

Современная диагностика и послеоперационный мониторинг пациентов с акромегалией в условиях нейрохирургической клиники

Д.м.н. Л.И. АСТАФЬЕВА, д.м.н. П.Л. КАЛИНИН, д.м.н. Б.А. КАДАШЕВ

ФГАУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» (дир. — акад. РАН А.А. Потапов) Минздрава России, Москва, Россия

Акромегалия — тяжелое заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИРФ-1), вызываемой в большинстве случаев аденомой гипофиза. Основными причинами смертности при акромегалии являются сердечно-сосудистые, респираторные и онкологические заболевания. Наиболее эффективным методом лечения акромегалии в настоящее время является хирургическая аденомэктомия гипофиза. Радикальное удаление опухоли гипофиза приводит к нормализации уровней СТГ и ИРФ-1, регрессу симптомов заболевания и снижению риска смертности. Обсуждаются современные критерии диагностики, ремиссии акромегалии после хирургической аденомэктомии, а также вопросы послеоперационного мониторинга, согласованные с последними рекомендациями российской и международных эндокринологических ассоциаций.

Ключевые слова: аденома гипофиза, акромегалия, аденомэктомия, аналоги соматостатина.

Modern diagnosis and postoperative monitoring of acromegaly patients at a neurosurgical clinic

L.I. ASTAF'eva, P.L. KALININ, B.A. KADASHEV

Burdenko Neurosurgical Institute, Moscow, Russia

Acromegaly is a severe disease associated with chronic overproduction of the growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1), which is caused in most cases by pituitary adenoma. The main causes of mortality in acromegaly are cardiovascular diseases, respiratory diseases, and cancers. At present, the most effective treatment for acromegaly is surgical pituitary adenomectomy. Complete resection of pituitary tumors leads to the normalization of GH and IGF-1 levels, regression of symptoms, and a reduction in the risk of death. The article discusses the current criteria for diagnosis and remission of acromegaly after surgical adenomectomy as well as postoperative monitoring issues aligned with the recent guidelines of the Russian and international endocrinology associations.

Keywords: pituitary adenoma, acromegaly, adenomectomy, somatostatin analogs.

Список сокращений:

СТГ — соматотропный гормон,
ИРФ-1 — инсулиноподобный фактор роста 1,
ОГТТ — оральная глюкозотолерантная проба,
МРТ — магнитно-резонансная томография,
РАЭ — Российская ассоциация эндокринологов,
ААСЕ — Американская ассоциация клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists),
ENDO — Эндокринологическое общество (Endocrine Society).

Акромегалия — постепенно прогрессирующее нейроэндокринное заболевание, вызываемое в большинстве случаев аденомой гипофиза, секреторной соматотропный гормон (СТГ). Клинические проявления акромегалии являются следствием хронической гиперсекреции СТГ и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИРФ-1) и включают изменение внешности, спланхномегалию, артралгии и такие сопутствующие заболевания, как артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, синдром ночного апноэ, карпальный туннельный синдром.

Отсутствие своевременного лечения акромегалии приводит к высокой частоте инвалидизации, повышенной смертности, а также существенно ухудшает качество жизни пациентов с этой патологией [1, 2].

Общие цели лечения акромегалии включают нормализацию уровня СТГ и ИРФ-1, уменьшение объема опухоли, регресс симптомов заболевания, лечение осложнений акромегалии и снижение риска смертности [3]. Существуют три основных метода лечения акромегалии: хирургическая аденомэктомия, медикаментозная терапия и стереотаксиче-

ская радиотерапия/радиохирургия. В настоящее время методом выбора является трансфеноидальное удаление аденомы гипофиза, которое должны проводить нейрохирурги с большим опытом гипофизарной хирургии в крупных медицинских центрах, специализирующихся на проведении такого рода операций. Это приводит к высоким показателям радикальности удаления аденомы гипофиза и низкому риску послеоперационных осложнений [4]. В настоящее время при соблюдении этих условий результаты хирургической ремиссии достигают 85% случаев при микроаденомах и 40—50% при макроаденомах гипофиза [5, 6].

