

СТАН КЛІНІКО-ГОРМОНАЛЬНОГО КОНТРОЛЮ У ХВОРИХ НА АКРОМЕГАЛІЮ

Микитюк М.Р.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»; Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України,

Микитюк М.Р. Стан клініко-гормонального контролю у хворих на акромегалію // Український морфологічний альманах. – 2012. – Т. 10, № 1. – С. 66-69.

Обстежено 97 хворих на акромегалію. Проведено оцінку стану клініко-гормонального контролю захворювання. У 83,6 % хворих на акромегалію захворювання діагностують на стадії макроаденоми з екстрааслярним розповсюдженням пухлинного процесу, що обумовлює низьку ефективність хірургічного методу лікування (20 %). У 96,9 % хворих на акромегалію клініко-гормональний контроль захворювання згідно вимог міжнародного консенсусу визнано як поганий.

Ключові слова: аденома гіпофіза, соматотропний гормон гіпофіза, інсуліноподібний ростовий фактор-1, акромегалія.

Микитюк М.Р. Состояние клинико-гормонального контроля у больных акромегалией // Украинский морфологический альманах. – 2012. – Т. 10, № 1. – С. 66-69.

Обследовано 97 больных акромегалией. Проведено оцінку клініко-гормонального контролю захворювання. У 83,6 % больных акромегалией захворювання діагностують на стадії макроаденоми з екстрааслярним розповсюдженням пухлинного процесу, що обумовлює низьку ефективність хірургічного методу лікування (20 %). У 96,9 % больных акромегалией клініко-гормональний контроль захворювання признано як поганий.

Ключевые слова: аденома гипофиза, соматотропный гормон гипофиза, инсулиноподобный ростовой фактор-1, акромегалия.

Mykytyuk M. Clinical and hormonal control at patients with acromegaly // Український морфологічний альманах. – 2012. – Т. 10, № 1. – С. 66-69.

The 97 patients with somato- and somatomamotropinomas were under investigation. Clinical and hormonal control at patients with acromegaly was under investigation. For 83,6 % of patients with acromegaly diagnose at a stage of a macroadenoma that causes low efficiency of a surgical treatment (20 %). In 96,9 % of patients the clinical and hormonal control of disease was insufficient.

Key words: adenoma of hypophysis, growth hormone, insulin like growth factor-1, acromegaly.

Акромегалія відноситься до категорії ендокринних захворювань, що характеризуються патологічно високим рівнем клітинної проліферації, що призводить не тільки до прогресуючого розвитку у хворих множинних морфо-функціональних і обмінних порушень, а і до прискороного вичерпання резервних можливостей організму [1]. Результатом довготривалої надлишкової продукції соматотропного гормону гіпофіза (СТГ) є формування у хворих системних порушень з розвитком поліорганної недостатності, що викликає суттєве падіння якості життя, ранню інвалідизацію і передчасну смертність [2]. Смертність хворих на акромегалію в 10 раз вище ніж в загальній популяції [3]. Ретроспективні дослідження довели, що досягнення клініко-біохімічної ремісії захворювання приводить до зниження рівня смертності в популяції хворих на акромегалію [4].

Метою даного дослідження було оцінити стан клініко-гормонального контролю захворювання у хворих на акромегалію.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 97 хворих на акромегалію, що знаходилися на обстеженні і лікуванні в клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» з 2008 по 2011 роки. За гормональною активністю аденоми гіпофіза хворі були поділені на дві групи (за основним діагнозом – сомато- (СТ) і соматомамотропінома (СМТ)): група хворих на СТ (n = 67) і група хво-

рих на СМТ (n = 30). За статтю обстежені розподілялися наступним чином: 60 жінок і 37 чоловіків (співвідношення 1,6:1). Вік обстежених коливався від 18 до 75 років, середній вік становив $(48,71 \pm 12,18)$ років.

Акромегалію *de novo* було діагностовано у 21 (22,1 %) пацієнта. Діагноз акромегалії встановлювали згідно критеріїв міжнародного консенсусу 2000 року з урахуванням клінічних ознак захворювання, результатів гормонального дослідження [5].

Групу порівняння, репрезентативну за статтю і віком, склали 34 здорові особи.

При обстеженні хворих оцінювали загальну тривалість захворювання, тривалість активної фази за наявністю у хворого на момент обстеження ремісії захворювання, наявність і ступінь виразності органних і системних порушень, які впливають на якість життя і виживаемість.

