

© Микитюк М. Р.

УДК 616. 432:616-006:616. 71-007. 152:616-007. 61:612. 433. 664

**Микитюк М. Р.**

## **АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ АКРОМЕГАЛІЇ З УРАХУВАННЯМ СУЧАСНИХ ВИМОГ ДО СТАНУ КЛІНІКО-ГОРМОНАЛЬНОГО КОНТРОЛЮ**

**ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»**

**(м. Харків)**

**Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України (м. Харків)**

Дослідження є фрагментом науково-дослідних робіт «Вивчити особливості маніфестації та клінічного перебігу гормональноактивних пухлин гіпофіза (сомато- та соматомаммотропіном)» (№ держ. реєстрації 0109U000310) і «Визначити механізми гормонально-метаболических порушень у хворих на соматомаммотропіноми і пролактиноми при гіпер- і гіпопролактинемії» (№ держ. реєстрації 0111U010492).

**Вступ.** Незважаючи на все зростаючі високотехнологічні можливості надання медичної допомоги, рівень летальності хворих на акромегалію продовжує залишатися високим і перевищує загальнопопуляційний в 2 – 5 рази [1, 10]. Доведено, що тривалість життя хворих на акромегалію з неадекватним клініко-гормональним контролем захворювання на 10 років менше загальнопопуляційної [3, 7, 11]. Показано, що нормалізація рівня соматотропного гормону гіпофіза (СТГ) і концентрації інсуліноподібного ростового фактору-1 (ІРФ-1) в крові знижує ризик передчасної смерті хворого на акромегалію [9].

На сьогодні стратегія лікування акромегалії чітко регламентована рекомендаціями міжнародного консенсусу 2009 року і спрямована на подовження і покращення якості життя хворого, шляхом видалення або редукції аденоми гіпофіза і стійкого зниження рівня СТГ і концентрації ІРФ-1 в крові до цільових значень [8].

**Мета дослідження** – оцінити стан клініко-гормонального контролю у хворих на акромегалію після застосування різних схем лікування з урахуванням вимог міжнародного консенсусу.

**Об'єкт і методи дослідження.** Проведено аналіз історій хвороб 135 хворих (93 жінки і 42 чоловіка) на СТГ-секретуючі аденоми гіпофіза, яким було проведено хірургічне лікування. Під динамічним спостереженням знаходилося 133 (88 жінок і 45 чоловіків) хворих на СТГ-секретуючу аденому гіпофіза (в т. ч. 47 хворих *de novo*).

Вік хворих в загальній вибірці був від 15 до 75 років (Me 45,0 [34,0-53,0], середній (44,0±12,5) років. ЗТЗ в загальній вибірці становила від 1 до 38 років, середня (145,44±103,45) міс.

Загальна тривалість захворювання (ЗТЗ) в загальній вибірці становила (141,9±100,3) міс. (Me 90 [60,0-90,0]), у чоловіків – (157,6±12,0) міс. (Me 120 [93,0-228,0]) і у жінок – (135,3±101,6) міс. (Me 114 [52,0-192,0]).

За гормональною активністю аденоми гіпофіза хворі розподілялися наступним чином: з ізольованою соматотропіномою (СТ) (група 1) (n=200) і соматомаммотропіномою (СМТ) (група 2) (n=68) (відношення 2,9:1,0).

Оцінювали вік хворого і його скарги на момент маніфестації захворювання, скарги на момент проведення обстеження, тривалість до нозологічного періоду (ДП) (час від появи перш скарж до медичної верифікації діагнозу), ЗТЗ, під якою розуміли передбачувану тривалість акромегалії в активній стадії на підставі скарг, даних анамнезу, фотокарток пацієнта, тривалість активної фази (ТАФ) за наявністю у хворого на момент обстеження ремісії захворювання і тривалість неефективного лікування (ТНЛ), під якою розуміли період від початку лікування до досягнення ремісії захворювання.

