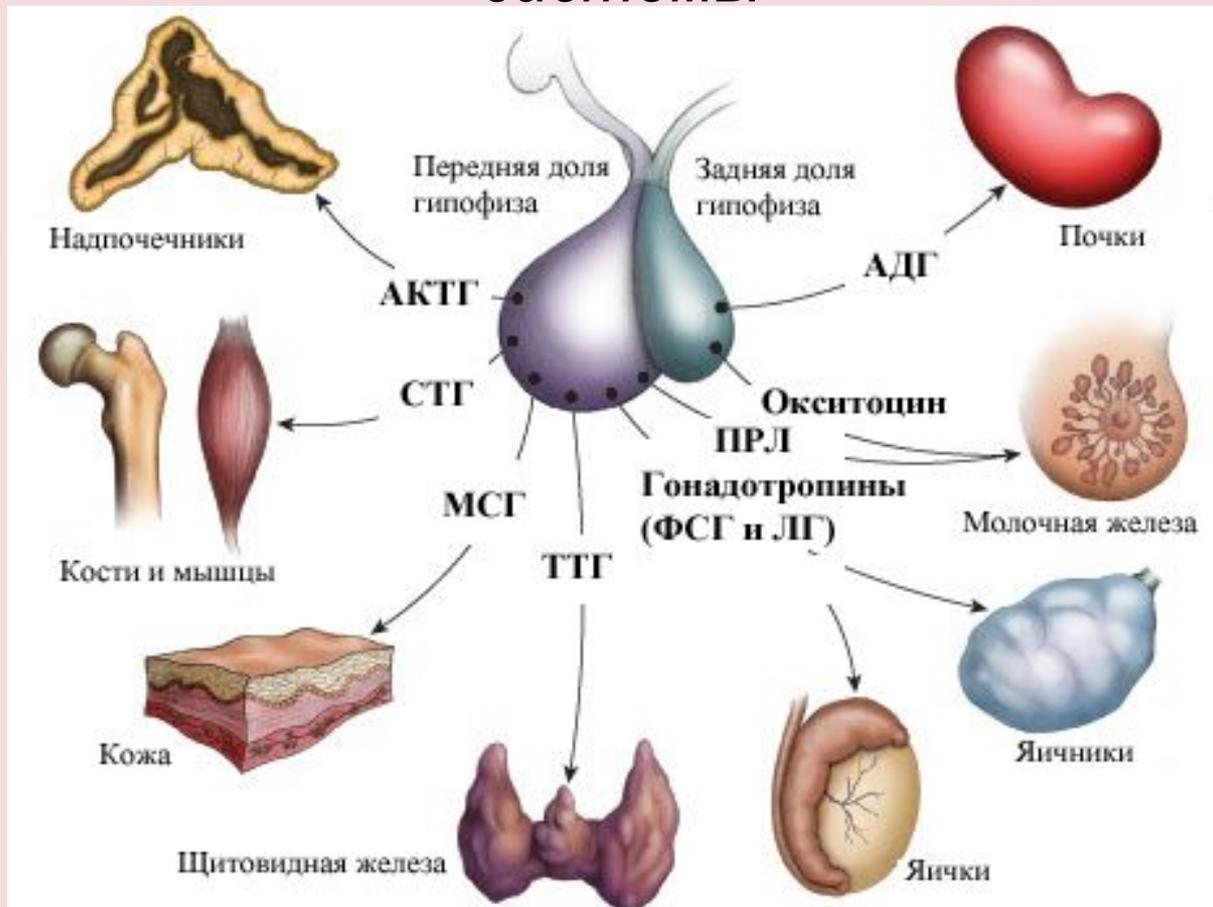


**Акромегалия.
Клиника, диагностика,
дифференциальная диагностика,
методы лечения**
(по материалам Федеральных клинических
рекомендаций , 2013 год)

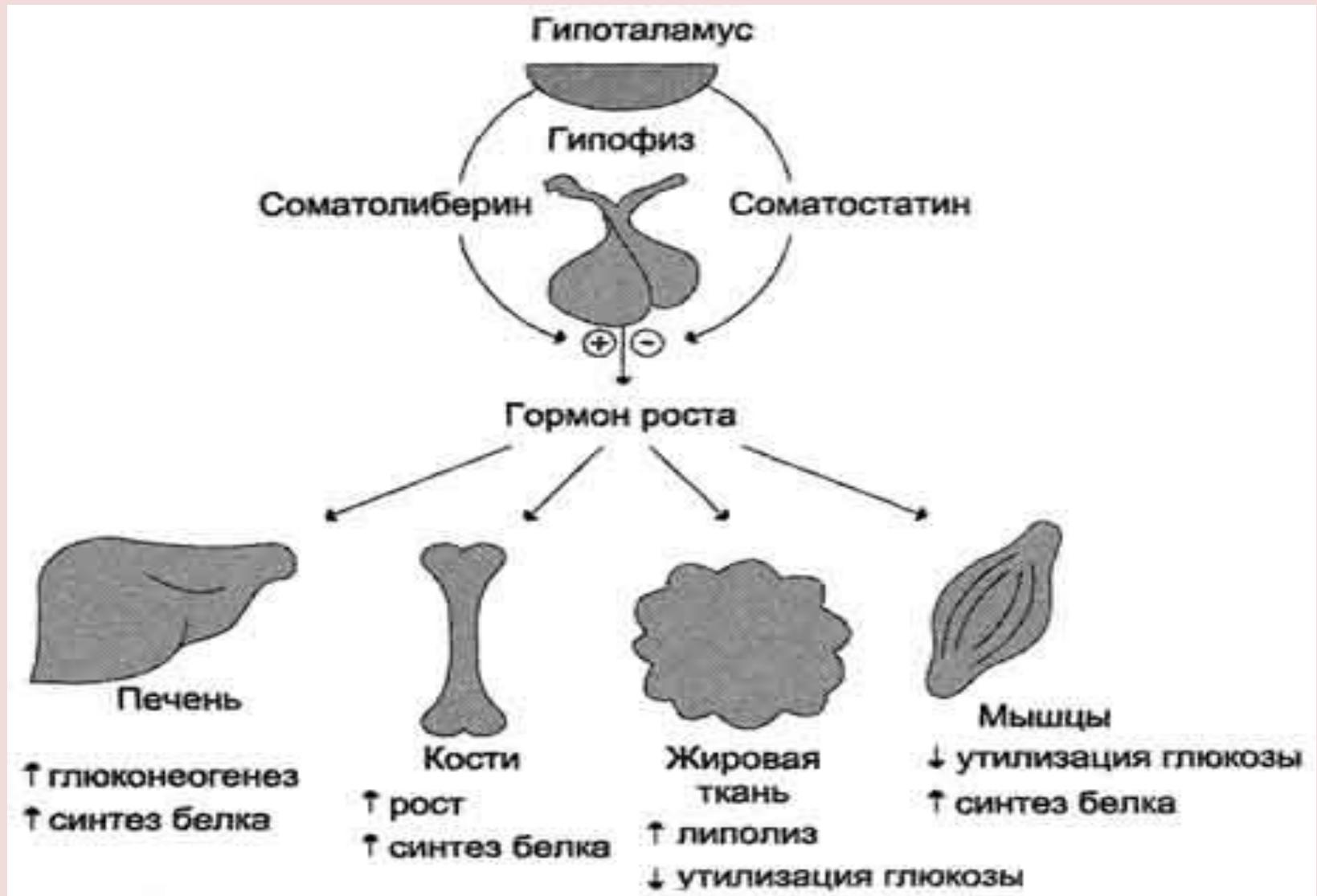
Чередникова Марина Анатольевна
Зав. эндокринологическим отделением ГKB № 1,
Челябинск