Рівні гормонів в сироватці крові визначали імуноферментним методом на автоматичному аналізаторі Stat Fax 2100. Для визначення пролактину (ПРЛ) використовували набір ЗАТ «Алкор Біо» (Росія). СТГ, інсуліноподібний ростовий фактор-1 (ІРФ-1) визначали за допомогою наборів фірми «ELISA» (DRG Diagnostics, USA).

При статистичному аналізі даних за допомогою пакету прикладних програм «Statgraphics Plus for Windows 3.0» (Manugistic Inc. USA). Формування баз даних проведено у програмі Excel.

Однорідність груп визначали за середніми величинами та за дисперсіями. Достовірність цих показників оцінювали за допомогою таблиць їх порогових значень [6]. Для порівняння декількох груп використовували однофакторний дисперсійний аналіз [7]. Результати представлені у вигляді $M \pm SD$, де M – середнє, SD – стандартне відхилення. Перевірку статистичних гіпотез проводили на рівні значущості 0,05.

Результати та обговорення. Формування поліорганичних ушкоджень у хворих на акромегалію на тлі перманентної гіперсоматотропії, як наслідок, підвищеного рівня ІРФ-1, урізноманітнює клінічну симптоматику захворювання, що відображається на структурі скарг хворих (табл. 1). Як свідчать дані таблиці 1 у хворих на акромегалію переважали скарги, що були характерні для ускладнень захворювання, а саме патології серцево-судинної і кістково-суглобової системи, а також порушень вуглеводного обміну.

Таблиця 1. Структура скарг хворих на акромегалію на момент проведення обстеження

Скарга	Питома вага, %
Втома	90,7
Укрупнення китиць і ступнів	88,0
Огрубіння рис обличчя	86,7
Біль в суглобах	82,7
Слабкість	82,7
Головний біль	80,0
Пітливість	80,0
Погіршення зору	69,3
Задихка	65,3
АГ	62,7
Біль в серці	61,3
Сухість у роті	56,0
Головокружіння	50,7
Високий рівень цукру крові	36,0
Відсутність менструацій (жінки)	14,0
Виділення з молочних залоз (жінки)	8,0

Найбільш клінічно значущими серед них були скарги, пов'язані зі змінами зовнішності (зміни рис обличчя, потовщення шкіри, збільшення кінцівок). Адаже ці скарги відображають морфологічні зміни м'яких тканин і кістково-суглобового апарату у хворих на акромегалію на тлі хронічної гіперсекреції СТГ і ІРФ-1 і вважаються найбільш важливими патогномонічними і специфічними для ранньої діагностики акромегалії.

На другому місці за своєю значущістю були скарги на головний біль і погіршення зору, пов'язані з прогресуючим збільшенням аденоми гіпофіза. Скаргам на головний біль ми приділяли особливу увагу оскільки він вважається однією із перших ознак пухлини селярної ділянки [8]. За статистикою 10 % усіх амбулаторних звернень пацієнтів з приводу різної патології обумовлені скаргою на головний біль різної локалізації, тривалості та інтенсивності [9]. Під час збору скарг ми детально з'ясовували частоту виникнення головного болю, його локалізацію, наявність супутньої симптоматики нахилгал нудоти, втрати свідомості, судом, виділень з носу, порушення зору тощо. Визначено, що головний біль з порушен-

ням зору, на який пред'являли скарги 78,7 % пацієнтів, асоціюється з локалізацією в лобовій частині і в ділянці очей і виникає переважно під час сну. Натомість головний біль, що супроводжувався нудотою, асоціюється з локалізацією в потиличній ділянці, частково в області очей і виникає удень. На зниження гостроти зору і двоїння в очах пред'являли скарги хворі з рівнем СТГ ($16,47 \pm 4,2$) і ($43,1 \pm 10,1$) нг/мл, відповідно.