Оцінку стану клініко-гормонального контролю захворювання проводили за міжнародними рекомендаціями 2009 року [8]. Для діагностики акромегалії і оцінки стану клініко-гормонального контролю захворювання досліджували базальний рівень СТГ в крові, рівень СТГ в перорального тесту толерантності до глюкози (ПТТГ) і концентрацію ІРФ-1 в крові. Критеріями адекватного клініко-гормонального контролю (ремісії) акромегалії були відсутність клінічних ознак прогресування, рівень СТГ на тлі ПТТГ < 1,0 нг/мл і концентрація ІРФ-1 в межах референтних значень для віку і статі хворого; неадекватного (неповна ремісія) – клінічні ознаки прогресування захворювання, рівень СТГ на тлі ПТТГ > 1,0 нг/мл або концентрація ІРФ-1 в межах референтних значень для віку і статі хворого; поганого (активна форма) – клінічні ознаки прогресування захворювання, рівень СТГ на тлі ПТТГ > 1,0 нг/мл і концентрація ІРФ-1 в межах референтних значень для віку і статі хворого.

Кров для гормонального дослідження отримували із ліктьової вени натщесерце після 8-годинного голодування. Визначення рівня гормонів в

крові проводили імуноферментним методом на автоматичному аналізаторі Stat Fax 2100 (Awareness Technology, США). Рівні СТГ, ПРЛ і концентрацію ІРФ-1 в крові визначали за допомогою комерційних наборів фірми ELISA (Німеччина). Результати дослідження концентрації ІРФ-1 представлені у вигляді відсотка від до верхньої межі референтного значення для статі і віку хворого (ІРФ-1<sub>%ULN</sub>) [6].

Аденому гіпофіза верифікували за допомогою МРТ, яку проводили на томографі Siemens Magnetom Impact з напругою магнітного поля 1 Тл з використанням поверхневої котушки для голови. За необхідністю проводили болюсне внутрішньовенне контрастування парамагнітним засобом «Магневіст» («Schering AG», Німеччина) із розрахунку 0,6 мл/кг. Мікроаденому гіпофіза реєстрували за діаметра утворення ≤ 10 мм, макроаденому – від 11 до 30 мм і гігантську аденому – більше 30 мм. Об'єм гіпофіза розраховували за формулою Di-Chiro- Nelson [5]. З урахуванням фізіологічного розмаху об'єм гіпофіза в нормі становить 0,15-0,51 см<sup>3</sup>. Макроаденому реєстрували за об'ємом гіпофіза > 0,52 см<sup>3</sup>.

Оцінку сумарної проліферативної активності аденоми гіпофіза проводили за швидкістю пухлинного росту (ШПР) (см<sup>3</sup>/рік), яку розраховували як відношення об'єму аденоми (см<sup>3</sup>) до тривалості ДП. Секреторну активність аденоми гіпофіза оцінювали за секреторною активністю одиниці пухлинної тканини (САОПТ) (нг/мл/см<sup>3</sup>), яку оцінювали за відношенням рівня СТГ (нг/мл) до об'єму пухлинної тканини (см<sup>3</sup>). Цей показник дозволяє розграничити САОПТ від сумарної секреторної активності (за базальним рівнем СТГ в крові) аденоми гіпофіза, під якою розуміли базальний рівень СТГ в крові.

Статистичний аналіз отриманих даних проведено за програмним комплексом «Statgraphics Plus for Windows 3.0» (Manugistic Inc. USA). Нормальність розподілу змінних визначали за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. В групах з ненормальним розподілом змінних для порівняння парних змінних використовували критерій Манна-Уїтні, для порівняння груп – критерій Крускала-Уолліса. Для статистичної оцінки розбіжностей між емпіричними і теоретичними частотами варіаційного ряду застосовували критерій «Хі-квадрат» ( $\chi^2$ ). Визначали показники вірогідності різниці (P). Перевірка нульових гіпотез проведена з використанням критеріїв W, H і  $\chi^2$  на рівні значущості  $P \leq 0,05$ . Отримані результати представлено в таблицях у вигляді  $\bar{X} \pm s$ ; Me; Min-Max; s, де  $\bar{X}$  – середнє арифметичне, s – стандартне відхилення, Me – медіана, Min – мінімальне значення показника в вибірці, Max – максимальне значення показника в вибірці. Інформаційна значущість клінічних ознак визначалася методом Байєсової статистики [4].

**Результати досліджень та їх обговорення.** Із загальної вибірки було виділено 207 (77,2%) хворих, які раніше отримали лікування (табл. 1). Якщо не враховувати 47 хворих на акромегалію *de novo*, то 2,99% (n = 11) хворих в загальній вибірці не отримували лікування незважаючи на верифікацію діагнозу.