Общая характеристика гипоталамо-гипофизарных заболеваний

Анатомия и физиология гипоталамо-гипофизарной системы



Механизм действия



Носители соматотропной функции

- **Гормон роста** (ГР) – стимулирует рост посредством ИФР-1, влияет на метаболизм белков, жиров, углеводов
- Рецептор ГР
- **ГР релизинг гормон** – соматолиберин – стимулирует синтез и секрецию ГР
- Рецептор ГР-РГ
- **Соматостатин** – ингибирует выработку ГР
- Рецепторы соматостатина
- **Инсулиноподобный ростовой фактор ИРФ-1** – анаболический эффектор ГР
- Рецептор ИРФ-1
- **Грелин** – стимулирует секрецию ГР на гипофизарном и гипоталамическом уровнях
- Рецептор грелина

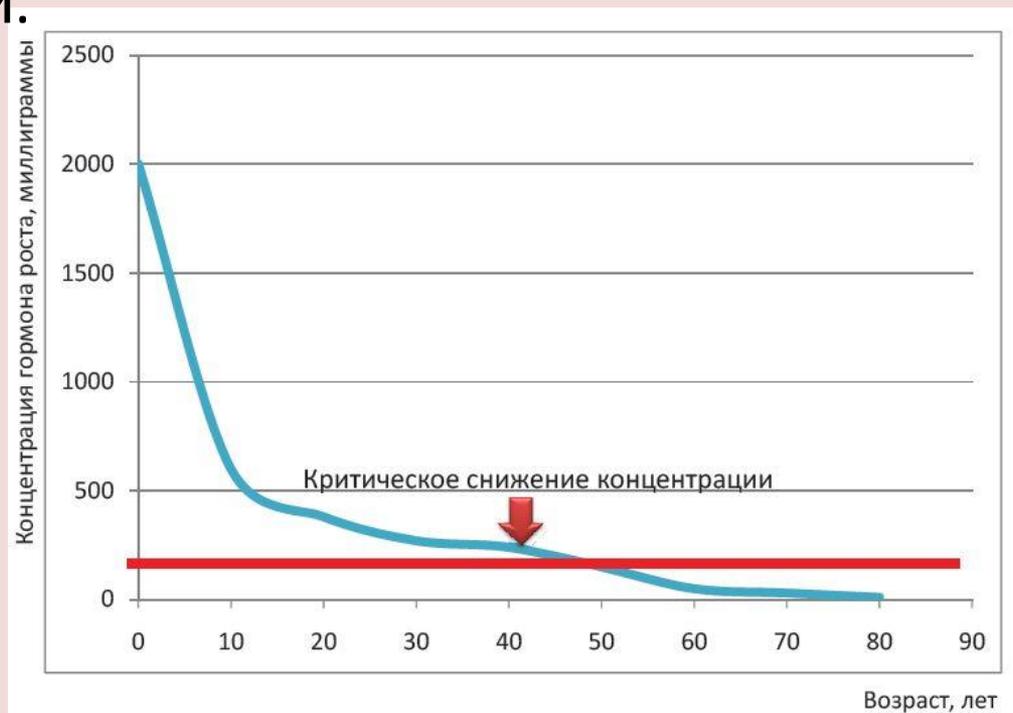
Суточные ритмы секреции ГР

Секреция гормона роста происходит периодически и имеет несколько пиков в течение суток (обычно через 3-5 часов). Наиболее высокий и предсказуемый пик наблюдается ночью через 1 час после засыпания.



Возрастные изменения секреции ГР

Наибольшая концентрация соматотропина – 4-6 месяц внутриутробного развития (в 100 раз выше, чем у взрослого). Далее секреция снижается с возрастом, минимальна у пожилых – снижается базальный уровень, частота и амплитуда пиков секреции.