За даними гормонального обстеження СТ зустрічалися в 2,2 разів частіше ніж СМТ – 69,1 і 30,9%, відповідно ($p < 0,001$). У двох обстежених серед загалу хворих на акромегалію аденома гіпофіза сполучалася з іншими ендокринопатіями внаслідок наявності генетичних дефектів [10, 11]. У одного хворого синдром МакКьюна-Олбрайта-Брайтцева було верифіковано на рентгенологічних знімках і при гістологічному дослідженні біопсійного матеріалу кісткової ткани з потиличної ділянки і гребеня клубової кістки за характером дифузних змін трубчастих і плоских кісток, притаманних для поліосальної фіброзної дисплазії. Ці дослідження проводилися в Науково-дослідному інституті нейрохірургії ім. акад. М.М. Бурденка РАМН. У другому випадку СМТ було діагностовано у пацієнтки 29 років в структурі синдрому множинної ендокринної неоплазії I типу (МЕН-I) або синдрому Вермера. Синдром МЕН-I у цієї пацієнтки було верифіковано за наявністю трьох його основних компонентів: карциноїду лівого головного бронха, аутоімунного тиреоїдиту з гіпотиреозом і первинного гіперпаратиреозу.

Аналіз анамнезу обстежених показав, що середній вік пацієнтів в загальній групі на момент діагностики захворювання становив ($48,71 \pm 12,18$) років. Середній вік хворих чоловічої статі на момент верифікації діагнозу був ($35,9 \pm 12,6$), жіночої – ($41,74 \pm 10,88$) років, відповідно. У 13 (13,4 %) пацієнтів манифестація захворювання була пізньою (після 50 років), що ми пов'язували із зростанням з віком числа точкових мутацій в соматотрофах.

Під тривалістю захворювання розуміли передбачувану тривалість акромегалії в активній стадії на підставі скарг, даних анамнезу, фотокарток пацієнта. Середня тривалість захворювання в загальній групі становила ($165,50 \pm 102,36$) міс. (у чоловіків ($180,43 \pm 107,91$) і у жінок ($158,19 \pm 99,9$) міс., відповідно). Звертає на себе увагу значна тривалість донозологічного періоду (тобто час від появи перш скарг до медичної верифікації діагнозу), яка становила ($61,67 \pm 63,44$) міс. Лише у 20 (20,6 %) пацієнтів акромегалію було діагностовано протягом року від моменту появи перших скарг. Значну тривалість донозологічного періоду можна пояснити різноманіттям скарг на момент манифестації, протягом якого хворі обстежуються і лікуються у суміжних спеціалістів з приводу так званих «терапевтичних масок» захворювання, а саме патології кістково-суглобової системи, АГ, кардіалгій, порушень менструального циклу (у жінок) і статевій сфері (у чоловіків) (табл. 2). Це підкреслює важливість інформованості суміжних спеціалістів щодо клінічних проявів і особливостей перебігу акромегалії.

Таблиця 2. Структура скарг хворих на акромегалію в донозологічному періоді

Скарга	Питома вага, %
Збільшення китиць і ступнів	78,7
Головний біль	58,7
Втома	58,7
Слабкість	57,3
Огрубіння рис обличчя	53,3
Пітливість	54,7
Біль в суглобах	36,0
АГ	30,7
Головокружіння	32,0
Біль в серці	22,7
Відсутність менструацій (жінки)	21,3
Виділення з молочних залоз (жінки)	16,0
Сухість в ротовій порожнині	13,3
Погіршення зору	12,0

Як свідчать дані таблиці 2, скарги на зміни рис обличчя пред'являла лише половина обстежених пацієнтів. Зазвичай зміни зовнішності хворі розцінювали як вікові і не приділяли їм потрібної уваги. Інші скарги, окрім головного болю, який вважають раннім маркером пухлинного процесу, були неспецифічними.

Таблиця 3. Методи лікування, що застосовувалися у обстежених

Метод лікування	Питома вага, %	За даними реєстрів закордонних країн, %
ХМ (без урахування повторних втручань)	36,08	68,0-86,8
Медикаментозна терапія (МТ):	17,53	22,16-78,0
– агоністи дофаміну	12,37	19,0-31,4
– аналоги соматостатину	5,15	42,0-68,3
Комбінований (ХМ+МТ; ХМ+променева терапія (ПТ));	21,65	30,5-35,4
Комплексний: ХМ+МТ+ПТ	4,12	29,4-56,5
Не отримували лікування	46,4	0,7-20,0

Звертає на себе увагу той факт, що близько половини обстежених не отримували ніякого лікування. Питома вага комплексного лікування, якому надається перевага за кордоном, вкрай низька, що обумовлено відсутністю міждисциплінарного підходу внаслідок погано налагодженої співпраці між нейрохірургами, ендокринологами і спеціалістами з променевої діагностики.