Диагностикой и лечением акромегалии в условиях нейрохирургической клиники должна заниматься мультидисциплинарная команда специалистов, включающая нейрохирургов, нейроэндокринологов, нейрорадиологов, нейроофтальмологов, отоларингологов, нейрорентгенологов, анестезиологов и реаниматологов, нейропсихиатров, нейроморфологов, а также средний медицинский персонал, имеющий опыт работы с пациентами с опухолями гипофиза. Клиника должна быть оснащена современным хирургическим оборудованием для проведения эндоскопических трансфеноидальных операций, высокоразрешающими МР-томографами, сертифицированной гормональной лабораторией, а также современными установками для проведения стереотаксического лучевого лечения, что позволяет осуществлять персонализированный подход к выбору тактики лечения каждого пациента. НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава России соответствует всем этим критериям.

В большинстве случаев пациенты с акромегалией направляются в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко из различных регионов РФ и СНГ для оказания высокотехнологичной медицинской помощи. В настоящее время нами накоплен опыт более 5000 аденомэктомий гипофиза трансфеноидальным эндоскопическим доступом, а пациенты с акромегалией среди них составляют более 25%.

Радикальность удаления опухоли гипофиза у пациента с акромегалией в первую очередь оценивается по результатам гормональных показателей. Критерии радикального удаления в разных нейрохирургических клиниках могут существенно различаться. Результаты, основанные на разных критериях, делают невозможным сравнение результатов хирургического лечения в различных клиниках. Но — это наиболее важно! — интерпретация «нормального» гормонального анализа крови на основании исследования только базального уровня СТГ может приводить к мнению об отсутствии показаний к лечению пациента с активной акромегалией.

1. Диагностика акромегалии

Последние клинические рекомендации по диагностике и лечению акромегалии, в том числе по-

слеоперационному мониторингу и критериям радикального удаления, опубликованы ААСЕ в 2011 г., ENDO и РАЭ в 2014 г. [3, 7—9].

Согласно этим рекомендациям, для гормональной диагностики акромегалии необходимо исследование уровня ИРФ-1 и уровня СТГ в ходе орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ). Гормональными критериями акромегалии являются повышенный уровень ИРФ-1 и отсутствие подавления уровня СТГ <1 нг/мл в ходе ОГТТ или <0,4 нг/мл с учетом чувствительности реактивов лаборатории.

1.1. Уровень ИРФ-1 в крови является интегральным маркером секреции СТГ. Нормальный уровень ИРФ-1 исключает диагноз акромегалии. Его исследование показано всем пациентам с типичными клиническими проявлениями акромегалии, а также пациентам без этих проявлений, но имеющих несколько из следующих нарушений: синдром ночного апноэ, сахарный диабет 2-го типа, распространенные артралгии, карпальный туннельный синдром, повышенное потоотделение, артериальная гипертензия. Кроме того, рекомендуется исследование уровня ИРФ-1 всем пациентам с новообразованиями хиазмально-селлярной области. ИРФ-1 можно измерять в любое время дня, вне зависимости от приема пищи. Оценка его уровня должна проводиться с учетом половых и возрастных норм. Рекомендуется использование одной и той же лабораторной методики для повторных определений содержания ИРФ-1 у каждого конкретного пациента ввиду расхождения показателей между различными лабораториями.

Следует помнить, что существуют состояния, при которых может отмечаться повышение уровня ИРФ-1 в крови (беременность и старший подростковый возраст) и его ложное снижение (печеночная и почечная недостаточность, хроническое недоедание, декомпенсированный сахарный диабет, гипотиреоз, тяжелые инфекции, в том числе ВИЧ-инфицирование, СПИД; обширные ожоги и абдоминальные хирургические вмешательства; кроме того, применение оральных эстрогенов подавляет секрецию СТГ и может вызвать снижение уровня ИРФ-1 у больных с акромегалией при исходном незначительном или умеренном повышении его уровня) [3, 9].

1.2. Не рекомендуется однократное исследование уровня СТГ для диагностики акромегалии.