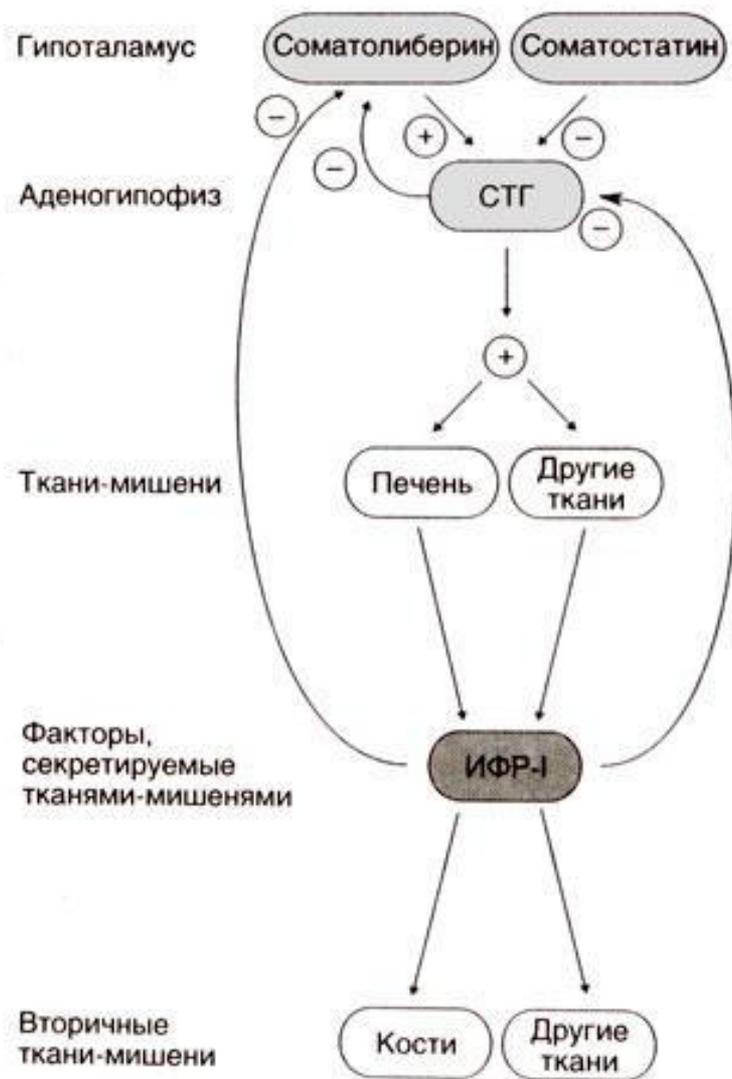


Рисунок 56.1. Секретия и действие СТГ. Два гипоталамических гормона, соматолиберин и соматостатин, соответственно стимулируют и подавляют секрецию СТГ аденогипофизом. ИФР-I, синтезирующийся в периферических тканях под влиянием СТГ, действует на гипофиз и гипоталамус, подавляя секрецию СТГ по принципу отрицательной обратной связи. На ткани-мишени СТГ действует как непосредственно, так и через ИФР-I. На секрецию СТГ влияют и другие факторы (см. текст).

Причины повышения СТГ при отсутствии акромегалии:

- Боль
- Беременность
- Пубертатный период
- Стресс
- Заболевания сердца
- Сахарный диабет
- Длительное голодание
- Хронические заболевания почек

АКРОМЕГАЛИЯ

(код МКБ – E 22.0)

- Тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста у лиц с закончившимся физиологическим ростом и характеризующееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением функционального состояния сердечно-сосудистой системы, эндокринных желез и других органов.



Гипофизарный гигантизм

- Развитие гиперсекреции гормона роста при открытых зонах роста в детском и подростковом возрасте. Проявляется ускоренным продольным ростом костей скелета и чрезмерным увеличением клеточной массы организма.
- Патологическим считается рост выше 200 см у мужчин и 190 см у женщин.



**Эхнатон – египетский фараон, супруг
царицы Нефертити (1372-1354 до н.э.)
«Первый» больной акромегалией**



Распространенность составляет 50-70 случаев на 1 млн населения. Ежегодно регистрируется 3-4 новых случая на 1 млн жителей.

Последние эпидемиологические исследования показали, что распространенность акромегалии при активном скрининге составляет от 125 до 295 случаев на 1 млн населения вместо 50–70 случаев, как представлялось ранее.

Rosario PW. Pituitary.

2011;14:217-221. Fernandez A., Karavitaki N., Wass J.A. Clin.

- Чаще диагностируют в возрасте 20-40 лет
- От появления первых признаков заболевания до установления диагноза проходит 5-15 лет
- Смертность среди больных акромегалией превышает в 10 раз таковую в контрольной популяции
- Без лечения около 50% больных умирает в возрасте до 50 лет

Причины акромегалии

- В 95% акромегалии - спорадическая аденома
- Редко - наследственная и семейная акромегалия (Карни Комплекс, синдром Мак-Кьюн-Олбрайт, изолированная семейная акромегалия, МЭН-1)
- Крайне редко - СТГ-секретирующая опухоль внегипофизарной локализации (поджелудочная железа, легкие, яичники, средостение)
- Крайне редко - вследствие повышенной секреции соматолиберина (гамартома, ганглионеврома)
- Крайне редко - безопухолевая гиперсекреция гипоталамуса (арахноидит)
- Ятрогенная акромегалия (при превышении

Изолированная семейная акромегалия

устанавливается, если в семье зафиксировано 2 и более случая акромегалии или гигантизма при отсутствии МЭН-1 или комплекса Карни. Отличаются ранним возрастом постановки диагноза (25 лет), преобладанием мужчин (м:ж=1,5:1,0) и наличием макро- или гигантской аденомы гипофиза.

Причина – наличие врожденной мутации одного из белков, взаимодействующих с рецептором ГР.

Карни комплекс – наследственное заболевание с мультицентрическими опухолями в различных органах (в том числе миксомы сердца, пигментные опухоли кожи, первичная пигментная узловатая дисплазия надпочечников, миксоидные фиброаденомы молочных желез, опухоли яичек, гипофизарные аденомы, секретирующие гормон роста, шванномы периферических нервов).

- Тип наследования аутосомно-доминантный. Наблюдается преимущественно у молодых женщин.



**Множественные эндокринные
неоплазии 1 типа** - генетически
обусловленное заболевание.

Характеризуется наличием гормонально-активных опухолей гипофиза, паращитовидных желез, островков поджелудочной железы, иногда опухоли легких.

Синдром Мак-Кьюн-Олбрайт

– генетически обусловленное заболевание.

Характеризуется триадой симптомов:

- наличием специфических пятен кофейного цвета,
- преждевременным половым развитием,
- диссеминированным фиброзным оститом, без преждевременного закрытия зон роста.