Первинна і ад'ювантна МТ (в структурі комбінованої або комплексної терапії) у обстежених проводилася зазвичай бромокриптином. Проте, слід зазначити, що препарат призначався в неадекватних для цієї патології добових дозах (від 1,25 до 5,0 мг). Доведено, що зниження рівня СТГ < 2,5 нг/мл на фоні терапії бромокриптином вдається досягти лише у 20 % пацієнтів, а нормалізації рівня ПРФ-1 – у 10 % [15]. Патогенетичну терапію аналогами соматостатину, ефективність якої доведено в багатьох клінічних дослідженнях і якій надається

У 83,6 % обстежених на момент верифікації діагнозу було виявлено за даними комп'ютерної (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку макроаденому гіпофіза з екстраселлярним розповсюдженням пухлинного процесу. У чотирьох хворих діагностовано гігантську аденому гіпофіза (більше 40 мм). Макро- і гігантські аденоми гіпофіза супроводжувалися неврологічною симптоматикою. Інвазія аденоми в кавернозний синус у трьох хворих викликала парез III, IV і V пар черепно-мозкових нервів, що клінічно проявлялося офтальмоплегією, птозом, болем по ходу трійчастого нерва і зниженням рефлексів.

Аналіз структури попередньо застосованого лікування представлено в таблиці 3. За даними реєстрів закордонних країн хірургічний метод (ХМ) лікування був найбільш вживаним [12, 13]. Він є економічно більш доцільним в умовах страхової медицини і дозволяє отримати швидкий клінічний ефект [14]. В Україні потенційні можливості ХМ використовуються недостатньо, на що вказує його питома вага в структурі застосованих методів лікування (див. табл. 3).

перевага за кордоном, отримувало лише близько 5% хворих на акромегалію.

ПТ було застосовано у 7 пацієнтів після хірургічного лікування у вигляді стереотаксичної радіотерапії (n = 4) і гамма-терапії (n = 3).

Оцінюючи клініко-гормональний контроль захворювання у обстежених спиралися на вимоги міжнародного консенсусу, за яким виділяють адекватний, неадекватний і поганий контроль [5]. Критеріями адекватного контролю вважали відсутність клінічних ознак активності захворювання, рівень СТГ < 1 нг/мл на 120 хвилинні орального тесту толерантності до глюкози і нормальний для віку і статі пацієнта рівень ПРФ-1. У 96,9 % пацієнтів за результатами проведеного обстеження клініко-гормональний контроль захворювання було визнано як поганий, тобто у них було діагностовано активну форму захворювання (табл. 4).

Таблиця 4. Результати гормонального обстеження в групах хворих на акромегалію і здорових осіб

Показник	Стат. показник	Здорові особи (n = 34)	Хворі на СТГ (n = 67)	Хворі на СМТ (n = 30)
СТГ, нг/мл	M ±SD L.q.-U.p.q.	0,89 ± 3,90	19,46±18,04 ¹⁾ 4,70-28,98	33,72±32,71 ¹⁾ 11,05-50,00
ПРА, мМО/мл	M ±SD L.q.-U.p.q.	256,3±147,4	241,81±148,04 155,28-300,18	1918,47±254,0 ¹⁾ 277,50-1607,68
ПРФ-1, нг/мл	M ±SD L.q.-U.p.q.	–	620,81±301,30 388,50-891,75	651,69±295,64 418,10-846,90

Примітка. 1) - p = 0,0001 у порівнянні зі здоровими

Клініко-гормональної ремісії (адекватного контролю) захворювання після хірургічного лікування було досягнуто лише у 20 % пацієнтів. Це можна пояснити пізньою діагностикою захворювання на стадії інвазивної макроаденоми, за яких ефективність хірургічного лікування знижується до 20-50 % [16]. У 7,2 % випадків у зв'язку з продовженням ростом пухлини (наявності мас-ефекту за даними КТ або МРТ) були виконані повторні нейрохірургічні втручання. Ми навмисно не використовуємо термін «рецидив» захворювання, оскільки в цих клінічних випадках внаслідок великих розмірів аденоми або її інвазії в навколишні структури виконання радикального оперативного втручання було неможливим. Слід наголосити, що так звані «рецидиви», зазвичай, розвивалися протягом перших двох років після нейрохірургічної операції і були обумовлені наявністю залишкової тканини після оперативного втручання. У близько 15 % хворих на акромегалію мали місце ускладнення хірургічного лікування в структурі яких найбільш вагомими були назальна лікворея (2,1 %), нецукровий діабет (4,1 %) і гіпопітuitarний синдром (5,2 %).

