

УДК: 616.432:616-006:616.71-007.152:616-007.61:612.433.664

М.Р. Микитюк**АНАЛІЗ ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ СОМАТО-І СОМАТОМАМОТРОПІНОМ***ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України»; Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України,***Микитюк М.** Аналіз віддалених результати лікування сомато- і соматомамотропіном // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 105-108.

Аналіз віддалених результатів лікування 39 пацієнтів з гормональноактивними пухлинами гіпофіза (сомато- і соматомамотропіномами) показав, що у 97 % хворих рівень СТГ не відповідає критеріям адекватного контролю захворювання. Найбільш часто вживаним методом лікування був хірургічний (52 %) при незначній долі медикаментозного (10,25 %) і променевої терапії (7,69 %). Найбільш частими ускладненнями хірургічного лікування були недостатність гормонів аденогіпофіза (30 %) і постійна форма нецукрового діабету (5 %).

Ключові слова: аденома гіпофіза, соматотропінома, соматомамотропінома, соматотропний гормон гіпофіза, пролактин, інсуліноподібний ростовий чинник-1

Микитюк М. Анализ отдаленных результатов лечения сомато- и соматомаммотропином // Украинский медицинский альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 105-108.

Анализ отдаленных результатов лечения 39 пациентов с гормональноактивными опухолями гипофиза (сомато- и соматомаммотропиномами) показал, что у 97 % больных уровень СТГ не отвечает критериям адекватного контроля заболевания. Наиболее часто применяемым методом лечения был хирургический (52 %) при незначительной доле медикаментозного (10,25 %) и лучевой терапии (7,69 %). Наиболее частыми осложнениями хирургического лечения были недостаточность гормонов аденогипофиза (30 %) и постоянная форма несахарного диабета (5 %).

Ключевые слова: аденома гипофиза, соматотропинома, соматомаммотропинома, соматотропный гормон гипофиза, пролактин, инсулиноподобный ростовой фактор-1

Mykytyuk M. Remote results of treatment somato- & somatomammotropinomas // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 105-108.

Analysis of remote results of treatment with the hormonal-active - rotined 39 patients, that at 97 % patients the level of growth hormone does not answer the criteria of adequate control of disease. Most the often applied method of treatment was surgical (52 %) at the insignificant stake of medicinal (10,25 %) and radial therapy (7,69 %). The most frequent complications of surgical treatment were insufficiency of hormones of adenohypophysis (30 %) and permanent form of diabetes mellitus (5 %).

Key words: adenoma hypophysys, somatotropinoma, somatomammotropinoma, growth hormone hypophysis, insulin-like growth factor

Вступ. Сомато- і соматомамотропіноми, клінічними ознаками яких є синдром акромегалії, зустрічаються відносно рідко – 40-90 хворих на 1 мільйон населення, а захворюваність становить – 1,9-4,0 [1, 2]. Сомато- і соматомамотропіноми спостерігаються однаково часто у осіб чоловічої і жіночої статі (чол/жін 1:1) [1]. Істинні масштаби захворюваності на акромегалію встановити досить важко внаслідок пізньої діагностики патології. Зазвичай, проміжок часу між маніфестацією і верифікацією діагнозу (донозологічний період) становить 7-10 і більше років [3]. За цей період у хворого на тлі хронічної гіперсекреції соматотропного гормону гіпофіза (СТГ) і інсуліноподібного ростового фактору-1 (ІРФ-1) формуються незворотні зміни в усіх системах і органах і метаболізму. Це обумовлює соціальну значущість акромегалії, як патології, що асоціюється з прогресуючою інвалідизацією і скороченням тривалості життя хворого. Ретроспективні когортні дослідження довели залежність рівня смертності хворих на акромегалію від високого рівня СТГ і ІРФ-1 в сироватці крові [2]. Доведено, що рівень СТГ < 1 мкг/л або нормалізація ІРФ-1 до вікових і статевих нормативів знижують рівень смертності хворих на акромегалію до рівня загальної популяції. Були також визна-

чені предиктори дострокової смертності, до яких відносять артеріальну гіпертензію (АГ), декомпенсований цукровий діабет (ЦД), високий рівень СТГ, тривалість донозологічного періоду і вік пацієнта. Обтяжують перебіг захворювання великі розміри аденоми гіпофіза, супраселлярний характер розповсюдження, високий до- і післяопераційний рівні СТГ.