Классификация аденом гипофиза

По

- **размеру** микроаденома < 10 мм
- Макроаденома свыше 10 мм или с распространением за пределы турецкого седла
- Гигантская аденома более 40 мм



Классификация аденом гипофиза

По характеру распространения

(Классификация Hardy)

0 степень - полностью эндоселлярная микроаденома (в пределах турецкого седла)

1 степень - интраселлярная микроаденома с локальным разрушением турецкого седла

2 степень – макроаденома, полностью заполняющая полость турецкого седла

3 степень – макроаденома с локальной деструкцией дна турецкого седла и инвазией сфеноидального или кавернозного синуса

4 степень – макроаденома с тотальным разрушением турецкого седла и локальной инвазией

Классификация макроаденом По характеру распространения (Классификация Hardy)

А – заполнение хиазмальной цистерны

В – распространение в сторону III желудочка

С – заполнение передней части III желудочка

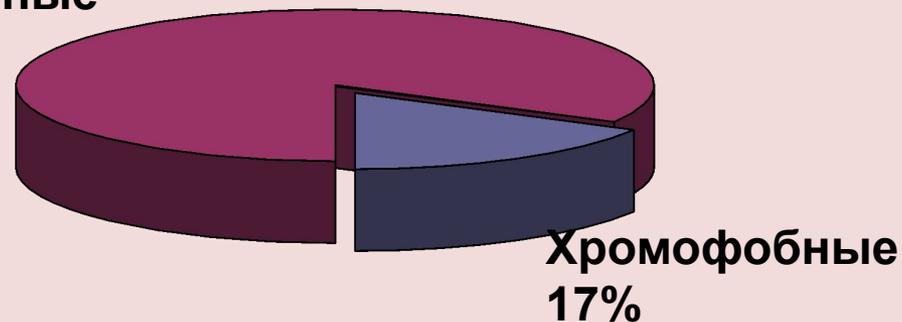
Д – распространение в область кавернозных синусов

Е – интракраниальное распространение

Аденомы гипофиза у больных акромегалией

По
тинкториальным
свойствам

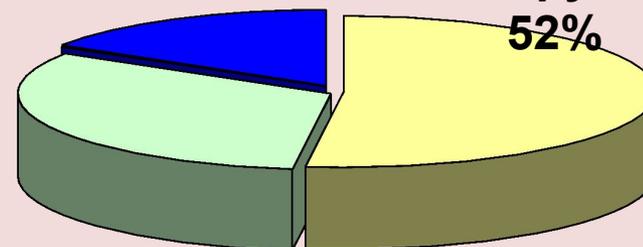
Эозинофильные
83%



По
размеру
клеток

Мелкоклеточные
16%

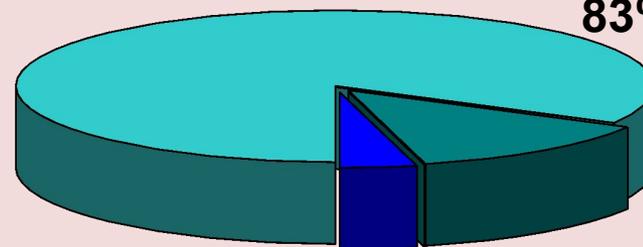
Крупноклеточные
52%



По
строению

Среднеклеточные
32%

Солидное
83%



Ацинарное
4%

Трабекулярное
13%

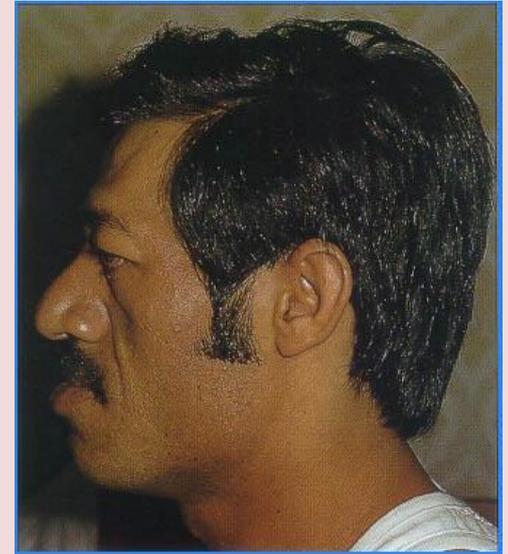
Частота клинических проявлений акромегалии

Характерные симптомы	%
Изменение внешности	
Увеличение черт лица, увеличение надбровных дуг и скуловых костей	98–100
Утолщение губ	95–100
Расширение переносицы	93–98
Диастема	66–73
Прогнатизм	16–25
Заболевания височно-нижнечелюстного сустава	33

Клинические проявления акромегалии:

Поражение кожи и мягких тканей

- ✓ Грубые кожные складки
- ✓ Огрубение черт лица
- ✓ Широкая переносица
- ✓ Себорея
- ✓ Акне
- ✓ Гирсутизм
- ✓ Потливость
- ✓ Гидраденит



Частота клинических проявлений акромегалии

Характерные симптомы	%
<i>Поражение опорно-двигательного аппарата</i>	
Увеличение размера стоп и кистей	67–89
Остеоартриты (артропатия)	38–66
Артралгии	50–76
Дорзальный кифоз	10–23
Деформация осевого скелета	11–23



Частота клинических проявлений акромегалии

Характерные симптомы	%
<i>Поражение сердечно-сосудистой системы</i>	
Гипертрофия миокарда левого желудочка	30–90
Бивентрикулярная концентрическая кардиомиопатия	20–45
Нарушения сердечного ритма	20–45
Отечность мягких тканей	65–78
Хроническая гиперволемия	45–60
Систолическая и/или диастолическая дисфункция	45–63
Артериальная гипертензия	30–50
Нарушения суточного ритма АД	45

Частота клинических проявлений акромегалии

Характерные симптомы	%
<i>Поражение дыхательной системы</i>	
Синдром апноэ сна	40–70
Рестриктивные изменения легких (за счет изменения эластичности легочной ткани)	45–60
Изменение тембра голоса (за счет отека гортани и надгортанника)	67–75

Частота клинических проявлений акромегалии

Характерные симптомы	%
<i>Неврологическая симптоматика</i>	
Головные боли	80–98
Парастезии	67–79
Проксимальная миопатия	50
Радикулопатия	25–33
Сужение полей зрения	25–36
Синдром карпального канала	24–45

Частота клинических проявлений акромегалии

Характерные симптомы	%
<i>Поражение кожных покровов</i>	
Утолщение кожи	36–50
Распространенный папилломатоз	14–60
Появление складок на коже (например, головы)	5–15
Макроглоссия	25–43

Частота клинических проявлений акромегалии

Характерные симптомы	%
<i>Поражение эндокринной системы</i>	
Узловой/многоузловой зоб (чаще эутиреодный)	70–85
Рак щитовидной железы	4–5
Ранние нарушения углеводного обмена	15–35
Сахарный диабет	16–41
Гиперпролактинемия	25–40
Нарушение менструального цикла (у женщин репродуктивного возраста)	60–68
Снижение либидо и потенции у мужчин	30–36