Таблиця 1

Структура схем лікування, застосованих у хворих на акромегалію

Схема лікування	Кількість хворих, n
1	2
Хірургічне лікування (ХЛ) (без урахування повторних втручань):	91
Трансфеноїдальна аденомектомія	83
Кістково-пластична трепанація	5
Кріохірургічна деструкція аденоми	3
Медикаментозна терапія (МТ):	21
– бромокриптин	12
– аСС	9
Комбіноване лікування:	75
– ХЛ + МТ	69
– ХЛ + променева терапія (ПТ)	6
Комплексне лікування:	20
ХЛ + МТ + ПТ	

Аналіз демографічних і катанамнестичних даних показав, що наймолодші хворі були в групі комплексного і комбінованого лікування (35,5±10,8) і (40,4±11,3) років, відповідно, а найстаршими – в групі МЛ (53,9±12,1) років (H=24,7; P=0,00001). Середній вік хворих в групі ХЛ становив (43,2±11,5) років і був більшим ніж в групах комбінованого і комплексного лікування (рис. 1).

За віком на момент маніфестації акромегалії групи розподілялися наступним чином: (31,4±10,4) років в групі комплексного лікування, (37,6±9,9) – в в групі комбінованого лікування, (38,8±10,4) – в групі ХЛ і (48,4±11,1) – в групі МЛ (H=14,7; P=0,002).

Відсутність міжгрупових відмінностей в тривалості ДП в цілому свідчила про пізню діагностику акромегалії (Me 43 міс.). Найменша ЗТЗ виявилася у хворих в групі комплексного лікування (94,4±36,5) міс, найвища – в групі ХЛ (181,5±133,7) міс.

Об'єм СТГ-секретуючих аденом гіпофіза суттєво не відрізнявся у хворих досліджуваних груп. В той же час, звертала на себе увагу висока ШПР у хворих в групі комплексного лікування у порівнянні з групами МЛ і комбінованого лікування ((1,69±0,33),

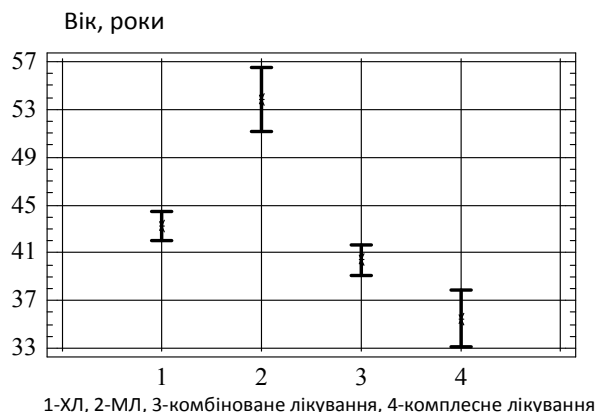
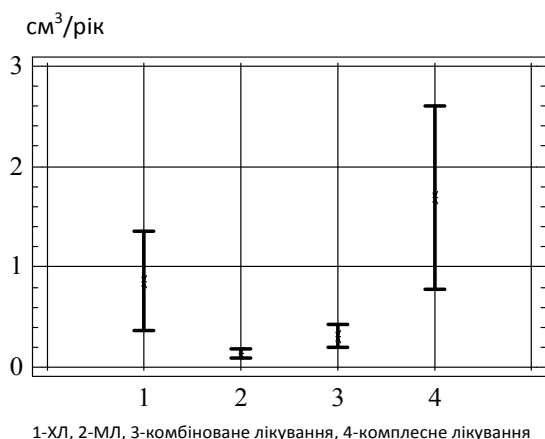


Рис. 1. Середньогрупові віку хворих в досліджуваних групах.



**Рис. 2. Середньогрупові ШПР у хворих в досліджуваних групах.**

(0,14±0,13) і (0,31±0,11) см³/рік, відповідно (H=8,92; P=0,03) (рис. 2).

ХЛ як первинний метод лікування акромегалії було використано у 166 хворих. Період від діагностики акромегалії до ХЛ становив 0-4,5 років. Рівень СТГ в крові перед ХЛ був Ме 27 (7,6-720) нг/мл, ІРФ-1<sub>%UNL</sub> – Ме 316 (184-536) нг/мл. У 90% хворих діаметр аденоми гіпофіза за даними МРТ був > 10 мм. Перед хірургічним втручанням 76% хворих пред'являли скарги на збільшення розмірів китиць і ступенів, 31% – на зміни рис обличчя, 41% – на головний біль, 45% – на макроглюсію, 35% – на підвищену пітливість і 23% – на обмеження бокових полів зору.

