

© ДОГАДИН С.А., ДУДИНА М.А., ЛОБЫНЦЕВА Л.А., ГАЙДУК К.К.,
МИХУТКИНА С.В.

УДК 616.71 - 007.152 - 07 - 059 (571.51)

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АКРОМЕГАЛИИ ПО ДАННЫМ КРАСНОЯРСКОГО КРАЕВОГО РЕГИСТРА

С.А. Догадин, М.А.Дудина, Л.А. Лобынцева, К.К.Гайдук, С.В. Михуткина
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.
Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов; кафедра внутренних
болезней №2 с курсом ПО, зав. – д.м.н., проф. И.В. Демко; Красноярская
краевая клиническая больница, гл. врач – заслуж. врач РФ Б.П. Маштаков;
эндокринологический центр, зав. – д.м.н., проф. С.А. Догадин.

***Резюме.** Представлен анализ данных клинического, гормонального, магнитно-резонансного обследования и используемых методов лечения у больных с акромегалией, состоящих в Красноярском краевом регистре на начало 2010 года. В регистр вошли 103 больных (36 мужчин и 67 женщин), средний возраст $51,7 \pm 11,7$ лет (от 20-82). Длительность латентного периода акромегалии составила $4,67 \pm 5,4$ лет (от 0 до 29). Распространенность акромегалии по Красноярскому краю составляет 35,6 случаев на 1 млн. населения. По данным магнитно-резонансной томографии гипофиза, у 77,6% больных выявлена макроаденома и у 22,3% микроаденома. На момент включения в регистр 95 пациентов получали лечение ранее, из них 44 (46,3%) медикаментозное лечение, 28 (29,4%) нейрохирургическое лечение и 23 (24,2%) лучевую терапию.*

***Ключевые слова:** акромегалия, опухоль гипофиза, магнитно-резонансная томография, методы лечения.*

Догадин Сергей Анатольевич – д.м.н., проф., каф. внутренних болезней №2 с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: dogadin@online.ru.

Дудина Маргарита Андреевна – аспирант кафедры внутренних болезней №2 с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: margo85@bk.ru.

Лобынцева Людмила Александровна – врач-эндокринолог высшей категории эндокринологического центра Красноярской краевой клинической больницы; тел 8(391)2201508.

Акромегалия – это тяжелое нейроэндокринное заболевание, вызванное хронической избыточной секрецией гормона роста (СТГ, соматотропин) у лиц с законченным физиологическим ростом и характеризующееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением функционального состояния сердечно-сосудистой, легочной системы, периферических эндокринных желез, различных видов метаболизма [5]. Согласно современным эпидемиологическим данным, смертность при акромегалии в 4-10 раз выше, чем в общей популяции [4]. В связи с этим, для оптимизации лечения данного заболевания был создан единый Российский регистр больных акромегалией. С января 2005 года на базе эндокринологического центра ГКБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница» организован Красноярский краевой регистр больных акромегалией. В настоящей статье представлен анализ данных клинического, гормонального и магнитно-резонансного обследования, а также используемых методов лечения у больных с акромегалией, состоящих в краевом регистре на начало 2010 года.

Материалы и методы

Регистр больных акромегалией представляет собой постоянно обновляющуюся компьютерную базу данных, в которой регистрируются время появления первых симптомов заболевания и динамика их развития, дата установления диагноза, гормональные показатели, результаты магнитно-

резонансной томографии гипофиза, зрительные и неврологические расстройства, наличие осложнений и используемые методы лечения (нейрохирургический, медикаментозный, лучевой). В исследование вошли 103 пациента Красноярского краевого регистра, в том числе 36 (34,9%) мужчин и 67 (65,0%) женщин. Также использовали амбулаторные карты (форма №025/у-04) и истории болезней стационарного больного (форма № 003/у). Определение стадий активности акромегалии проводилось по критериям Международного консенсуса европейской ассоциации нейроэндокринологов (Севилья, 2003).