Частота клинических проявлений акромегалии

Характерные симптомы	%
<i>Поражение желудочно-кишечного тракта</i>	
Желчекаменная болезнь	25–35
Мегаколон	30–33
Долихоклон	30-35
Полипы кишечника	25–30
Рак толстого кишечника	35–65

Частота клинических проявлений акромегалии

Характерные симптомы	%
<i>Неспецифические симптомы</i>	
Общая слабость	55–95
Утомляемость	55–60
Плохая переносимость физических нагрузок	40–65
Потливость	62–78

Врач должен заподозрить наличие акромегалии при наличии 2 и более клинических проявлений:

- Впервые выявленный сахарный диабет
- распространенные артралгии
- Повышенная утомляемость
- Головные боли
- Синдром запястного канала
- Синдром ночного апноэ
- Повышенное потоотделение
- Дневная сонливость
- Впервые выявленная гипертония
- Сужение полей зрения
- Полипы толстого кишечника
- Диастолическая или систолическая дисфункция
- Прогрессирование выраженности неправильного прикуса

Mass effect опухолей гипофиза

Воздействие опухоли	Клинические проявления
Компрессия нормальной гипофизарной ткани и развитие атрофии клеток аденогипофиза	Гипопитуитаризм
Компрессия гипофизарной ножки	Гиперпролактинемия
Сдавление оптико-хиазмального перекреста	Сужение полей зрения, нарушение периферического зрения
Экспансия опухоли в кавернозный синус, сдавление ЧМН*	Нарушения III, IV, VI пары ЧМН, 1 и 2 ветви V пары
Сдавление III желудочка	Внутричерепная гипертензия с развитием гидроцефалия Цефалгический синдром

Основные трудности диагностики опухолей гипофиза

- Многие жалобы в начале заболевания являются неспецифическими и кажутся тривиальными
- Изменения, происходящие с больными, могут быть замаскированными и прогрессировать постепенно
- Редкая встречаемость заболеваний
- Может пройти значительный период времени (несколько лет) с момента появления жалоб до установления диагноза

Общий алгоритм диагностики гормон-продуцирующих опухолей гипофиза

Клинические проявления

*Предварительный
диагноз*

Гормональные и
метаболические маркеры
Диагностические пробы

*Окончательный
диагноз*

Инструментальная и/или
морфологическая
верификация диагноза

Выбор методов и
средств лечения

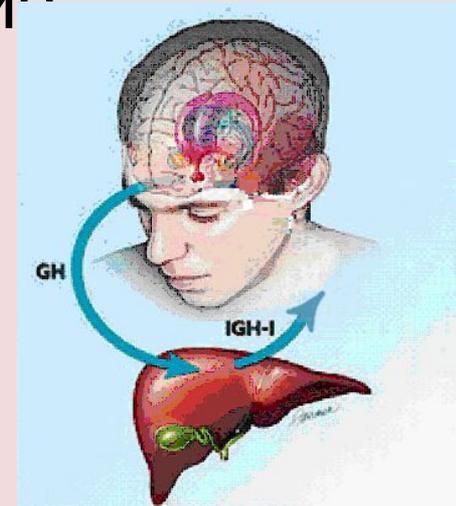
Диагностика акромегалии

- Гормональная диагностика акромегалии
- Краниография
- МРТ (КТ) головного мозга
- Осмотр офтальмолога (поля зрения, состояние глазного дна)

Лабораторные исследования при акромегалии

1. Измерение инсулиноподобного фактора роста -1 (ИРФ-1). Уровни ИРФ-1 могут измеряться в любое время дня, пребывание натощак необязательно.

Определение ИРФ-1 имеет значительные преимущества перед однократным измерением уровня СТГ, т.к. имеет длительный период полувыведения.



Лабораторные исследования при акромегалии

Ложное повышение уровня ИРФ-1:

- При беременности

Ложное снижение уровня ИРФ-1:

- Системные заболевания и состояния с повышенным катаболизмом (ВИЧ-инфекция, обширные ожоги, абдоминальные хирургические вмешательства)
- Печеночная и почечная недостаточность
- Хроническое недоедание
- Сахарный диабет
- Прием оральных контрацептивов
- Гипотиреоз

Лабораторные исследования при акромегалии

2. При высоком уровне ИРФ-1 измерение СТГ в ходе орального глюкозо-толерантного теста

Техника выполнения:

- 1) Натощак забор крови для определения уровня СТГ.
- 2) Прием внутрь 75 граммов глюкозы, разведенных в 200 мл воды.
- 3) Забор крови из вены для определения уровня СТГ через 30, 60, 90 и 120 минут после приема глюкозы.

Интерпретация:

Тест считается **положительным**, если **отсутствует снижение уровня СТГ менее 1 нг/мл.**

У 30% лиц с акромегалией возможен парадоксальный подъем уровня СТГ в ходе ОГТТ.

Лабораторные исследования при акромегалии

У 30% лиц с акромегалией возможны расхождения ИРФ-1 и СТГ.

- Сочетание повышенного уровня ИРФ-1 с нормальным уровнем СТГ – в начале заболевания.
- Сочетание повышенных уровней СТГ и нормальных показателей ИРФ-1. Причины: неправильная стандартизация проб, влияние возраста, гонадного статуса, стресс во время забора крови.

При сочетании типичных клинических признаков акромегалии с высоким уровнем ИРФ-1 можно пренебречь определением СТГ/ОГТТ.

Лабораторные исследования при акромегалии

Причины повышения СТГ при отсутствии акромегалии:

- Боль
- Беременность
- Пубертатный период
- Стресс
- Заболевания сердца
- Сахарный диабет
- Длительное голодание
- Хронические заболевания почек

Лабораторные исследования при акромегалии

- **Определение уровня соматолиберина** показано при подозрении на его эктопическую продукцию (отсутствие МР-признаков аденомы гипофиза, выявления объемного образования в грудной или брюшной полости при клинике акромегалии). При данной патологии уровень СТЛ > 300 пг/мл
- **Определение СТГ в крови, оттекающей из нижних каменистых синусов** для уточнения локализации микроаденомы при отсутствии четких МР-признаков, либо в случае подозрения на гиперплазию гипофиза.