Період від ХЛ до оцінки його ефективності становив Ме 1,2 (0,3-7,6) років. Повну ремісію акромегалії в загальній вибірці хворих, яким було проведено ХЛ, верифіковано у 30% хворих. Після невіддалого ХЛ 69 хворих була призначена ад'ювантна терапія агоністом дофаміну бромокриптином або каберголіном і/або аСС, шести хворим було проведено ПТ та 37 хворим виконувалися повторні хірургічні втручання з приводу подовженого росту аденоми гіпофіза.

Аналіз можливих причин низької ефективності ХЛ дозволив виділити чотири основних складових. По-перше, більшість хворих були оперировані з приводу інвазивної макроаденоми, ефективність ХЛ становить 44-48% [2]. По-друге, близько 35% хірургічних втручань було виконано у 90-ті роки ХХ сторіччя і на початку 2000 років до впровадження ендоскопічних технологій в нейрохірургічну практику в Україні. Слід визнати, що в ті часи нейрохірурги віддавали перевагу консервативному лікуванню, до ХЛ зверталися у випадку швидкого прогресування аденоми, наявності цефалгічного і хіазмального синдромів. По-третє, «рецидиви» захворювання розвивалися у хворих молодого віку (42,3±11,4) років, у яких, як було показано вище, акромегалія відрізняється більш агресивним перебігом. В четвертих, у переважній більшості хворих прогресування акромегалії ми пов'язували з відсутністю адекватної протирецидивної терапії в післяопераційному періоді. В поодиноких випадках хворим після хірургічного лікування призначався

бромокриптин в неадекватних для цієї патології дозових дозах препарату (від 1,25 до 5,0 мг).

Особливу увагу приділяли групі з 37 (13,8%) хворих (14 чоловіків і 23 жінок), яким було виконано повторні хірургічні втручання в зв'язку з подовженим ростом аденоми гіпофіза за даними МРТ головного мозку. Тридцять двом хворим хірургічні втручання виконувалися двічі, 5 хворим – тричі. ЗТЗ в цій групі становила лише (9,7±5,6) років (Ме 9,1 [2,0-21,0]). Тобто СТГ-секретуючим аденомам гіпофіза у цих хворих була властива висока проліферативна активність, на що вказувала частота хірургічних втручань за незначної ЗТЗ.

Ми навмисно не використовуємо термін «рецидив» захворювання, оскільки за великих розмірів аденоми гіпофіза або її інвазії в навколишні структури виконання радикального хірургічного втручання є неможливим. Слід наголосити, що так звані «рецидиви», зазвичай, розвивалися протягом перших двох років після нейрохірургічної операції і були обумовлені наявністю залишкової тканини.

Аналіз динаміки рівня СТГ в крові до ХЛ і після повторних хірургічних втручань виявив значну позитивну динаміку. Зниження рівня СТГ відбувалося з (59,48±35,99) (Ме 51,4 [8,5-159,00]) до (28,23±25,71) нг/мл (Ме 28,45 [0,75-130,0]) (W=145,5; P=0,00003). В цілому рівень СТГ в крові знизився на 44,7%.

Таким чином, хворі з великим об'ємом СТГ-секретуючої аденоми гіпофіза, високою ШПР і низькою САОПТ потребують застосування комбіновано або комплексного лікування. Низьку САОПТ можна розглядати як маркер швидкого прогресування аденоми, інвазивності і схильності до рецидиву. Показовим є той факт, що в групі комплексного лікування адекватний клініко-гормональний контроль акромегалії було досягнуто лише у двох (5,4%) хворих в групі повторних хірургічних втручань.