1.3. У пациентов с повышенным или сомнительным уровнем ИРФ-1, рекомендуется исследование уровня СТГ в ходе ОГТТ (75 г глюкозы *per os* с исследованием уровня СТГ каждые 30 мин в течение 2 ч). Снижение надир (наименьшего уровня) СТГ <1 нг/мл в течение 2 ч исключает диагноз акромегалии.

1.4. Гормональный анализ крови также должен включать исследование пролактина, ТТГ, свободного Т4, АКТГ, кортизола, ЛГ, ФСГ, эстрадиола/

тестостерона. У пациентов с гипотиреозом и/или гипокортицизмом необходимо назначение заместительной гормональной терапии препаратами левотироксина и глюкокортикоидными гормонами.

1.5. Методом выбора визуализации аденомы гипофиза является МРТ с контрастным усилением, выполняемая на МР-томографах с напряженностью поля не менее 1,0—1,5 Тл.

2. Лечение акромегалии

Решение о выборе тактики лечения, включая преимущества и риски, а также стоимость этого лечения, должно обсуждаться с пациентом [3].

2.1. Хирургическое лечение показано в качестве первичного метода лечения большинству пациентов вне зависимости от локализации опухоли. Операция наиболее эффективна у пациентов с эндоселлярными аденомами гипофиза [5]. В случае экстраселлярной локализации опухоли, растущей в структуры основания черепа, в частности в кавернозный синус, радикальное удаление опухоли может быть затруднительно даже при использовании расширенного латерального эндоназального доступа, однако уменьшение ее размера может улучшить результаты последующего медикаментозного и/или лучевого лечения.

2.2. Медикаментозная терапия до операции.

Не рекомендуется рутинное проведение медикаментозного лечения пациентам с акромегалией для улучшения послеоперационного биохимического контроля. Терапия аналогами соматостатина рекомендуется пациентам с синдромом ночного апноэ или сердечной недостаточностью в качестве предоперационной подготовки для уменьшения хирургических осложнений, связанных с тяжелой сопутствующей патологией.

2.3. Медикаментозная терапия в качестве первичного метода лечения. Аналоги соматостатина могут быть назначены в качестве первичной терапии у пациентов с радикально неоперабельными опухолями, растущими в кавернозные синусы при условии отсутствия компрессии хиазмы, или у пациентов, имеющих чрезмерно высокий риск хирургического лечения.

2.4. Лучевое лечение при акромегалии в качестве первичного метода лечения имеет ограниченное значение и применяется только при невозможности проведения аденомэктомии ввиду абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению, отказа больного от операции либо отсутствия эффекта или непереносимости медикаментозной терапии.

3. Послеоперационный мониторинг

3.1. Исследование уровня базального (случайного) СТГ в 1-е сутки после операции. Согласно рекомендациям РАЭ и ААСЕ, рекомендуется исследование базального уровня СТГ в 1-е сутки, и уровень

СТГ <2 нг/мл является предиктором долгосрочной ремиссии [3, 8]. Согласно же рекомендациям ENDO, исследование уровня СТГ также может выполняться в 1-е сутки после операции, но значение этого теста ограничено из-за возможного повышения уровня СТГ в результате избыточной продукции нормальными соматотрофами гипофиза в результате хирургического стресса на организм [9].

3.2. После операции в течение 2 нед (в стационаре, а после выписки больного амбулаторно) необходим мониторинг уровня электролитов, симптомов несахарного диабета и синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона, мониторинг функции надпочечников; в случае необходимости должна быть назначена заместительная гормональная терапия [3, 8, 9].

3.4. Оценивать результаты хирургического лечения рекомендуется через 12 нед после операции.

3.4.1. Исследование уровня ИРФ-1. Если уровень ИРФ-1 в крови снизился, но не достиг нормы, рекомендуется повторное исследование уровня ИРФ-1 через 9—12 нед в связи с возможной отсроченной нормализацией его уровня у некоторых пациентов [3, 8].