Таким чином, рання своєчасна діагностика і ефективне лікування акромегалії можливі лише за умов застосування сучасних медичних технологій і мультиспеціалізованого підходу.

Висновки:

1. Морфологічні зміни м'яких тканин і кістково-суглобового апарату є найбільш важливими патогномонічними і специфічними для ранньої діагностики акромегалії.

2. «Терапевтичні маски» захворювання утруднюють ранню діагностику акромегалії, що підкреслює важливість інформованості суміжних спеціалістів щодо клінічних проявів і особливостей перебігу акромегалії.

3. У 83,6 % хворих на акромегалію захворювання діагностують на стадії макроаденоми з екстраселярним розповсюдженням пухлинного процесу, що обумовлює низьку ефективність хірургічного методу лікування (20 %).

4. У 96,9 % хворих на акромегалію клініко-гормональний контроль захворювання згідно вимог міжнародного консенсусу визнано як поганий.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Дедов И.И. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения [Текст] : пособие для врачей / И. И. Дедов, Н. Н. Молитвослова, Е. И. Марова. – Тверь : Изд-во «Триада», 2003. – 40 с.
2. Особенности клинического течения акромегалии и лечебной тактики в зависимости от возраста пациентов при начале заболевания / В.С. Пронин, С.Э. Агаджанян, Е.П. Гитель [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 2006. – Т. 52, № 3. – С. 33-40.
3. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly [Text] / С. Rajasoorya, I.M. Holdaway, R.Wrightson [et al.] // Clin. Endocrinol. – 1994. – Vol. 41. – P. 95-102.

4. Holdaway, I.M. Excess mortality in acromegaly [Text] / I.M. Holdaway // Horm. Res. – 2007. – Vol. 68, Suppl. 5. – P. 66-172.
5. Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement [Text] / A. Giustina, A. Barkan, F.F. Casanueva, F. Cavagnini [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2000. – Vol. 85, № 2. – P. 526-529.
6. Плохинский Н.А. Биометрия [Текст] / Н.А. Плохинский. – М.: Изд-во МГУ, 1970. – 368 с.
7. Лакин Г.Ф. Биометрия [Текст] : учеб. пособие для биол. спец. вузов / Г.Ф. Лакин. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
8. Levy M.J. Chronic headache and pituitary tumors [Text] / M.J. Levy, M. Matharu, P.J. Goadsby // Curr. Pain Headache Rep. – 2008. – Vol.12, № 1. – P. 74-78.
9. Тейлор, Р.Б. Трудный диагноз [Текст]. В 2 т. Т. 1 / Р. Б. Тейлор ; пер. с англ. – 2-е изд., стереотип. – М.: Медицина, 1995. – С. 400-418.
10. A case of McCune-Albright syndrome associated with Gs alpha mutation in the bone tissue [Text] / H. Sargin, H. Gozu, R. Bircan [et al.] // Endocr. J. – 2006. – Vol. 53, № 1. – P. 35-44.
11. Akindred of familial acromegaly without evidence for linkage to MEN-I locus [Text] / Y. Tamura, S. Ishibashi, T. Gotoda [et al.] // Endocr. J. – 2002. – Vol. 49, № 4. – P. 425-431.
12. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA) [Text] / A. Mestron, S.Webb, R. Astorga [et al.] // Europ. J. Endocrinol. – 2004. – Vol. 151, № 4. – P. 439-446.
13. Kauppinen-Makelin R. Nationwide Survey of Mortality in Acromegaly [Text] / R. Kauppinen-Makelin, T. Sane, A. Reunanen // J. Clin Endocrinol. Metabol. – 2005. – Vol. 90, № 7. – P. 4081-4086.
14. Jane J. A. The surgical management of pituitary adenomas in series of 3093 patients [Text] / J. A. Jane, E. R. Laws // J. Amer. coll Surg. 2001. – Vol. 193. – P. 651-659.
15. Акромегалия и гигантизм [Текст] : монографія / Ю. Караченцев, О. Хижняк, М. Микитюк, В. Куцын. – К.: Старт Полиграф, 2010. – 128 с.
16. Aart Jan van der Lely Acromegaly (pathology, diagnosis and treatment) [Text] / Aart Jan van der Lely. – Taylor&Francis, 2005. – P. 99-108.

Надійшла 29.11.2011 р.
Рецензент: проф. В.І.Лузін