Активная стадия акромегалии диагностировалась тогда, когда содержание инсулиноподобного фактора роста I типа (ИФР-I) было выше соответствующей возрастной и половой нормы (по данным Esoterix, 2008), уровень СТГ в сыворотке крови натощак был более 2,5 нг/мл, а также если отсутствовало подавление секреции соматотропина при приеме глюкозы: не отмечалось снижения содержания СТГ во время стандартного глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы до уровня менее 1 нг/мл [10]. Исследование функционального состояния эндокринных желез заключалось в определении: макропролактина и свободного пролактина, тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св.Т4), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), свободного тестостерона (св.Т) в сыворотке крови. Оценка состояния хиазмально-селлярной области проводилась с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), при этом учитывали направление роста, характер распространения, структуру и максимальный размер соматотропиномы в сагиттальной (передне-задней), аксиальной (вертикальной) и фронтальной плоскостях. Степень тяжести акромегалии оценивалась по критериям ВОЗ [2]. При денситометрии исследовались минеральная масса кости в соответствии с критериями минеральной плотности кости поясничного отдела осевого скелета, бедренной кости. Диагностика акромегалии и медикаментозное лечение осуществлялись в эндокринологическом центре КГБУЗ "Красноярская краевая клиническая больница".

Дистанционная гамма-терапия, при которой пациент получал на гипоталамо-гипофизарную область суммарную очаговую дозу 40-50 Грей, либо с двух боковых встречных полей, либо многополюсно- конвергентным методом в течение 4 -6 недель, проводилась в Красноярском краевом онкологическом диспансере, облучение области гипофиза потоком протоновых частиц с 15-25 полей способом “напролет” в дозе 50-80 Грей и стереотаксическая радиохирургия проводились в ФГУ «Эндокринологический научный центр» (РАМН, Москва (ЭНЦ). Трансназальное транссфеноидальное удаление аденом гипофиза производилось в ЭНЦ и НИИ нейрохирургии им. Бурденко (Москва). Выписки из вышеуказанных медицинских учреждений занесены в регистр и учтены при данном исследовании.

Анализ данных проведен с помощью пакета прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей (Me [25%;75%]) или выборочного среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Показатель распространенности акромегалии по Красноярскому краю рассчитан по стандартной формуле [6].

Результаты и обсуждение

Анализ клинических проявлений акромегалии проведен у 103 больных, состоящих в Красноярском краевом регистре на начало 2010 года. Средний возраст пациентов на текущий год составил $51,7 \pm 11,7$ лет (20 - 82 лет). Соотношение мужчин и женщин было 1:2. Данные анамнеза и проведенный анализ медицинских документов показали, что средний возраст этих больных при появлении первых симптомов акромегалии оказался равным – $37,9 \pm 11,8$ лет (от 8 до 60 лет), а возраст на момент диагностирования заболевания – $42,9 \pm 12,3$ лет (от 8 до 72). Причем, у женщин дебют заболевания приходился на возраст – $39,9 \pm 11,1$ лет, а возраст появления первых симптомов акромегалии у мужчин оказался $33,9 \pm 12,2$ года. Показатель распространенности акромегалии по Красноярскому краю на начало 2010 года составил 35,6 случаев на 1 миллион населения. Следует отметить, что многие зарубежные авторы указывают на сложность в установлении истинной

распространенности акромегалии, так как данное заболевание – коварное, медленно “подкрадывающееся”, и существует значительный промежуток времени с момента манифестации заболевания до верификации клинического диагноза, который может составлять от 6,6 до 10,2 лет, в среднем 8 лет [9].

Длительность латентного периода акромегалии по Красноярскому краю составила $4,67 \pm 5,4$ лет (от 0 до 29). Распределение по тяжести течения заболевания показало, что среднюю степень имели 91 (88,3%) человек, тяжелую – 12 (11,6%). Клинические признаки акромегалии и их встречаемость у 103 пациентов представлены в табл. 1. На момент осмотра характерное для акромегалии прогрессирующее увеличение размеров стоп и кистей наблюдалось у всех больных. Но наряду с этим, возникающая гипертрофия мышечной ткани в последующем сменялась развитием проксимальной миопатии у 50 (48,5%) больных, кроме того, больше половины пациентов отмечали слабость. Головные боли различной локализации и интенсивности встречались у 87,3% обследованных больных. По-видимому, одним из факторов, формирующих болевой синдром, являлось давление, оказываемое опухолью на окружающие ткани или компрессия аденомы на диафрагму турецкого седла. Изменения со стороны периферической нервной системы проявлялись в виде синдрома карпального канала, причиной которого является отек срединного нерва. Боли в суставах беспокоили почти всех больных акромегалией. Хроническая гиперсекреция СТГ привела у 65% больных к формированию симптоматической артериальной гипертензии.