В лікуванні сомато- і соматомамотропіном застосовують хірургічний (ХМ), медикаментозний (ММ) методи і променевої терапії (ПТ) [4]. Якщо раніше метою лікування хворих на акромегалію були ліквідація джерела надлишкової секреції СТГ і усунення симптомів захворювання, то на сьогодні акценти змістилися в бік зниження високого рівня летальності. Такий перегляд підходів ґрунтується на результатах досліджень, що довели залежність смертності від високих рівнів СТГ і ІРФ-1, і обумовлений появою засобів патогенетичної терапії, зокрема аналогів соматостатину (СС) (аСС) і антагоністу рецепторів СТГ (аСТГ) пегвісоманту натрію [5, 6]. Лише своєчасна діагностика і адекватне патогенетичне лікування дозволяють покращити якість життя хворих на акромегалію, зберегти їх працездатність і знизити високий рівень летальності.

Метою даного дослідження було проаналізувати віддалені наслідки лікування хворих з сомато- і соматомамоотропіномами.

Матеріали і методи. Обстежено 39 пацієнтів з гормональноактивними аденомами гіпофіза (27 пацієнтів з соматотропіновою (69,23 %), 12 – з соматомамоотропіновою (30,77%)), з клінічними ознаками акромегалії. За статтю хворі розподілялися наступним чином: 26 жінок і 13 чоловіків. Вік обстежених коливався від 18 до 76 років, середній вік становив $(50,79 \pm 11,33)$ років. Акромегалію *de novo* діагностовано у 4 пацієнтів.

Діагноз акромегалії встановлювали згідно критеріїв міжнародного консенсусу з урахуванням клінічної картини захворювання, результатів дослідження вмісту СТГ і ІРФ-1 в сироватці крові (СТГ > 2,5 нг/мл, ІРФ-1 вище вікової норми для даної статі, відсутності пригнічення рівня СТГ (СТГ > 1 нг/мл) на другій годині перорального тесту толерантності до глюкози (ПТТГ) після прийому 75 г глюкози [7]. Оцінювали також загальну тривалість захворювання, тривалість активної фази за наявності у хворого на момент обстеження ремісії захворювання, наявність і ступінь виразності органних і системних порушень, які впливають на якість життя і виживаємість.

Кров для біохімічного і гормонального дослідження брали з ліктьової вени натщесерце не менше чим після 8-годинного голодування. Рівні гормонів в сироватці крові визначали імуноферментним методом на автоматичному аналізаторі Stat Fax 2100. Для визначення рівня пролактину (ПРЛ) використовували комплект реагентів ЗАТ «Алкор Біо» (Росія), СТГ – фірми «ELISA» (Німеччина).

При статистичному аналізі даних перевірку розподілу кількісних ознак на відповідність закону Гаусса проводили, розраховуючи показники асиметрії та ексцесу. Достовірність цих показників оцінювали за допомогою таблиць їх порогових значень [8]. Формування баз даних та побудову графіків проведено у програмі Excel. Однорідність груп визначали за середніми величинами та за дисперсіями. Для статистичної оцінки розходжень, що спостерігалися між емпіричними та теоретичними частотами варіаційного ряду, використовували критерій χ^2 [9]. Порівняння груп за кількісними ознаками проводили за допомогою критерію Ст'юдента. Для порівняння декількох груп використовували однофакторний дисперсійний аналіз [10]. Перевірку статистичних гіпотез проводили на рівні значущості 0,05.

Результати та обговорення. У 39 обстежених хворих з синдромом акромегалії соматотропіноми зустрічалися в два рази частіше ніж соматомамоотропіноми – 69,23 і 30,77 %, відповідно ($p < 0,05$). У одного хворого соматотропінома була одним із компонентів синдрому МакКьюна-Олбрайта-Брайтцева, який пов'язаний з порушенням активності G_{sa} -

протеїну [11]. Синдром було верифіковано за рентгенологічними і характерними гістологічними ознаками поліосальної фіброзної дисплазії при дослідженні біопсійного матеріалу кісткової ткани з потиличної ділянки і гребеня клубової кістки. Ці дослідження проводилися в Науково-дослідному інституті нейрохірургії ім. акад. М.М. Бурденка РАМН.

Середній вік пацієнтів на момент діагностики аденоми гіпофіза становив $(38,29 \pm 12,20)$ років. Загальна тривалість захворювання (від появи перших скарг до моменту обстеження) – $(191,68 \pm 109,11)$ міс. Донозологічний період, який ми визначали як інтервал між маніфестацією захворювання і його верифікацією, у обстежених був $(69,47 \pm 66,91)$ міс. У восьми пацієнтів відбулася досить пізня (після 50 років) маніфестація захворювання, що можна пояснити зростанням з віком числа точкових мутацій в соматотрофах.

