-

Таблица 3. Сравнительная характеристика разных методов лучевой терапии

Метод лучевой терапии	Преимущества	Недостатки
Обычное фракционированное облучение	Можно использовать, если опухоль расположена рядом со зрительным перекрестом	Необходимо 25—30 сеансов. Ремиссия наступает через длительное время
Облучение протонным пучком	Один или несколько сеансов	Доступен не везде. Расстояние между опухолью и зрительным перекрестом должно быть больше 5 мм. Нет данных о времени наступления ремиссии
Облучение электронным пучком (с помощью линейного ускорителя)	Один или несколько сеансов	Расстояние между опухолью и зрительным перекрестом должно быть больше 5 мм. Нет данных о времени наступления ремиссии
Облучение γ -частицами (гамма-нож)	Один сеанс. Быстрое наступление ремиссии	Доступен не везде. Расстояние между опухолью и зрительным перекрестом должно быть больше 5 мм

новить с помощью гонадотропных гормонов, но такое лечение дорого стоит, длится несколько месяцев и не всегда помогает.

Методы

Сравнительных испытаний методов лучевой терапии (обычного облучения и разных вариантов направленного облучения) не проводили. Однако есть данные о том, что эффект направленного облучения (например, гамма-ножа) проявляется быстрее, чем эффект обычного фракционированного облучения. Как уже отмечалось выше, стереотаксическая лучевая хирургия показана не всем больным из-за риска повреждения зрительных нервов. В большинстве испытаний обычной лучевой терапии современные критерии ремиссии акромегалии (нормальный для данного возраста уровень ИФР-I и падение уровня СТГ ниже 1 нг/мл после приема глюкозы) не использовали. Раньше успешным результатом считали уровень СТГ менее 10 нг/мл или менее 5 нг/мл. Сейчас эти критерии устарели, так как разработаны более чувствительные методы определения СТГ, а уровень ИФР-I оказался надежным показателем секреции СТГ. К тому же получены данные о том, что нормализация уровней СТГ и ИФР-I снижает риск преждевременной смерти [10]. В одном исследовании через 15 лет после обычного фракционированного облучения уровень СТГ был ниже 5 нг/мл у 67 из 87 (77%) больных [57]. В других исследованиях уровень СТГ опускался ниже 2,5 нг/мл у 7 из 28 (25%) больных через 5 лет после облучения [58], а уровень ИФР-I нормализовался у 2 из 38 (5%) больных спустя в среднем 6,8 года после облучения [59]. После применения гамма-ножа уровень ИФР-I вернулся к норме у 14 из 31 (45%) больных через 2 года после облучения [51], у 11 из 26 (42%) больных — спустя в среднем 42 мес [52] и у 23 из 64 (36%) больных — спустя в среднем 28 мес [54].

Побочные эффекты

Самое частое осложнение лучевой терапии — гипопитуитаризм, требующий заместительной гормональной терапии. При длительном наблюдении гипопитуитаризм отмечен почти у всех больных, получавших обычную лучевую терапию [60]. После использования гамма-ножа гипопитуитаризм возник у 18 из 64 (28%) больных [54]. К более редким побочным эффектам лучевой терапии относятся нарушения зрения, лучевые некрозы и вторичные злокачественные опухоли в области облучения.

Профилактика рецидива опухоли

Любая аденома гипофиза может рецидивировать. При акромегалии частота рецидивов составляет всего 2—14% [61]. Учитывая низкую вероятность рецидива, профилактическое облучение после успешного хирургического лечения и нормализации уровня ИФР-I нецелесообразно. Однако всех больных нужно обследовать каждые 6—12 мес, чтобы вовремя выявить рецидив и при необходимости начать лечение.

Резюме

Облучение гипофиза — важная составляющая успешного лечения больных с остаточной гиперсекре-

цией СТГ, особенно в сочетании с медикаментозной терапией. При развитии гипопитуитаризма назначают соответствующее лечение.

Выявление и лечение осложнений акромегалии

Осложнения акромегалии обусловлены сдавлением опухолью смежных анатомических структур, избытком СТГ и ИФР-I и дефицитом других гормонов гипофиза. Для снижения смертности от сердечно-сосудистых, респираторных и онкологических заболеваний следует устранить факторы риска и регулярно обследовать больного, чтобы вовремя выявлять осложнения.

Поражение костей и зубов

В отличие от изменений мягких тканей утолщение костей не проходит после успешного лечения [62—64]. Хирургическую коррекцию таких осложнений, например исправление прикуса, следует выполнять только после нормализации или, по крайней мере, после стабилизации уровней СТГ и ИФР-I. Поскольку артралгия и синдром запястного канала отчасти обусловлены разрастанием мягких тканей и задержкой жидкости, после устранения гиперсекреции СТГ эти симптомы обычно уменьшаются. Деформирующий остеоартроз, напротив, необратим; для его лечения применяют физиотерапию, противовоспалительные средства, протезирование суставов. Для исключения сопутствующего метаболического поражения костей проводят денситометрию костей и измеряют уровень кальция в сыворотке. Если выявлен остеопороз, причиной которого не являются ни гипогонадизм, ни гиперкальциурия, назначают ингибиторы резорбции костей. Гиперкальциемия и гиперкальциурия возникают из-за нарушения метаболизма витамина D, вызванного избытком СТГ. При успешном лечении акромегалии эти нарушения проходят. Если гиперкальциемия все же сохраняется, необходимо исключить первичный гиперпаратиреоз и множественную эндокринную неоплазию типа I.