3.4.2. Исследование уровня СТГ. Нормальный уровень ИРФ-1 и неопределяемый уровень СТГ являются критериями хирургической ремиссии. Однако если уровень СТГ в крови определяемый (т.е. $>0,4$ нг/мл), то целесообразно исследование уровня СТГ в ходе ОГТТ. Учитывая необходимость повторного посещения клинической лаборатории для проведения анализа, может быть рекомендовано исследование ИРФ-1 и проведение ОГТТ с определением СТГ одновременно.

3.4.3. Исследование уровня СТГ в ходе ОГТТ также рекомендуется проводить через 12 нед (хотя может быть выполнено и через 7 дней после операции). Согласно рекомендациям РАЭ и ААСЕ, снижение уровня СТГ $<1,0$ нг/мл является критерием радикального удаления; согласно же рекомендациям ENDO уровень СТГ $<0,14$ нг/мл предполагает «хирургическую ремиссию», а уровень СТГ <1 нг/мл отражает контроль заболевания и минимизацию риска преждевременной смерти.

3.4.4. Исследование гипофизарных функций (включая тиреоидную и гонадотропную) рекомендовано выполнять через 6—12 нед после операции для оценки необходимости заместительной гормональной терапии.

3.4.5. Проведение контрольной МРТ головного мозга рекомендуется не ранее чем через 12 нед после операции.

5. Ежегодный мониторинг гормональных показателей у пациентов с акромегалией после радикальной аденомэктомии

При ремиссии заболевания необходимо проведение ежегодного исследования уровня ИРФ-1,

учитывая возможный рецидив заболевания. Так, по данным литературы [10], отсроченный рецидив акромегалии может отмечаться через 10–20 лет после операции. Дополнительно может быть рекомендовано ежегодное исследование СТГ в ходе ОГТТ. В большинстве случаев эти два исследования коррелируют. Однако в 35% случаев у пациентов с акромегалией имеется несоответствие между этими результатами. Наиболее частое несоответствие — это повышенный уровень ИРФ-1 на фоне подавления СТГ <1нг/мл, тогда как нормальный уровень ИРФ-1 в сочетании с отсутствием подавления уровня СТГ наблюдается редко. Не приводятся рекомендации по тактике введения пациентов с несоответствующими результатами, однако, если степень расхождения показателей существенна, оправдано проведение повторных лабораторных тестов через 3–4 мес [11]. Проведение МРТ-исследования рекомендовано в случае клинико-биохимического рецидива акромегалии.

6. После нерадикальной операции при отсутствии клинико-биохимического контроля заболевания всем пациентам показана медикаментозная терапия. Препаратами выбора являются пролонгированные аналоги соматостатина [12].

В нашей стране широко применяется препарат Октреотид-лонг (ООО «Натива», Россия), который зарекомендовал себя как эффективный аналог соматостатина в лечении акромегалии. Препарат российского производства является более дешевым в сравнении с его зарубежными аналогами, что обуславливает его большую доступность для пациентов с акромегалией. Октреотид-лонг (ООО «Натива», Россия) может применяться для предоперационной подготовки пациентов с тяжелыми соматическими осложнениями; после нерадикальной аденомэктомии; после проведенного лучевого лечения до реализации

его отсроченного эффекта; как основной метод лечения у пациентов, отказывающихся от хирургического лечения или имеющих противопоказания к нему.

7. Стереотаксическая радиотерапия или радиохирurgia показана пациентам с активной акромегалией после нерадикального удаления опухоли в случае неэффективности медикаментозной терапии, ее недоступности или наличии противопоказаний к ней, с целью сократить длительность медикаментозной терапии (уменьшить стоимость лечения, либо при плохой переносимости медикаментозной терапии) [3, 8, 9].

Заключение

Для оценки результатов хирургического лечения и решения вопроса о тактике послеоперационного введения пациента, в том числе необходимости проведения медикаментозного/лучевого методов лечения у пациентов с нерадикальным удалением опухоли, целесообразно проведение контрольного осмотра пациентов (гормональный анализ крови и МРТ) через 12 нед после операции.

Лечение пациентов с акромегалией, согласно целевым критериям рекомендаций национальных эндокринологических сообществ, позволит существенно снизить их инвалидизацию, риск смертности и повысить качество жизни.