Найбільш типові скарги пацієнтів на момент маніфестації захворювання представлені на діаграмі (рис. 1). Якщо укрупнення кінцівок і огрубіння рис обличчя у пацієнтів відбувалися поступово і були викликані хронічною гіперсекрецією СТГ/ІРФ-1, то головний біль був раннім маркером пухлинного процесу. У 30 обстежених (76,92 %), не зважаючи на короткий донозологічний період захворювання, на момент верифікації діагнозу вже було діагностовано макроаденому гіпофіза з екстрацеллярним розповсюдженням пухлинного процесу і у одного хворого – гігантська аденома. У одній третини з цих пацієнтів були виявлені зорові і неврологічні порушення. Скарги на артралгії, кардіалгії і підвищення артеріального тиску були обумовлені розвитком незворотних дегенеративних змін опорно-рухового апарату (деформуючих артрозів) і акромегалоїдної кардіоміопатії.

Аналіз попередньо застосованих методів лікування показав, що комплексне лікування (ХМ + ММ + ПТ) отримували 3 хворих, комбіноване – (ХМ + ММ) – 7, ХМ – 7, ММ – 12 (монотерапію агоністами дофаміну (АД) – 7, монотерапію аСС – 5) і 4 хворим з акромегалією *de novo* лікування на догоспітальному етапі не призначалося.

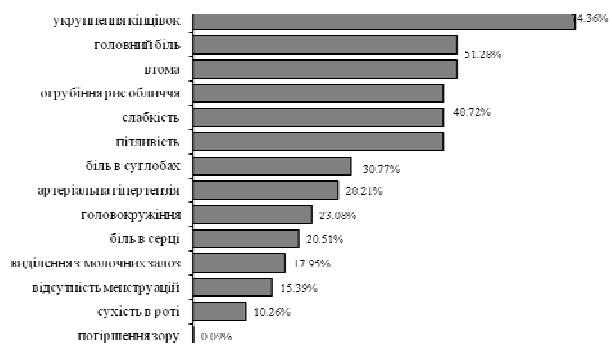


Рис. 1. Частота та структура скарг хворих на момент маніфестації захворювання

Для оцінки ефективності застосованих методів лікування ми використовували критерій

адекватного, неадекватного і поганого контролю за *Giustina* з співавт. [7]. Критеріями адекватного контролю захворювання вважали відсутність клінічних ознак активності, рівень СТГ < 1 нг/мл після ПТТГ і нормальний ІФР-1 для віку і статі пацієнта.

Насьогодні в країнах Євросоюзу за умов страхової медицини найбільш економічно виправданим і ефективним методом лікування сомато- і соматомаммотропіном, що дозволяє отримати швидкий клінічний ефект, є ХМ, який застосовується у 68–86,8 % хворих на акромегалію [12, 13]. Так у випадку своєчасної діагностики захворювання на стадії мікроаденоми виконання радикального оперативного втручання призводить до нормалізації рівня СТГ вже в ранньому післяопераційному періоді, а ІФР-1 – через місяць після останнього. В нашій когорті обстежених ХМ в якості первинного методу лікування було застосовано у 20 (51,28 %) хворих. Кістково-пластична трепанація (КПТ) черепа в лобовій ділянці була виконана п'яти пацієнтам, трансназальна трансфеноїдальна аденомектомія (ТТА) – 12, кріодеструкція аденоми (КА) – в 3 випадках. У 90 % обстежених ХМ лікування виявився неефективним. Слід наголосити, що рецидиви захворювання розвивалися у хворих протягом перших двох років після нейрохірургічного втручання. З приводу рецидиву захворювання чотирьом пацієнтам, хірургічні втручання виконувалися повторно: одному пацієнту ТТА і КПТ, одній хворій КА і КПТ, двом пацієнтам – ТТА. Проведений нами аналіз неефективності ХМ лікування виявив, на наш погляд, наступні причини:

по-перше, у 85 % обстежених оперативні втручання виконувалися з приводу макроаденоми з супра- і/або параселлярним розповсюдженням пухлини, ефективність хірургічного лікування за таких умов за даними J. Wass складає 44-48 % і у 2 пацієнтів з приводу гігантської аденоми, в цьому випадку ХМ розглядається як паліативний [14];

по-друге, в 30 % випадків рецидиви захворювання розвивалися у хворих молодого віку, у яких, як відомо, є більш активними процеси клітинної проліферації;

по-третє, 40 % обстежених, у яких розвинувся рецидив захворювання, в пізньому післяопераційному періоді не отримували патогенетичної супресивної, тобто «проти рецидивної» терапії, а в тих випадках, коли призначалася, не була адекватною (хворим, зазвичай, призначався бромокриптин в незначних добових дозах – 1,2-5,0 мг, хоча відомо, що за цих умов доцільно застосовувати добові дози, які в 2-4 рази перевищують ті, що призначаються при лікування ізолітованих пролактином (10-20 мг));

по-четверте, терапія бромокриптином хоча і викликає регресію клінічних ознак захворювання, проте зниження рівня СТГ < 2,5 нг/мл вдається досягти лише у 20 % хворих, а нормалізації ІФР-1 – у 10 %.