Гипопитуитаризм

При акромегалии гипопитуитаризм может быть следствием сдавления здоровой ткани гипофиза опухолью или осложнением лечения. В первом случае может помочь успешная операция. В какой момент и с какой вероятностью разовьется ятрогенный гипопитуитаризм, зависит от метода лечения акромегалии. Сразу после хирургического вмешательства необходимо оценить функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и задней доли гипофиза, а через 6—12 нед после операции — функцию гипоталамо-гипофизарно-гонадную и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем. Иногда для выявления частичного дефицита гормонов гипофиза проводят стимуляционные пробы. Больные, подвергшиеся лучевой терапии, должны всю жизнь следить за функцией гипофиза, так как гипопитуитаризм может возникнуть даже спустя 15 лет после окончания лечения.

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 [65]. Для выявления апноэ во сне сначала проводят пульс-оксиметрию во время ночного сна; если она выявляет нарушения, необходима сомнография.

Из-за обструкции дыхательных путей при акромегалии выше распространенность легочных инфекций [59] 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) [66]. Курящим больным нужно 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 [67] 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 [68].

Состояние больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом также может улучшиться после снижения уровня СТГ и ИФР-I. При артериальной гипертензии, сахарном диабете и гиперлипотеидемии назначают соответствующие диету и медикаментозную терапию. Хотя клинических испытаний с участием этих групп больных не проводилось, по-видимому, цели лечения должны быть такие же, как и у других больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений: АД менее 130/80 мм рт. ст. [69], уровень гликозилированного гемоглобина A_{1c} менее 6,5%, уровень холестерина липопротеидов низкой плотности менее 100 мг%, уровень триглицеридов менее 150 мг%, уровень холестерина липопротеидов высокой плотности более 40 мг% [70].

Онкологические заболевания

В большинстве случаев рак толстой кишки развивается из аденоматозных полипов; озлокачествление обычно занимает 5—10 лет. Ранняя диагностика и лечение уменьшают смертность от рака толстой кишки, а удаление полипов снижает заболеваемость этой злокачественной опухолью. Хотя повышение риска доброкачественных и злокачественных новообразований толстой кишки у больных акромегалией не доказано, смертность от рака толстой кишки среди этих больных повышена [71]. Распознать избыток СТГ на ранней стадии трудно, и диагноз акромегалии обычно устанавливают лишь спустя несколько лет после начала болезни [72]. Вот почему при выявлении акромегалии следует сразу провести колоноскопию для исключения новообразований толстой кишки, а за-

тем следовать рекомендациям 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) [73].

Выявление других злокачественных опухолей осуществляют согласно текущим рекомендациям, принятым национальными организациями. Если больной акромегалией получает лечение, сопряженное с риском онкологических заболеваний (например, заместительную гормональную терапию, увеличивающую риск рака молочной железы, препараты тестостерона, увеличивающие риск рака предстательной железы, лучевую терапию, увеличивающую риск опухолей головного мозга), в схему обследования нужно внести соответствующие изменения.

Заключение

Акромегалия — это тяжелое хроническое заболевание. В отсутствие лечения или при его неэффективности акромегалия увеличивает смертность и риск развития некоторых заболеваний. Диагноз устанавливают при выявлении стойкой автономной гиперсекреции СТГ, обусловленной аденомой гипофиза. В большинстве случаев основным методом лечения служит хирургическое удаление аденомы; по возможности операцию должен проводить хирург, имеющий опыт вмешательств на гипофизе. Полностью удалить опухоль удается не всегда, поэтому многим больным требуется вспомогательное лечение; в отдельных случаях медикаментозная терапия может быть даже предпочтительнее хирургического вмешательства. На сегодняшний день убедительно доказано, что при длительном сохранении гиперсекреции СТГ возрастают смертность и риск развития некоторых заболеваний. В ближайшем будущем, несомненно, появятся новые, более эффективные препараты для лечения акромегалии, поэтому настоящие рекомендации будут регулярно пересматриваться.

Сокращения

АД — артериальное давление
ИФР-I — инсулиноподобный фактор роста типа I
КТ — компьютерная томография
МРТ — магнитно-резонансная томография
СТГ — соматотропный гормон
УЗИ — ультразвуковое исследование

Литература

1. Fazio S et al. J Clin Endocrinol Metab. 1994;79:441-446.
2. Colao A et al. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:3132-3140.
3. Grunstein RR, Ho KK, Sullivan CE. Ann Intern Med. 1994;121:478-483.
4. Colao A et al. Clin Endocrinol (Oxf). 1999;51:611-618.
5. Bari D et al. Cancer Causes Control. 2002;13:395-400.
6. Ron E et al. Cancer. 1991;68:1673-1677.
7. Renehan AG, Odwyer ST, Shalet SM. Clin Endocrinol (Oxf). 2001;55:731-733.