Ускладнення ХЛ виникали у 31 (16,4%) хворих. Серед останніх особливу увагу приділяли гіпопітуїтарному синдрому, який мав місце у 24 (12,8%) з 186 хворих, яким було проведено ХЛ. Частіше всього зустрічався ізольований гіпопітуїтаризм – вторинний гіпотиреоз (n=10) або гіпогонадизм (n=3) (6,9% хворих), у п'яти хворих – парціальний гіпопітуїтаризм (вторинний гіпотиреоз + гіпогонадизм) (2,7%) і у шести хворих – тотальний гіпопітуїтаризм (пангіпопітуїтаризм) (3,2%). Враховуючи те, що повну ремісію акромегалії після ХЛ було досягнуто лише у 10,9% хворих, така частота гіпопітуїтарного синдрому дає підстави вважати, що незалежно від ефективності хірургічного втручання ризик розвитку гіпопітуїтарного синдрому є досить високий. Частота гіпопітуїтарного синдрому у хворих в ремісії і з активною формою акромегалії після ХЛ становила 46 і 54%, відповідно. В структурі ускладнень ХЛ були також назальна лікворея (1,6%), нецукровий діабет (1,0%), аносмія (0,5%), флегмона лобової ділянки (0,5%) тощо.

Ад'ювантну ПТ було застосовано у 26 хворих на акромегалію: у шести хворих після неефективного

**Динаміка рівня СТГ і концентрації ІРФ-1 в крові у хворих на акромегалію, які отримали курс ПТ**

Показник	Статистичний показник	Ремісія акромегалії (n=11)		Активна форма (n=15)	
		до ПТ	після ПТ	до ПТ	після ПТ
СТГ, нг/мл	$\bar{X}$	29,9	1,3	43,8	21,3
	Me	30,3	1,3	21,8	15,8
	Min-Max	1,2-72,0	0,2-2,1	4,7-168,3	3,9-56,0
	s	25,0	0,7 P=0,0002	48,8	16,4
ІРФ-1, нг/мл	$\bar{X}$	845,3	226,9	1099,6	668,1
	Me	788,0	237,0	1015,0	721,0
	Min-Max	278,0-1760,0	101,0-331,0	680,0-1800,0	150,0-1271,0
	s	392,7	65,6 P<0,0001	394,6	314,7 P=0,008

ХЛ і у 20 хворих – після неефективності ХЛ і МЛ (**див. табл.**). П'яти хворим було проведено стереотаксичну радіотерапію (СРТ), восьми хворим – протонотерапію і 13 хворим – дистанційну  $\gamma$ -терапію. Середня поглинута доза при СРТ становила 37,5 Гр, при протонотерапії – 55 Гр і при дистанційної  $\gamma$ -терапії – 60 Гр. Тривалість періоду від проведення курсу ПТ до контрольного обстеження була від 2 до 20 років. Період від курсу СРТ до контрольного обстеження – від 2 до 5 років, після протонотерапії – від 5 до 18 років і після дистанційної  $\gamma$ -терапії – від 10 до 20 років.

Між групами комбінованого і комплексного лікування не виявлено відмінностей за віком хворих на момент маніфестації і проведення обстеження, тривалістю ДП і ЗТЗ.

Адекватний клініко-гормональний контроль акромегалії було досягнуто у 11 (42,3%) хворих: у шести хворих після СРТ в структурі комплексного лікування, у чотирьох хворих після протонотерапії в структурі комплексного лікування і у одного хворого після дистанційної  $\gamma$ -терапії в структурі комбінованого лікування. Результати аналізу рівня СТГ і концентрації ІРФ-1 в крові у хворих на акромегалію до і після ПТ представлено в **таблиці 2**.

У хворих на активну форму акромегалії рівень СТГ в крові після ПТ знизився на 51,4%, концентрація ІРФ-1 – на 39,3%. Проте, цього зниження було недостатньо для досягнення ремісії захворювання. У хворих в ремісії рівень СТГ в крові знизився на 95,7%, концентрація ІРФ-1 – на 73,2%.

При оцінці ефективності ад'ювантної ПТ враховували тривалість періоду від проведення курсу ПТ до досягнення ремісії захворювання. Визначено, що досягнення ремісії захворювання після СРТ відбувалося через 1,7-2,5 років, в той час як після протонотерапії і дистанційної  $\gamma$ -терапії після 8-15 років.