Лабораторные исследования при акромегалии

Дополнительные гормональные анализы:

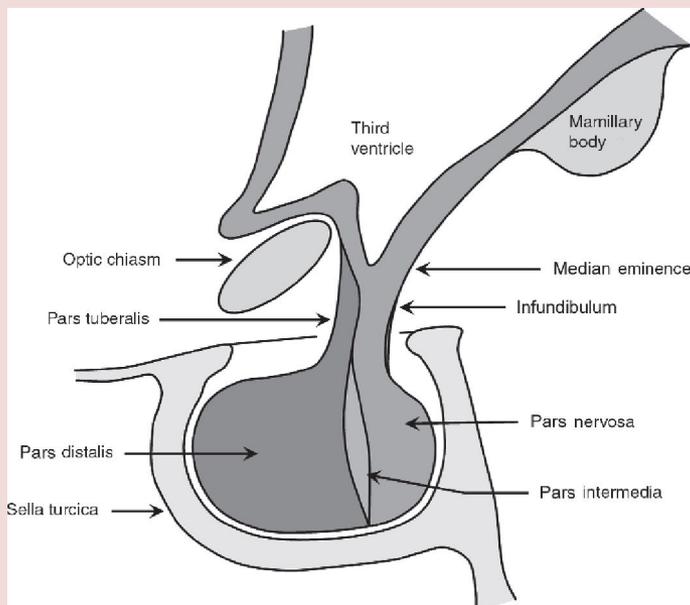
- Пролактин (смешанная СТГ/ПРЛ аденома)
- Исключение гипопитуитаризма (АКТГ, кортизол, ТТГ, св. Т4, ЛГ, ФСГ, тестостерон, эстрадиол, осмоляльность плазмы и мочи)

Инструментальное обследование при акромегалии

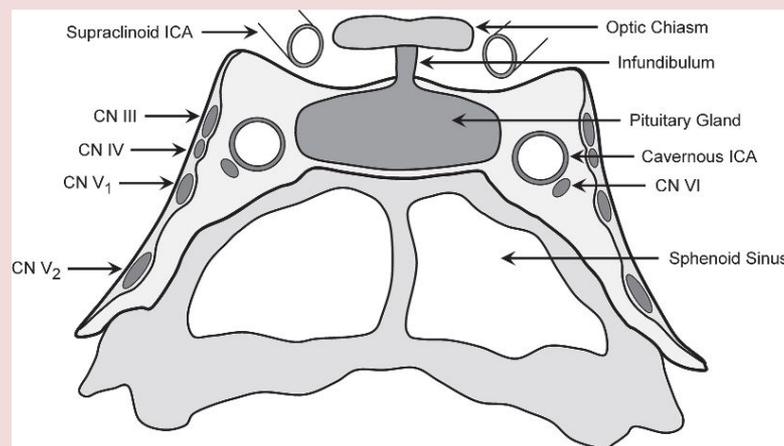
- **МРТ головного мозга , области гипофиза с /без контрастирования**
- **При противопоказании (наличие пейсмекера, металлических имплантов) – компьютерная томография**
- **Обследование полей зрения при компрессии хиазмы (по данным МРТ) или соответствующих жалоб**

МРТ в диагностике гипоталамо-гипофизарных заболеваний

Анатомия гипоталамо-гипофизарной системы



Сагиттальная проекция



Коронарная проекция

Лечение акромегалии

Цели лечения

- 1. Нормализация гормональных показателей.**
 - СТГ < 2,5 нг/мл при лечении длительно действующими аналогами соматостатина
 - Минимальный уровень СТГ/ОГТТ < 1 нг/мл после аденомэктомии
 - Нормализация уровня ИРФ-1
- 2. Уменьшение объема опухоли, устранение «масс-эффекта»**
- 3. Контроль системных осложнений и устранение обратимых симптомов заболевания.**

Лечение акромегалии

Цели лечения

4. Минимизация риска преждевременной смерти

5. Терапия сопутствующих заболеваний и метаболических нарушений:

- Кардиологических
- СД 2 типа
- Нарушения липидного обмена
- Обструктивного ночного апноэ
- Полипов толстого кишечника

Преимущества оперативного лечения

- 1. Немедленное снижение уровня гормона роста вплоть до нормализации в случае радикального удаления опухоли.*
- 2. Устранение обусловленного опухолью «масс-эффекта» или «эффекта объемного образования».*
- 3. Возможность взятия образцов опухоли с целью проведения иммуногистохимического исследования.*

Условия успешной операции

1. **Размеры аденомы:**

- Микроаденома
- Макроаденома без экстраселлярного распространения

2. **Квалификация нейрохирурга**

- Опыт не менее 200 операций с применением эндоскопического контроля, нейронавигации

3. **Отсутствие морфологических признаков агрессии опухоли** (атипия клеток, множество митозов, высокий индекс пролиферации)

4. **Отсутствие признаков инвазии** (инфильтрация или перфорация диафрагмы турецкого седла, твердой мозговой оболочки, черепных синусов)

Лечение акромегалии

Методы лечения

- 1. Трансфеноидальная аденомэктомия** – метод выбора в качестве первичного лечения при:
 - Интраселлярных микроаденомах
 - Неинвазивных макроаденомах
 - Симптомах компрессии зрительных нервов, хиазмы
 - Апоплексии гипофиза

Лечение акромегалии

При экстраселлярной макроаденоме

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

- Может быть назначена операция для уменьшения размеров опухоли и улучшения ответа на медикаментозную или лучевую терапию
- Обсудить с пациентом возможности первичной лекарственной терапии в качестве альтернативы

Трансфеноидальная аденомэктомия

Абсолютные противопоказания

- Декомпенсация акромегалической кардиомиопатии с развитием нарушений сердечного ритма, декомпенсированной сердечной недостаточности
- Высокий анестезиологический риск ввиду развития тяжелых обструктивных заболеваний
- Неконтролируемый сахарный диабет

Относительные противопоказания

- Категорический отказ пациента
- Наличие психических нарушений

Трансфеноидальная аденомэктомия

Предоперационная подготовка

- Диагностика углеводных нарушений, надпочечниковой недостаточности, гипотиреоза с целью их коррекции
- Контроль АД и подбор гипотензивной терапии
- ЭХОКГ
- Назначение CPAP – терапии при наличии синдрома ночного апноэ
- Терапия аналогами соматостатина в индивидуальном порядке

Лечение акромегалии

Послеоперационный мониторинг

- Исследование базального уровня СТГ в первые сутки: **СТГ < 2 нг/мл – предиктор долгосрочной ремиссии**
- Определение СТГ/ОГТТ – 7-10 сутки после операции, а также через 12 недель. **Уровень менее 1 нг/мл означает ремиссию.**
- Исследование уровня ИРФ-1 – через 12 недель после операции.
- При повышенном уровне ИРФ-1 повторно через 9-12 недель, прежде чем менять тактику ведения (*возможна отсроченная нормализация*)