У половини обстежених нами хворих були ускладнення ХМ лікування (рис. 2).



Рис. 2. Частота та структура ускладнень ХМ лікування

Високу, у порівнянні з провідними європейськими клініками (< 1 %), частоту ускладнень ХМ лікування ми пояснюємо тим, що в 95 % випадків хірургічному лікуванню підлягали хворі з макроаденомою і гігантською аденомою із залученням важливих анатомічних структур, таких як перехрест зорового нерву, сифон внутрішньої сонної артерії або кавернозного синусу. Крім того, п'яти пацієнтам за показаннями було виконано КПТ, за якої значно зростає ризик ускладнень, зокрема запального генезу.

У зв'язку з відсутністю клініко-біохімічної ремісії захворювання після хірургічного лікування трьом пацієнтам призначалась ад'ювантна монотерапія АД бромокриптином в добовій дозі від 7,5-20 мг і одній хворій аСС Соматулін L.P. 30 мг внутрішньом'язово раз в 14 діб після двох повторних ТТА і ПТ.

ПТ була застосовувана у трьох пацієнтів з рецидивом аденоми після неефективності повторних хірургічних втручань у вигляді стереотаксичної радіотерапії (СРТ) у двох випадках і гамма-терапії в третьому випадку. На теперішній час СРТ і радіохірургію (СРХ) вважають гідною альтернативою трансфеноїдальній аденомектомії за умов відсутності компресійного синдрому. Ефективність СРХ досягає 80 %, гіпопітуїтаризм розвивається < 10 % випадків, а рецидив захворювання – < 1 % за відсутності летальності [15]. Можливість амбулаторного проведення СРТ і СРХ без анестезіологічного, реанімаційного і реабілітаційного супроводу обґрунтовує їх економічну ефективність.

Оцінка біохімічної ремісії захворювання за рівнями СТГ натще і через дві години після ПТТГ і ПРЛ показала, що жоден з показників не відповідає критеріям адекватного контролю, регламентованих міжнародним консенсусом [7] (табл. 1). Лише у одній хворій після ТТА з приводу СТГ-продукуючої мікроаденоми рівень СТГ натще був 0,4 нг/л. У цієї хворій були також відсутні клінічні ознаки активності, тому ми вважали, що у неї досягнуто ремісії захворювання.

Таблиця 1. Показники адекватності гормонального контролю захворювання у хворих на акромегалію

Показник	Хворі на акромегалію (n = 39)
СТГ, нг/мл	18,59 ± 17,11
СТГ після ПТТГ, нг/мл	17,66 ± 13,30
ПРЛ, мМО/л жінки	336,58 ± 87,41
чоловіки	336,58 ± 355,14

Таким чином, своєчасна рання діагностика сомато- і соматомаотропіном на стадії мікроаденоми підвищує ефективність хірургічного лікування і знижує ризик розвитку його ускладнень. Який би метод лікування або їх комбінація не застосовувалися у хворого з акромегалією, необхідно прагнути до досягнення клініко-біохімічної ремісії (адекватного контролю), що попереджує розвиток рецидиву захворювання, ускладнень, значно знижує настання

інвалідності в працездатному віці і ризик смертності.

Висновки:

1. Аналіз віддалених результатів лікування сомато- і соматомаотропіном показав, що у 97 % хворих рівень СТГ не відповідає критеріям адекватного контролю захворювання.

2. Найбільш часто застосованим методом лікування сомато- і соматомаотропіном є хірургічний (52 %) при незначній долі медикаментозного (10,25 %) і променевої терапії (7,69 %).

3. Найбільш частими ускладненнями хірургічного лікування є недостатність гормонів аденогіпофіза (у 30 % хворих) і постійна форма нецукрового діабету (5 %).