Стосовно післяпроменевого гіпопітуїтаризму можна сказати, що оцінити частоту цього ускладнення не представлялося можливим, оскільки ПТ застосовувалася як ад'ювантний метод лікування після ХЛ. Проте, було з'ясовано, що такі ускладнення ПТ як зорові порушення, післяпроменева енцефалопатія, дисфункція черепно-мозкових нервів

**Таблиця 2** і вторинно «пусте» турецьке сідло зустрічалися у 34,6 30,8, 3,8 і 15,4% хворих, відповідно.

Ефективність МЛ акромегалії, як первинної терапії, оцінювали у 21 (7,83%) хворого, серед яких 12 отримували терапію неселективним агоністом дофаміну бромокриптином і дев'ять – аСС октреотид-депо 20 мг. На жаль ефективність первинного МЛ виявилася вкрай низькою. Адекватний клініко-гормональний контроль акромегалії було досягнуто лише у п'яти хворих (23,8%), які отримували патогенетичну терапію октреотидом-депо.

Слід визнати, що МЛ призначалася переважно хворим, які відмовилися від ХЛ. Шести хворим (28,5%) МЛ було призначено незважаючи на наявність у них зорових порушень і неврологічного дефіциту. Таку лікувальну тактику не можна визнати доцільною і безпечною. Призначення бромокриптину виправдовує лише наявність у цих хворих конкомітантної гіперпролактинемії.

На тлі терапії октреотидом-депо 20 мг (середня тривалість 18 міс) рівень СТГ знижувався на 92,5%, концентрація ІРФ-1 в крові – на 68,2%. Було б некоректно вважати, що останні чотири хворих резистентні до терапії октреотидом-депо, оскільки вони мали різні за тривалістю епізоди відсутності терапії, що було обумовлено об'єктивними (матеріальними) причинами.

**Висновки.**

1. Неефективність первинного ХЛ акромегалії у 70% хворих обумовлює необхідність призначення ад'ювантної медикаментозної терапії і/або ПТ.
2. Ускладнення ХЛ виникають у 16,4% хворих (в т. ч. у 12,8% гіпопітуїтарний синдром).
3. Хворі з великою СТГ-секретуючою аденомою гіпофіза, високою ШПР і низькою САОПТ потребують застосування комбінованого або комплексного лікування.
4. Серед ад'ювантних методів лікування акромегалії найбільш ефективними є патогенетична медикаментозна терапія аСС, зокрема октреотидом-депо і СРТ.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати представленого дослідження свідчать про необхідність перегляду стратегії лікування хворих на акромегалію в Україні. Існує необхідність в розробці методологічних підходів до створення Національного реєстру хворих на акромегалію, що дозволить здійснювати динамічний контроль над епідеміологічною ситуацією щодо акромегалії в Україні, проводити оцінку в динаміці ефективності застосованих методів лікування згідно сучасних вимог до клініко-гормонального контролю і визначати потребу в засобах патогенетичної терапії.



### Література

1. AACE Acromegaly Guidelines Task Force, AACE Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of acromegaly [Text] // *Endocr. Pract.* – 2004. – Vol. 10. – № 3. – P. 213-225.
2. Acromegaly. A handbook of history, current therapy and future prospects [Text]. Ed. J. Wass. – [S. l.] BioScientifica, 2009. – P. 137-153.
3. Alexander L. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region [Text] / L. Alexander, D. Appleton, R. Hall [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 1980. – Vol. 12. – P. 71-79.
4. Armitage P. Statistical Methods in Medical Research [Text] / P. Armitage, G. Berry. – Cambridge : University Press, 1994. – 620 p.
5. Di Chiro G. The volume of the sella turcica [Text] / G. Di Chiro, K. B. Nelson // *Am. J. Radiol.* – 1962. – Vol. 87. – P. 989-1008
6. Establishment of reference values for endocrine tests– part V: acromegaly [Text] / E. Endert, M. van Rooden, E. Fliers, M. F. Prummel [et al.] // *Neth. J. Med.* – 2006. – Vol. 64. – P. 230–235.
7. Etxabe J. Acromegaly: an epidemiological study [Text] / J. Etxabe, S. Gaztambide, P. Latorre [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 1993. – Vol. 16. – P. 181-187.
8. Guidelines for Acromegaly Management: An Update [Text] / S. Melmed, A. Colao, A. Barkan, M. Molitch [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, № 5. – P. 1509–1517.
9. Holdaway I. M. Excess mortality in acromegaly [Text] / I. M. Holdaway // *Horm. Res.* – 2007. – 68 Suppl. 5. P. 66-172
10. Mortality in acromegaly: A metaanalysis [Text] / O. Dekkers, N. Biermasz, A. Pereira [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93, № 1. – P. 61-67.
11. Sheppard M. C. GH and mortality in acromegaly [Text] / M. C. Sheppard // *J. Endocrinol. Invest.* – 2005. – Vol. 28. – 11 Suppl International. – P. 75-77.