Лечение акромегалии

Послеоперационный мониторинг

- Контрольная МРТ головного мозга не ранее, чем через 12 недель, оптимально через 6 месяцев после операции
- В раннем послеоперационном периоде – контроль электролитов крови, симптомов несахарного диабета, при показаниях – исследование осмоляльности плазмы и мочи.
- Контроль функции надпочечников, при необходимости заместительная гормональная терапия
- На 6-12 неделе контроль уровней гормонов щитовидной железы, при необходимости заместительная гормональная терапия
- В послеоперационном периоде возможен натрийурез в результате быстрого снижения уровней СТГ и ИРФ-1

Лечение акромегалии

Медикаментозная терапия

В настоящее время применяются 3 класса препаратов:

- Аналоги соматостатина
- Агонисты рецепторов дофамина
- Антагонисты рецепторов СТГ

Аналоги соматостатина – препараты первой линии

В РФ зарегистрированы препараты из группы аналогов:

- **Октреотид**
 - ✓ Короткого действия – сандостатин, октреотид
 - ✓ Пролонгированного действия – сандостатин ЛАР, октреотид лонг, октреотид депо
- **Ланреотид**
 - ✓ Короткого действия – соматулин
 - ✓ Пролонгированного действия – соматулин Аутожед

Лечение акромегалии

Показания к применению аналогов соматостатина

- **Главное показание** – в качестве дополнительной терапии при сохранении активности заболевания после хирургического вмешательства
- При макроаденоме, низкой вероятности эффективности операции и отсутствии компрессии локальных структур **в качестве альтернативы хирургической операции**
- До операции для улучшения послеоперационных гормональных показателей
- Аналоги соматостатина могут быть назначены, если операция противопоказана или ее проведение отложено из-за сопутствующих заболеваний
- Аналоги соматостатина показаны в период до наступления максимального эффекта после лучевой терапии

Лечение акромегалии

Проба с октреотидом короткого действия

- **Цель:** определение переносимости и степени чувствительности к препарату для оценки целесообразности применения терапии длительно действующими аналогами соматостатина.
- В течение 3 дней введение октреотида в дозе 100 мкг 3 раза в сутки подкожно с определением ИРФ-1 до пробы и после ее окончания.
- Снижение ИРФ-1 менее 30% - низкая чувствительность
- Снижение ИРФ-1 на 30-60% - средняя чувствительность
- Снижение ИРФ-1 более 60% - высокая чувствительность

Применение аналогов соматостатина длительного действия

Октреотид пролонгированного действия

Первичная доза 20 мг в/м 1 раз в 28 дней. Контроль СТГ и ИРФ-1 проводится через 3 месяца, оптимально через 6 месяцев от начала терапии

- Если уровень СТГ $< 1,0$ нг/мл и нормальный ИРФ-1 и контроль заболевания – решить вопрос о снижении дозы октреотида ЛАР до 10 мг в месяц
- Если уровень СТГ $< 2,5$ нг/мл и нормальный ИРФ-1 и контроль заболевания – поддерживать дозу октреотида ЛАР 20 мг в месяц
- Если уровень СТГ $> 2,5$ нг/мл и повышенный ИРФ-1 и нет контроля заболевания – повышение дозы октреотида ЛАР до 30 мг в месяц, в последующем до 40 мг в месяц

Применение аналогов соматостатина длительного действия

Октреотид пролонгированного действия

- У молодых пациентов с большими опухолями, у которых вероятен субоптимальный ответ на октреотид ЛАР в стандартной дозе, терапию следует начинать с дозы 40 мг в месяц.
- У пациентов с большими опухолями может быть эффективна длительная терапия.

Применение аналогов соматостатина длительного действия

Ланреотид пролонгированного действия

- Первые три инъекции Соматулина® Аутожель® назначаются в дозе 90 мг или 120 мг 1 раз в 28 дней, после чего в зависимости от достигнутого уровня СТГ, ИРФ-1 и динамики клинических симптомов, препарат назначается в дозе 120 мг раз в 28, 42 или 56 дней.
- При этом, 120 мг Соматулина® Аутожель® раз в 56 дней эквивалентно 10 мг октреотида раз в 28 дней, 120 мг Соматулина® Аутожель® раз в 42 дня – 20 мг октреотида раз в 28 дней и 120 мг Соматулина® Аутожель® раз в 28 дней – 30 или 40 мг октреотида раз в 28 дней.

При недостаточной эффективности стандартной дозы аналогов соматостатина

- Увеличение дозы пролонгированной формы октреотида (сандостатина ЛАР, октреодида депо, октреотида лонг) до 40 мг 1 раз в 28 дней
- Укорочение интервалов между введениями для пролонгированного ланреотида до 28 дней
- Комбинированная терапия с каберголином даже в случае отсутствия гиперпролактинемии
- Переключение на другой препарат (октреотид/ланреотид)

При отсутствии чувствительности к аналогам соматостатина

- Пегвисомант (Сомаверт) – генно-инженерный аналог гормона роста, антагонист рецепторов гормона роста, блокирует синтез и секрецию ИРФ-1
- Пасиреотид ЛАР – мультилигандный аналог природного соматостатина длительного действия
- Лучевая терапия

Лечение акромегалии

Агонисты дофамина

- Доступны 2 препарата – **каберголин** и **бромокриптин**.
- Предпочтительнее применение каберголина. Рекомендуемые дозы каберголина – от 3,5 до 7 мг в неделю.
- Агонисты дофамина могут быть назначены в качестве первичной медикаментозной терапии пациентам с умеренным повышением уровня ИРФ-1.

Гормональный мониторинг на фоне медикаментозной терапии

1. В качестве маркеров активности заболевания необходимо использование уровней СТГ и ИРФ-1. При уровне СТГ > 40 нг/мл показатели ИРФ-1 представлены в форме плато.
2. Исследование СТГ в ходе ОГТТ может быть полезной, но не обязательной процедурой мониторинга.
3. В случае применения агонистов дофамина мониторинг уровней СТГ, ИРФ-1 и пролактина при наличии исходной гиперпролактинемии должен проводиться каждый раз в случае изменения дозы препарата через 4-6 недель от момента коррекции.

