

М.Р. Микитюк

АНАЛІЗ ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ СОМАТО-ТА СОМАТОМАМОТРОПІНОМ

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

ВСТУП

Сомато- і соматомамотропіноми, клінічними ознаками яких є синдром акромегалії, трапляються відносно рідко — 40–90 хворих на 1 мільйон населення, а захворюваність складає 1,9–4,0 [1, 2]. Сомато- і соматомамотропіноми спостерігаються однаково часто в осіб чоловічої та жіночої статі (чол./жін. 1:1) [1]. Істинні масштаби захворюваності на акромегалію встановити досить важко внаслідок пізньої діагностики патології. Зазвичай проміжок часу між маніфестацією та верифікацією діагнозу (переднозологічний період) складає 7–10 і більше років [3]. За цей період у хворого на тлі хронічної гіперсекреції соматотропного гормону гіпофіза (СТГ) та інсуліноподібного ростового чинника 1 (ІРЧ-1) формуються незворотні зміни в усіх системах і органах. Це обумовлює соціальну значущість акромегалії як патології, що асоціюється з прогресуючою інвалідністю та скороченням тривалості життя хворого. Ретроспективні групові дослідження виявили залежність рівня смертності хворих на акромегалію від високого рівня СТГ і ІРЧ-1 у сироватці крові [2]. Доведено, що вміст СТГ <1 мкг/л або нормалізація ІРЧ-1 до вікових і статевих норм знижують рівень смертності хворих на акромегалію до рівня такої у загальній популяції. Було також визначено предиктори передчасної смерті, а саме артеріальну гіпертензію (АГ), декомпенсований цукровий діабет (ЦД), високий рівень СТГ, тривалість переднозологічного періоду та вік пацієнта. Обтяжують перебіг захворювання великі розміри аденоми гіпофіза, супраселлярний характер розповсюдження, високі перед- і поопераційні рівні СТГ.

У лікуванні сомато- і соматомамотропіном застосовують хірургічний (ХМ), медикаментозний (ММ) методи та променеву терапію (ПТ) [4]. Якщо раніше лікування хворих на акромегалію мало на меті ліквідацію джерела надмірної секреції СТГ та лікування симптомів захворювання, то сьогодні акценти зсунуто у бік зниження високого рівня летальності. Такий перегляд підходів обґрунтовано результатами досліджень, що довели залежність смертності від високих рівнів СТГ і ІРЧ-1, та обумовлено появою засобів патогенетичної терапії, зокрема аналогів соматостатину (аСС) і антагоніста рецепторів СТГ

(аСТГ) — пегвісоманту натрію [5, 6]. Лише вчасна діагностика й адекватне патогенетичне лікування дозволяють поліпшити якість життя хворих на акромегалію, зберегти їх працездатність і знизити рівень летальності.

Метою даного дослідження був аналіз віддалених результатів лікування хворих із сомато- та соматомамотропіномами.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 39 пацієнтів із гормонально активними аденомами гіпофіза: 27 (69,23%) — із соматотропіною та 12 (30,77%) — із соматомамотропіною, з клінічними ознаками акромегалії. Серед хворих було 26 жінок і 13 чоловіків. Вік обстежених коливався від 18 до 76 років, середній вік — $50,79 \pm 11,33$ року. Акромегалію de novo діагностовано у 4 пацієнтів.

Діагноз акромегалії встановлювали згідно з критеріями міжнародного консенсусу з урахуванням клінічної картини захворювання, результатів дослідження вмісту СТГ і ІРЧ-1 у сироватці крові (СТГ >2,5 нг/мл, ІРЧ-1 понад вікову норму для даної статі, відсутність зниження рівня СТГ (СТГ >1 нг/мл) на другу годину перорального тесту толерантності до глюкози (ПТТГ) після приймання 75 г глюкози [7]. Оцінювали також загальну тривалість захворювання, тривалість активної фази за наявності у хворого на момент обстеження ремісії захворювання, наявність і ступінь вираженості органних і системних порушень, які впливають на якість життя і виживаність.

Кров для біохімічного та гормонального дослідження забирали з ліктьової вени натще після щонайменше 8-годинного голодування. Рівні гормонів у 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).