УДК 616. 432:616-006:616. 71-007. 152:616-007. 61:612. 433. 664

#### АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ АКРОМЕГАЛІЇ З УРАХУВАННЯМ СУЧАСНИХ ВИМОГ ДО СТАНУ КЛІНІКО-ГОРМОНАЛЬНОГО КОНТРОЛЮ

Микитюк М. Р.

**Резюме.** Проведено аналіз ефективності різних схем лікування у 268 хворих на акромегалію (в т. ч. 47 хворих *de novo*). Вік хворих – від 15 до 75 років (Me 45,0), тривалість захворювання – від 1 до 38 років, середня ( $145,44 \pm 103,45$ ) міс. Первинне хірургічне лікування (ХЛ) проведено 166 хворим, первинне медикаментозне лікування – 21 хворому, ад'ювантна медикаментозна і променева терапія (ПТ) 69 і 6 хворим, відповідно і комплексне лікування – 20 хворим. Період після ХЛ становив (Me 1,2) років. Повну ремісію акромегалії після ХЛ отримано у 30% хворих. 37 хворим проведено повторні хірургічні втручання з приводу подовженого росту аденоми гіпофіза. Після ХЛ відмічено зниження рівня СТГ з (Me 51,4) до (Me 28,45) нг/мл ( $P=0,00003$ ). Ускладнення ХЛ виникли у 16,4% хворих. Ремісію акромегалії після ад'ювантної ПТ досягнуто у 42,3% хворих. У хворих на активну форму акромегалії на момент обстеження рівень СТГ в крові після ПТ знизився на 51,4%, концентрація ІРФ-1 – на 39,3%, в ремісії захворювання – на 95,7 і 73,2% відповідно. Після ад'ювантної терапії октреотидом-депо 20 мг (середня тривалість 18 міс.) рівень СТГ знизився на 92,5%, ІРФ-1 в крові – на 68,2%. Результати дослідження демонструють необхідність перегляду підходів до лікування хворих на акромегалію в Україні.

**Ключові слова:** акромегалія, соматотропний гормон гіпофіза, інсуліноподібний ростовий фактор-1, хірургічне лікування, променева терапія, октреотид-депо.

УДК 616. 432:616-006:616. 71-007. 152:616-007. 61:612. 433. 664

#### АНАЛИЗ ЭФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ АКРОМЕГАЛИИ С УЧЕТОМ СОВРЕМЕННЫХ ТРЕБОВАНИЙ К СОСТОЯНИЮ КЛИНИКО-ГОРМОНАЛЬНОГО КОНТРОЛЯ

Микитюк М. Р.

**Резюме.** Проведено аналіз ефективності різних схем лікування у 268 больних акромегалією (в т. ч. 47 больних *de novo*). Вік больних – от 15 до 75 лет (Me 45,0), длительность заболевания – от 1 до 38 лет, средняя ( $145,44 \pm 103,45$ ) мес. Первичное хирургическое лечение (ХЛ) проведено 166 больным, первичное медикаментозное лечение – 21 больному, адьювантная медикаментозная и лучевая терапия (ЛТ) 69 и 6 больным, соответственно и комплексное лечение – 20 больным. Период после ХЛ составил (Me 1,2) лет. Полная ремиссия акромегалии после ХЛ наступила у 30% больных. 37 больным проведены повторные оперативные вмешательства в связи с продолженным ростом аденомы гипофиза. После ХЛ отмечено снижение уровня СТГ с (Me 51,4) до (Me 28,45) нг/мл ( $P=0,00003$ ). Осложнения ХЛ развились у 16,4% больных. Ремиссию акромегалии после адьювантной ЛТ было достигнуто у 42,3% больных. У больных с активной формой акромегалии на момент обследования уровень СТГ в крови после ЛТ снизился на 51,4%, ИРФ-1 – на 39,3%, у больных в ремиссии на 95,7 и 73,2%, соответственно. После адьювантной терапии октреотидом-депо 20 мг (средняя продолжительность 18 мес.) уровень СТГ снизился на 92,5%, ИРФ-1 в крови – на 68,2%. Результаты исследования демонстрируют необходимость пересмотра подходов к лечению больных акромегалією в Украине.