8. Bengtsson BA et al. *Acta MedScand.* 1988;223:327-335.
9. Alexander L et al. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1980;12:71-79.
10. Swearingen B et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 3419-3426.
11. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:667-674.
12. Abosch A et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3411-3418.
13. Melmed S. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3409-3410.
14. Clemmons DR et al. *N Engl J Med.* 1979;301:1138-1142.
15. Nabarro JD. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987;26:481-512.
16. Barkan AL, Beitins IZ, Kelch RP. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67:69-73.
17. Winer LM, Shaw MA, Baumann G. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:1678-1686.
18. Freda PU et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3808-3816.
19. Giustina A et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:526-529.
20. Dimaraki EV et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87: 3537-3542.
21. Kreutzer J et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4072-4077.
22. Tindall GT et al. *J Neurosurg.* 1993;78:205-215.
23. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. *J Neurosurg.* 1998; 89:353-358.
24. Gittoes NJ et al. *QJM.* 1999;92:741-745.
25. Clayton RN. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50:557-559.
26. Clayton RN et al. *BMJ.* 1999;319:588-589.
27. Ahmed S et al. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50:561-567.
28. Ciric I et al. *Neurosurgery.* 1997;40:225-236.
29. Colao A et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2356-2362.
30. Newman CB et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80: 2768-2775.
31. Ben-Shlomo A, Melmed S. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:963-968.
32. Jho HD. *J Neurooncol.* 2001;54:187-195.
33. Cappabianca P et al. *Minim Invasive Neurosurg.* 2002; 45:193-200.
34. Cappabianca P, de Divitiis E. *Neurosurgery.* 2003;52:483-484.
35. Bohinski RJ et al. *Neurosurgery.* 2001 ;49: 1133-1143.
36. Fahlbusch R et al. *J Neurosurg.* 2001;95: 381-390.
37. Newman CB et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83: 3034-3040.
38. Ezzat S et al. *Ann Intern Med.* 1992;117:711-718.
39. Chanson P et al. *Pituitary.* 2000;2:269-276.
40. Colao A et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2779-2786.
41. Ezzat S et al. *Eur J Endocrinol.* 1995;133:686-690.
42. Wilson LS, Shin JL, Ezzat S. *Endocr Pract.* 2001;7:170-180.
43. Colao A et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3754-3761.
44. Ip MS et al. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55:477-483.
45. Lombardi G et al. *Metabolism.* 1996;45(8 Suppl 1):57-60.
46. Bevan JS et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4554-4563.
47. Abe T, Ludecke DK. *Eur J Endocrinol.* 2001;145:137-145.
48. Van der Lely AJ et al. *Lancet.* 2001;358:1754-1759.
49. Trainer PJ et al. *N Engl J Med.* 2000;342:1171-1177.
50. Clemmons DR et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88: 4759-4767.
51. Abs R et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:374-378.
52. Cozzi R et al. *Eur J Endocrinol.* 1998;139:516-521.
53. Flogstad AK et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:23-28.
54. Landolt AM et al. *J Neurosurg.* 1998;88:1002-1008.
55. Pollock BE et al. *J Neurosurg.* 2002;97:525-530.
56. Jane JA et al. *Neurosurg Focus.* 2003;14:1-5.
57. Eastman RC et al. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992;21:693-712.
58. Thalassinou NC. *Eur J Endocrinol.* 1998;138:160-163.
59. Barkan AL et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3187-3191.
60. Flickinger JC, Rush SC. Linear accelerator therapy of pituitary adenomas. In: Landolt AM, Vance ML, Reilly PL, eds. *Pituitary Adenomas.* London, England: Churchill Livingstone, 1996: 475-483.
61. Giovanelli M, Losa M, Mortini P. Acromegaly: surgical results and prognosis. In: Landolt AM, Vance ML, Reilly PL, eds. *Pituitary Adenomas.* London, England: Churchill Livingstone, 1996: 333-351.
62. Bluestone R et al. *Ann Rheum Dis.* 1971;30:243-258.
63. Detenbeck LC et al. *Clin Orthop.* 1973;91:119-127.
64. Dons RF et al. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1988;28:515-524.
65. Fatti LM et al. *Pituitary.* 2001;4:259-262.
66. From the Centers for Disease Control and Prevention. Recommended adult immunization schedule — United States, 2002-2003. *JAMA.* 2002;288:2258-2260.
67. Colao A et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:3196-3201.
68. Colao A et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2777-2781.
69. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. Clinical practice guidelines for high blood pressure. 2003. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jncintro.htm>.
70. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001 ;285: 2486-2497.
71. Orme SM et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2730-2734.
72. Ezzat S et al. *Medicine (Baltimore).* 1994;73:233-240.
73. American Cancer Society. Cancer reference information. 2003. Available at: http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_3X_Can_colon_and_rectum_cancer_be_found_early.asp?sitearea=CRI.