4. Своєчасна рання діагностика сомато- і соматомаотропіном на стадії мікроаденоми підвищує ефективність хірургічного лікування і знижує ризик розвитку його ускладнень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. **Ben-Shlomo A., Melmed S.** Acromegaly [Text] / Ben-Shlomo A., Melmed S. // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 2008. – Vol. 37, № 1. – P. 101-122.
2. **Holdaway I.M.** Excess mortality in acromegaly [Text] / I.M. Holdaway // *Horm. Res.* – 2007. – 68 Suppl. 5. P. 66-172
3. Особенности клинического течения акромегаллии и лечебной тактики в зависимости от возраста пациентов при начале заболевания [Text] / **В. Пронин, С. Агаджанян, Е. Гитель [и др.]** // Пробл. эндокринолог. – 2006. – Т. 52, № 3. – С. 33-40.
4. **Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В.** Эндокринология [Text] / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев. – М., 2000. – С.74-88.
5. Control of pituitary adenoma cell proliferation by somatostatin analogs, dopamine agonists and novel chimeric compounds [Text] / **M. Zatelli, M. Ambrosio, M. Bondanelli [et al.]** // *Europ. J. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 156. – P. S29-S35.
6. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant [Text] / **P.Trainer, W. Drake, L. Katznelson [et al.]** // *New Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342, № 16. – P. 1171-1177.
7. Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement [Text] / **A. Giustina, A. Barkan, F.F. Casanueva, F. Cavagnini** // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2000. – Vol. 85, № 2. – P. 526-529.
8. **Плохинский, Н. А.** Биометрия [Текст] / Н. А. Плохинский. – М.: МГУ, 1970. – 368 с.
9. **Armitage, P.** Statistical Methods in Medical Research [Text] / P. Armitage, G. Berry. – Cambridge: University Press, 1994. – 620 p.
10. **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.
11. **Караченцев Ю.И., Микитюк М.Р.** Симптомы и синдромы в эндокринологии [Текст]: Справочное пособие. – Х.: «С.А.М.», 2006. – С. 118.
12. **Ben-Shlomo A., Melmed S.** Acromegaly [Text] / Ben-Shlomo A., Melmed S. // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 2008. – Vol. 37, № 1. – P. 101-122.
13. **Holdaway I.M.** Excess mortality in acromegaly [Text] / I.M. Holdaway // *Horm. Res.* – 2007. – 68 Suppl. 5. P. 66-172
14. Особенности клинического течения акромегаллии и лечебной тактики в зависимости от возраста пациентов при начале заболевания [Text] / **В. Пронин, С. Агаджанян, Е. Гитель [и др.]** // Пробл. эндокринолог. – 2006. – Т. 52, № 3. – С. 33-40.
15. **Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В.** Эндокринология [Text] / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев. – М., 2000. – С.74-88.
16. Control of pituitary adenoma cell proliferation by somatostatin analogs, dopamine agonists and novel chimeric compounds [Text] / **M. Zatelli, M. Ambrosio, M. Bondanelli [et al.]** // *Europ. J. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 156. – P. S29-S35.
17. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant [Text] / **P.Trainer, W. Drake, L. Katznelson [et al.]** // *New Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342, № 16. – P. 1171-1177.
18. Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement [Text] / **A. Giustina, A. Barkan, F.F. Casanueva, F. Cavagnini** // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2000. – Vol. 85, № 2. – P. 526-529.
19. **Плохинский, Н. А.** Биометрия [Текст] / Н. А. Плохинский. – М.: МГУ, 1970. – 368 с.
20. **Armitage, P.** Statistical Methods in Medical Research [Text] / P. Armitage, G. Berry. – Cambridge: University Press, 1994. – 620 p.
21. **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.
22. **Караченцев Ю.И., Микитюк М.Р.** Симптомы и синдромы в эндокринологии [Текст]: Справочное пособие. – Х.: «С.А.М.», 2006. – С. 118.
23. **Bush, Z.M.** Management of acromegaly: is there a role for primary medical therapy? [Text] / Z.M. Bush, M.L. Vance // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2008. – Vol. 9, № 1. – P. 83-94.
24. Outcome of surgical intrasellar growth hormone tumor performed by a pituitary specialist surgeon in a developing country [Text] / **J. Gondim, T. Ferraz., I. Mota [et al.]** // *Surg. Neurol.* – 2008. - № 4. – P. 59-62.
25. Handbook of Acromegaly [Text]. **Ed. J. Wass**. – [S. I.] BioScientifica, 2004. – 97 p.
26. Первый опыт применения установки «гамма-нож» для радиохирургического лечения интракраниальных объемных образований [Текст] / **А. Голанов, А. Коновалов, В. Корниенко [и соавт.]** // Вопросы нейрохирургии – 2007. - № 1. - С. 3-11.

Надійшла 18.03.2013 р.

Рецензент: проф. В.І.Лузін