По данным литературы, артериальная гипертензия при акромегалии связана с задержкой натрия и воды в организме, снижением продукции предсердного натрийуретического пептида, повышением сосудистого тонуса, наличием инсулинорезистентности [2]. Нарушение зрительных функций в виде битемпоральной гемианопсии, прогрессирующего сужения полей зрения, отека и атрофии дисков зрительных нервов выявлены у 15,5% пациентов. Также, у больных Красноярского краевого регистра акромегалией нередко наблюдалась гиперпролактинемия. Появление гиперпролактинемии может быть обусловлено

различными причинами, в том числе компрессией ножки гипофиза опухолью, наличием смешанной аденомы гипофиза, секретирующей пролактин и СТГ, либо опухоли, происходящей из общей маммосоматотрофной стволовой клетки-маммосоматотропиномы [11]. В любом случае, сопутствующая гиперпролактинемия подавляет импульсную секрецию гонадолиберина, что приводит к снижению частоты и амплитуды импульсов гонадотропинов [3].

В нашем исследовании снижение уровня ФСГ, ЛГ, эстрогенов и тестостерона отмечалось у 22,3 % пациентов с соматотропиномами. Именно этим объясняются жалобы на снижение либидо и/или эректильную дисфункцию у трети пациентов с акромегалией. У женщин нередко наблюдалось нарушение менструального цикла, реже выявлялись клинические проявления гиперандрогении в виде гирсутизма. В то же время нарушения репродуктивной функции с развитием бесплодия встречалось лишь у 4,8 % мужчин и женщин, больных акромегалией. Следует отметить, что у 22,7% обследуемых пациентов нарушение функционирования репродуктивной системы было связано с развитием гиперпролактинемического гипогонадизма.

Известно, что высокая активность соматотрофов может привести к изменению функции других гормонально активных клеток аденогипофиза, в частности, кортикотрофов, тиреотрофов [5,8]. В нашей группе больных акромегалией гипопитуитаризм отмечен у 24 (23,3%) человек, в том числе из них вторичный гипокортицизм – у 17 (16,5%) человек, вторичный гипотиреоз – у 7 (6,7%) человек. Известно, что снижение гонадотропной функции гипофиза ведет к уменьшению активности остеобластов, это способствует развитию остеопороза, который был диагностирован в 17,4% случаев. Одной из основных жалоб была повышенная потливость, которую отмечали две трети больных акромегалией. К метаболическим нарушениям акромегалии следует отнести выявленный в 21,3% случаях сахарный диабет. Нарушение дыхания у 56,3% больных с акромегалией, проявляющееся приступами ночных апноэ обусловлено разрастанием костных структур и мягких тканей челюстно-лицевой зоны, надгортанника [5].

Сочетанное пролиферативное и антиапоптотическое действие СТГ и ИФР-I при акромегалии проявляется склонностью к раннему развитию множественных доброкачественных или злокачественных пролиферативных процессов [7,11]. Так, узловой зоб встречался почти у половины больных, и одному пациенту с акромегалией была произведена тиреоидэктомия по поводу рака щитовидной железы. Такие гиперпластические процессы, как миома матки, полипы эндометрия встречались в 5,9% и 7,4% случаях соответственно и могли быть связаны, как с усилением эстрогенных воздействий на миометрий, так и с прямым стимулирующим действием избыточной концентрации СТГ, ИФР-I на эндометрий или сочетанием обоих механизмов [3]. Реже находили полипы желудочно-кишечного тракта, камни желчного пузыря. Такое осложнение трансназальной трансфеноидальной аденомэктомии, как несхарный диабет имело место не более чем у 5% больных акромегалией.

Анализ МРТ-картины области турецкого седла (табл. 2) показал наличие макроаденомы у большинства пациентов и только в 21 % случаев размеры опухоли составляли менее 10 мм в диаметре (микроаденомы). Объем опухоли у обследуемых пациентов, в среднем составлял $2348,51 \pm 3839,49$ мм³ (от 2,0000 до 18369,00), для сравнения: средний размер гипофиза здоровых людей – 440 мм³ [1]. Приведенные результаты согласуются с данными ряда российских и зарубежных авторов, свидетельствующие, что отличительной особенностью ГР-продуцирующих опухолей гипофиза является их значительный размер [3]. У всех обследованных пациентов, как с макро-, так и с микроаденомой гипофиза, опухоль локализовалась в пределах турецкого седла (эндоселлярно) или распространялась супраселлярно, сдавливая перекрест зрительных нервов. По-видимому, именно супраселлярный рост аденомы гипофиза объясняет достаточный процент больных с офтальмологическими нарушениями в нашей группе.