У ході статистичного аналізу даних перевірку розподілу кількісних ознак на відповідність закону Гаусса проводили, розраховуючи показники асиметрії та ексцесу. Вірогідність цих показників оцінювали за допомогою таблиць їх порогових значень [8]. Формування баз даних і побудову графіків здійснено у програмі Excel. Одно-

рідність груп визначали за середніми величинами та за дисперсіями. Для статистичної оцінки розбіжностей, що спостерігалися між емпіричними та теоретичними частотами варіаційного ряду, використовували критерій χ^2 [9]. Порівняння груп за кількісними ознаками проводили за допомогою критерію Стьюдента. Для порівняння декількох груп використовували одночинниковий дисперсійний аналіз [10]. Перевірку статистичних гіпотез проводили на рівні значущості 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Серед 39 обстежених із синдромом акромегалії випадків соматотропіноми зареєстровано вдвічі більше, ніж соматоматропіном — 69,23% і 30,77% відповідно ($p < 0,05$). В одного хворого соматотропінома була одним із компонентів синдрому МакКьюна-Олбрайта-Брайтцева, пов'язаного з порушенням активності G_{sa} -протеїну [11]. Синдром було верифіковано за рентгенологічними та характерними гістологічними ознаками поліосальної фіброзної дисплазії у ході дослідження біопсійного матеріалу кісткової тканини з потиличної ділянки та гребеня клубової кістки. Ці дослідження проводили у НДІ нейрохірургії ім. акад. М.М. Бурденка РАМН.

Середній вік пацієнтів на момент діагностики аденоми гіпофіза складав $38,29 \pm 12,2$ року. Загальна тривалість захворювання (від появи перших скарг до моменту обстеження) — $191,68 \pm 109,11$ міс. Переднозологічний період, який ми визначали як інтервал між маніфестацією захворювання та його верифікацією, склав $69,47 \pm \pm 66,91$ міс. У восьми пацієнтів відбулася досить пізня (після 50 років) маніфестація захворювання, що можна пояснити зростанням із віком числа точкових мутацій у соматотрофах.

Найтипівіші скарги пацієнтів на момент маніфестації захворювання наведено на рис. 1. Якщо укрупнення кінцівок і огрубіння рис обличчя у пацієнтів розвивалися поступово та обумовлювалися хронічною гіперсекрецією СТГ/ІРЧ-1, то головний біль був раннім маркером пухлинного процесу. У 30 обстежених (76,92%) попри короткий переднозологічний період на момент верифікації діагнозу вже було діагностовано макроаденому гіпофіза з екстраселлярним розповсюдженням і в одного хворого — гігантську аденому. В одній третині випадків виявлено зорові та неврологічні порушення. Артралгії, кардіалгії й підвищення артеріального тиску спричинювалися незворотними дегенеративними змінами опорно-рухового апарату (деформуючими артрозами) та акромегалоїдною кардіоміопатією.

Аналіз попередньо застосованих мето-

дів 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 перед госпіталізацією не призначалося. Шість хворих із раніше діагностованою акромегалією лікування не отримували.

Для оцінки ефективності застосованих методів лікування використовували критерії адекватного, неадекватного та поганого контролю за Giustina зі співавт. [7]. Критеріями адекватного контролю захворювання вважали відсутність клінічних ознак активності патологічного процесу, рівень СТГ < 1 нг/мл після ПТТГ і нормальний для віку і статі пацієнта вміст ІРЧ-1.

Низка авторів вважають, що найбільш економічно виправданим і ефективним методом лікування соматоматропіном, який дозволяє отримати швидкий клінічний ефект у більшості хворих, є хірургічний [12, 13]. За можливості виконання радикальної операції нормалізація рівня СТГ відбувається вже у ранній поопераційний період, а рівень ІРЧ-1 знижується до нормальних значень через місяць після втручання. Крім того, у 25,64% випадків у пацієнтів із хіазмальним синдромом аденомектомія є методом вибору.