Результаты хирургического лечения пациентов, а также послеоперационные осложнения в различных нейрохирургических клиниках должны оцениваться по единым критериям. Эта информация необходима для экспертизы качества хирургического лечения и гарантии предоставления медицинской помощи высокого уровня.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. *Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Пособие для врачей.* М. 2012.
2. Кадашев Б.А. *Аденомы гипофиза (клиника, диагностика, лечение).* Тверь. 2007.
3. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly-2011 update. American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract.* 2011 Jul-Aug;17:Suppl 4:1-44.
4. Barker FG, Klibanski A, Swearingen B. Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996–2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Oct;88(10):4709-4719.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-030461>
5. Jane JAJr, Starke RM, Elzoghby MA, Reames DL, Payne SC, Thorne MO, Marshall JC, Laws ERJr, Vance ML. Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Sep;96(9):2732-2740.
[doi: 10.1210/jc.2011-0554](http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-0554)
6. Starke RM, Raper DM, Payne SC, Vance ML, Oldfield EH, Jane JAJr. Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Aug;98(8):3190-3198.
[doi: 10.1210/jc.2013-1036](http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-1036)
7. Дедов И.И., Молитвослова Н.Н., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии. *Проблемы эндокринологии.* 2013;59(6):4-18.
<http://dx.doi.org/10.14341/probl20135964-18>
8. Дедов И.И., Молитвослова Н.Н., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Акромегалия. Российские клинические рекомендации. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. *Эндокринология.* 2016;134-165.
9. Katznelson L, Laws ERJr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Nov;99(11):3933-3951.
[doi: 10.1210/jc.2014-2700](http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-2700)

-
10. Puder JJ, Nilavar S, Post KD, Freda PU. Relationship between disease-related morbidity and biochemical markers of activity in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1972-1978.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-2009>
 11. Silverstein JM. Need for improved monitoring in patients with acromegaly. *Endocr Connect.* 2015 Dec;4(4):R59-R67.
doi: 10.1530/EC-15-0064
 12. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klubanski A, van der Lely AJ, Strasburger CJ, Lamberts SW, Ho KK, Casanueva FF, Melmed S. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. Acromegaly Consensus Group. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 Apr;10(4):243-248.
doi: 10.1038/nrendo.2014.21

Комментарий

Акромегалия — тяжелое нейроэндокринное заболевание, которое характеризуется прогрессирующей инвалидизацией пациентов, сокращением продолжительности их жизни и повышенной смертностью. Учитывая эти особенности, для здравоохранения является актуальным раннее выявление заболевания, проведение качественного лечения, оценка последующей ремиссии и в случае отсутствия таковой назначение специфического лечения.

Критерии диагностики и в особенности ремиссии акромегалии, в том числе после проведения аденомэктомии, в последние годы претерпели изменения, что нашло отражение в современных консенсусах, включая отечественный, который был опубликован в 2014 г. в качестве федеральных Клинических рекомендаций.

В настоящей статье приводятся современные критерии диагностики, алгоритм рекомендуемого лечения, послеоперационного мониторинга и оценки ремиссии у пациентов с акромегалией на основании современных критериев российского и международных консенсусов.

Ранняя диагностика акромегалии в соответствии с приведенными критериями и учитывая, что подавляю-

щей причиной акромегалии является гормонально активная опухоль гипофиза способствует выявлению заболевания на начальной стадии и более раннему хирургическому лечению опухоли на стадии эндоселлярной аденомы. При нейрохирургическом удалении опухоли, как ведущем методе лечения, повышение радикальности аденомэктомии должно существенно повысить эффективность лечения, уменьшить процент рецидивов акромегалии. Приведенный алгоритм послеоперационного мониторинга пациентов и применение рекомендуемой стандартизированной оценки послеоперационной ремиссии должны существенно повысить в итоге качество жизни пациентов, страдающих этим заболеванием, и привести к существенному снижению уровня смертности.

Статья предназначена для широкого круга специалистов, занимающихся лечением пациентов с акромегалией, в частности нейрохирургов и нейроэндокринологов.

А.Ю. Григорьев (Москва)