Большинство пациентов, включенных в регистр, получали лечение ранее. Несмотря на это, полную клинико-лабораторную ремиссию заболевания имели только 8 (7,7%) пациентов, а остальные 95 (92,2%) находились в активной

стадии акромегалии. У больных с полной клинико-лабораторной ремиссией акромегалии в качестве терапии первой линии чаще применялись хирургическое лечение или лучевая терапия, а у больных с сохраняющейся клинико-лабораторной активностью – медикаментозное лечение, которое использовалось с целью уменьшения опухоли перед нейрохирургическим вмешательством (табл. 3). Эффективность любого из методов лечения зависит от размеров опухолевой массы, выраженности ее секреторной активности, продолжительности активной стадии акромегалии, квалификации специалистов и адекватности избранной лечебной стратегии [5]. Наиболее эффективными и безопасными в лечении акромегалии на сегодняшний день являются аналоги соматостатина длительного действия.

В настоящий момент октреотид ЛАР получают 65 (63,1%) больных Красноярского краевого регистра. Терапия аналогами соматостатина длительного действия используется на разных этапах лечения акромегалии. В предоперационном периоде, с целью уменьшения объема аденомы, в качестве адьювантного лечения, при невозможности радикального удаления опухоли и как монотерапия. Таким образом, создание регистра больных акромегалией в Красноярском крае позволило не только выявлять клинические особенности данного заболевания, но и улучшить диагностику, оптимизировать наблюдение и лечение акромегалии, в том числе дорогостоящим аналогом соматостатина - октреотидом ЛАР, перспективность длительной терапии которым и изучается в настоящее время.

CLINICAL PECULIARITIES OF AKROMEGALIA ACCORDING TO KRASNOYARSK REGIONAL DATABASE

M.A.Dudina, S.A. Dogadin, L.A. Lobinceva, K.K.Gaiduk, S.V. Mihutkina

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky

Abstract. We analyzed clinical data, data of hormone and MRI examinations and treatment approaches among patients with akromegalia from the Krasnoyarsk regional database since 2010 year. We studied 103 patients (36 males and 67 females) of age 51.7 ± 11.7 years old (from 20-82 y.o.). The latent period of the disease was 4.67 ± 5.4 years (from 0 to 29 years). The prevalence of akromegalia in Krasnoyarsk was 35.6 cases per 1 million population. MRI of the hypophysis revealed that 77.6% patients had macroadenomas and 22.3% patients had microadenomas. By now 95 patients have been treated. Forty four (46%) had medication treatment, 28 (29.4%) had neurosurgical treatment, and 23 (24.2%) radiotherapy.

Key words: akromegalia, hypophysis tumor, MRI, treatment methods.

Литература

1. Воронцов А.В. МР-томография в диагностике заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2001. – 24с.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1072 с.
3. Иловайская И.А., Макарова Н.Л. Нарушение репродуктивной системы у больных акромегалией // Фарматека. – 2008. – №17. – С.45-49.
4. Пронин В.С., Агаджанян С.Э., Гитель Е.П. и др. Особенности клинического течения акромегалии и лечебной тактики в зависимости от возраста пациента при начале заболевания // Пробл. эндокринологии. – 2006. – Т.52, №3. – С. 33-39.
5. Пронин В.С., Молитвослова Н.Н. Акромегалия. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / Под ред. акад. РАН и РАМН И.И. Дедова, член-корр. Г.А. Мельниченко. – М.: Известия, 2009. – 256 с.

6. Шульмин А.В., Капитонов В.Ф., Виноградов К.А. и др. Оценка состояния здоровья населения и деятельности организаций здравоохранения // Пособие для ординаторов. – Красноярск: изд-во КрасГМА, 2007. – 30 с.
7. Colao A., Ferone D., Marzullo P. et al. Systemic complication of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management // *Endocr. Rev.* – 2004. – Vol.25, №1. – P. 102-152.
8. Harris A. *Acromegaly and its management.* – USA: Lippincott Raven Publishers, 1996. – 175 p.
9. Holdway I., Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly // *Pituitary.* – 1999. – Vol.2, №1. – P. 29-41.
10. Melmed S., Casanueva F., Cavagnini F. et al. Consensus statement: medical management of acromegaly // *Eur. J. Endocrinol.* – 2005. – Vol.153. – P. 737-740.
11. Wass J. *Handbook of Acromegaly.* – UK: BioScientifica, 2001. – 93 p.