**Ключевые слова:** акромегалія, соматотропний гормон гіпофіза, інсуліноподібний ростовий фактор-1, хирургическое лечение, лучевая терапия, октреотид-депо.

UDC 32:616-006:616. 71-007. 152:616-007. 61:612. 433. 664

### **Analysis of the Effectiveness of Various Schemes of Treatment of Acromegaly Taking into Account Modern Requirements to the State of Clinical and Hormonal Control**

**Муkytyuk M.**

**Abstract.** The analysis of the effectiveness of various treatment regimens 268 patients with acromegaly (including 47 patients with *de novo*). The age of patients – from 15 to 75 years (Me 45,0), mean (44,0+/-12,5) years. The total duration of the disease (TDD) ranged from 1 to 38 years, mean (145,44 +/- 103,45) months.

Assessment of clinical and hormonal disease control conducted according to the recommendations of the international consensus 2009.

Surgical treatment (ST), as the primary method of treatment, was carried out in 166 patients, primary medical treatment (MT) – 21 patient, adjuvant medication and radiation therapy (RT) 69 and 6 patients, respectively, complex treatment of 20 patients.

The period of time from diagnosis of acromegaly to ST was 0-4,5 years. The growth hormone (GH) in the blood before ST was Me 27 (from 7,6 to 720) ng/ml, concentration insulin-like growth factor-1<sub>%UNL</sub> – Me 316 (from 184 to 536) ng/ml. In 90% of patients diameter pituitary adenomas according to magnetic resonance therapy to was > 10 mm. The period from ST to assessing its effectiveness was Me 1,2 (from 0. 3 to 7,6) years. Complete remission after ST occurred in 30% of patients. After unsuccessful ST 69 patients was appointed as adjuvant treatment with dopamine agonist with bromocriptine or cabergoline and/or somatostatin analog (SA), six patients was conducted RT and 37 patients underwent repeated surgical interventions concerning the prolonged growth pituitary adenomas. GH-secreting pituitary adenomas patients who had repeated surgical intervention was characterized by a high proliferative activity, which was indicated frequency of surgical interventions for minor TDD. Analysis of GH in the blood to ST and after repeated surgical interventions found a significant positive dynamics. The decline GH happened (from 59,48 to 35,99) (Me 51,4 [8,5-159,00]) to (from 28,23 to 25,71) ng/ml (Me 28,45 [0,75-130,0]) (P=0,00003). In general, the level of GH in the blood decreased by 44. 7%.

Complications ST occurred in 16. 4% of patients with acromegaly (12,8% hypopituitarism). Most often met isolated hypopituitarism – secondary hypothyroidism (n=10) or hypogonadism (n=3) (6,9% patients), in five patients partial hypopituitarism (secondary hypothyroidism + hypogonadism) (2. 7%) and six patients – total hypopituitarism (3. 2%).

Adjuvant RT was used in 26 patients with acromegaly: six patients after ineffective ST and in 20 patients after the ineffectiveness of the ST and MT. Remission of acromegaly after RT was reached 42. 3% of patients: 6 patients after the stereotactic radiotherapy (SRT) in the structure of the complex treatment in 4 patients after protonotherapy in the structure of complex treatment and in one patient after distance  $\gamma$ -therapy in the structure of combined treatment. In patients with active form of acromegaly at the time of the survey, the level of GH in the blood after RT decreased by 51. 4%, the concentration of IGF-1 – 39. 3%, in patients in remission on 95,7 and 73,2%, respectively. Remission of acromegaly after the SRT has developed through 1,7-2,5 years, after protonotherapy and distance  $\gamma$ -therapy after 8-15 years.

On the background of primary medical treatment, remission of acromegaly was reached 23. 8% of patients therapy somatostatin analog – octreotide-LAR. After treatment with octreotide-LAR 20 mg (average duration of 18 months) level decreased by 92. 5%, the concentration of IGF-1 in the blood – by 68. 2%.

The results of the study demonstrate the need to review approaches to the treatment of patients with acromegaly in Ukraine.

**Key words:** acromegaly, growth hormone, insulin-like growth factor-1, surgical treatment, radiation therapy, octreotide-LAR.

*Рецензент – проф. Бобирьова Л. Є.*

*Стаття надійшла 15. 05. 2014 р.*