Лучевая терапия

Как первичный метод лечения только при невозможности проведения аденомэктомии:

- Наличие абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению
- Отказ больного от оперативного вмешательства
- Отсутствие эффекта, либо непереносимость медикаментозной терапии

Лучевая терапия

Как дополнительный метод:

- При агрессивных опухолях гипофиза с инвазией в окружающие структуры, включая кавернозные синусы и даже височные доли
- В случае неполного удаления аденомы, особенно с неблагоприятной гистологической картиной
- Пациентам, резистентным к терапии аналогами соматостатина, либо когда есть серьезные противопоказания к проведению данного вида лечения.
- С целью сократить длительность медикаментозной терапии (уменьшить стоимость лечения, либо при плохой переносимости терапии)

Лучевая терапия

1. Традиционная фракционная радиотерапия – назначается в дозе 160-180 рад 4-5 раз в неделю в течение 5-6 недельного периода в суммарной дозе 4500-5000 рад. *Срок наступления ремиссии от 5 до 20 лет.*
2. Стереотаксическая радиохирургия (гамма-нож, киберг-нож, линейный ускоритель с применением высокоэнергетических фотонов), уменьшает количество осложнений и повышает эффективность терапии. Возможность направить однократно очень большую дозу узким фокусирующим пучком на четко ограниченную зону. *Срок наступления ремиссии от 2 до 7 лет.*

Лучевая терапия

Противопоказания:

- Близкое расположение аденомы к перекресту зрительных нервов (менее 5 мм), особенно при наличии дефектов полей зрения, т.к. после лучевой терапии возникает отек, способный усугубить имеющиеся нарушения. При наличии такого расположения аденомы показано проведение оперативного лечения

Ведение пациентов в постлучевом периоде

1. Назначение медикаментозной терапии на длительный период. Периодически (1 раз в 6-12 месяцев) рекомендована отмена терапии на срок 1-3 месяца с целью определения ремиссии заболевания (СТГ/ОГТТ и ИРФ-1).
2. Частота гипопитуитаризма не менее 50% через 5-10 лет после облучения. Периодический контроль функции надпочечников, щитовидной железы, половых желез, при необходимости назначение заместительной гормональной терапии.

Лечение и мониторинг осложнений акромегалии

1. Разрастание костей и суставов практически не исчезает при достижении ремиссии заболевания. После нормализации уровней СТГ и ИРФ-1 (не ранее, чем через 6 месяцев) нередко требуется проведение дополнительного лечения:
 - при **выраженной артропатии** активная терапия: назначение физиотерапии, системной и/или внутрисуставной противовоспалительной и анальгетической терапии. У части больных проводится эндопротезирование тазобедренных и коленных суставов.
 - максилло-фасциальные корригирующие хирургические вмешательства ввиду выраженных деформаций челюсти

Лечение и мониторинг осложнений акромегалии

- При выявлении **гипопитуитаризма**, который может иметь место еще до проведения хирургического и/или лучевого лечения, либо возникнуть после их проведения, требуется назначение **гормональной заместительной терапии**. В первую очередь это касается надпочечниковой недостаточности и несахарного диабета.
- Перед назначением заместительной терапии половыми стероидами необходимо исключить противопоказания к их применению. Пациенты, получающие заместительную терапию половыми стероидами, также требуют наблюдения ввиду потенциального риска развития онкологических заболеваний молочных желез, матки, предстательной железы.

Лечение и мониторинг осложнений акромегалии

- Гиперсекреция СТГ нередко сопровождается гиперкальциурией и реже гиперкальциемией в виду нарушения обмена витамина Д. В случае сохранения повышенного содержания кальция в крови и/или моче при достижении ремиссии акромегалии необходимо исключить наличие первичного **гиперпаратиреоза и МЭН-1** синдрома.
- Пациентам показано проведение рентгеновской костной денситометрии с целью исключения **остеопороза**. При его подтверждении и отсутствии положительной динамики на фоне коррекции гипогонадизма или ликвидации гиперпаратиреоза - назначение дополнительной антирезорбтивной терапии.

Лечение и мониторинг осложнений акромегалии

- Всем пациентам с акромегалией настоятельно рекомендуется проведение активной терапии всех **факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии**, включая артериальную гипертензию, гиперлипидемию, сахарный диабет.
- Целевыми уровнями АД являются показатели менее 130/80 мм рт. ст., гликированного гемоглобина – менее 6,5%.

Лечение и мониторинг осложнений акромегалии

- С целью возможной профилактики развития рака кишечника, всем пациентам рекомендовано проведение **колоноскопии** при постановке диагноза акромегалии. При выявлении кишечных полипов – удаление их.
- Повторные колоноскопические исследования показаны пациентам, у которых были выявлены рак или полипы при первичном исследовании, а также при сохранении активности заболевания.

Лечение и мониторинг осложнений акромегалии

- У всех пациентов, получающих терапию длительно действующими аналогами соматостатина, необходим **контроль гликемии**.
- При возникновении нарушений углеводного обмена (нарушение гликемии натощак, НТГ, сахарный диабет) – при возможности уменьшение дозы препарата и/или назначение корректной сахароснижающей терапии.

Контроль системных осложнений акромегалии

Метод диагностики	Частота	Класс
Измерение АД	Регулярно	A
ЭХО-КГ и ЭКГ	Ежегодно	B
Шкала ночного апноэ	Ежегодно	A
УЗДГ периферических артерий и вен	Ежегодно	C
Глюкоза, HbA1c	Каждые 6 мес	C
Общ. Тестостерон, ГСПГ, пролактин (М)	Ежегодно	A
ЛГ, ФСГ, 17в-эстрадиол, пролактин (Ж)	Ежегодно	A
DEXA	Каждые 2 года при остеопорозе	C
Рентгенография позвоночника	Каждые 2 года при риске остеопороза	C
Колоноскопия	Каждые 10 лет	A
Опросник качества жизни AcroQoI	Ежегодно	B

Факторы персистенции активности акромегалии

- Молодой возраст
- Очень большая аденома с высокой ростовой активностью
- Отсутствие лучевой терапии в анамнезе, особенно на терапии пегвисомантом
- Субоптимальный ответ на терапию аналогами соматостатина
- Высокие уровни СТГ/ИРФ-1 в течение длительного времени
- Сохранение большого объема опухоли после нейрохирургического вмешательства