ХМ як первинний метод лікування було застосовано у 20 хворих (51,28%). Кістково-пластичну трепанацію (КПТ) черепа у лобній ділянці виконано п'яти пацієнтам, трансназальну трансфеноїдальну аденомектомію (ТТА) — 12, кріодеструкцію аденоми (КА) — у 3 випадках. Чотирьом пацієнтам у зв'язку з рецидивом захворювання оперативні втручання виконували повторно: одному хворому — ТТА і КПТ, одній хворій — КА і КПТ, двом пацієнтам — ТТА. Слід наголосити, що рецидиви захворю-

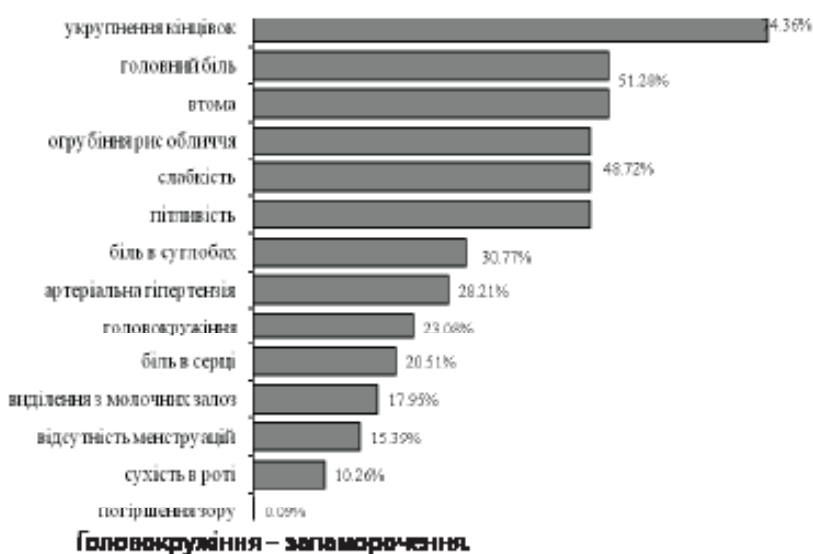


Рис. 1. Частота та структура скарг пацієнтів на момент маніфестації захворювання.

вання розвивалися у хворих протягом перших двох років після нейрохірургічного втручання.

На наш погляд, основними причинами неефективності ХМ лікування у 90% обстежених були такі:

1) у 85% обстежених оперативні втручання виконувалися з приводу макроаденоми із супра- та/або параселлярним розповсюдженням (ефективність хірургічного лікування у таких випадках, за даними J. Wass, складає 44–48%) і у 2 пацієнтів — із приводу гігантської аденоми, у цьому випадку ХМ розглядається як паліативний [14];

2) у 30% випадків рецидиви захворювання розвивалися у хворих молодого віку, у яких, як відомо, активність процесів клітинної проліферації є вищою;

3) 40% хворих, у яких розвинувся рецидив захворювання, у пізній поопераційний період або не отримували патогенетичної супресивної, тобто «протирецидивної» терапії, або вона не була адекватною: зазвичай призначався бромокриптин у незначних добових дозах — 1,2–5,0 мг, хоча відомо, що за цих умов доцільно застосовувати добові дози, які у 2–4 рази перевищують ті, що призначаються для лікування ізольованих пролактином (10–20 мг);

4) хоча терапія бромокриптином і викликає регресію клінічних ознак захворювання, проте зниження рівня СТГ <2,5 нг/мл вдається досягти лише у 20% випадків, а нормалізації ІРЧ-1 — у 10%.

У половини обстежених розвинулися ускладнення ХМ лікування (рис. 2).

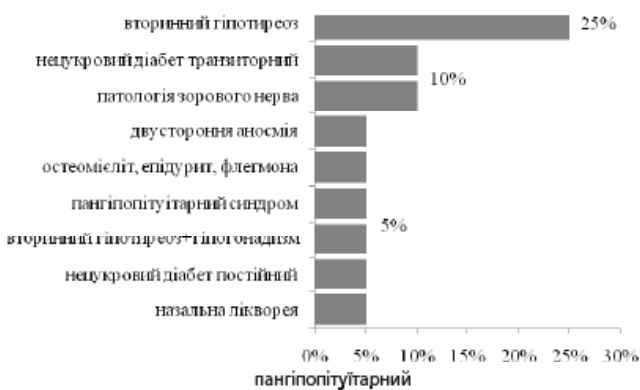


Рис. 2. Частота та структура ускладнень ХМ лікування.

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

У зв'язку з відсутністю клініко-біохімічної ремісії захворювання після хірургічного лікування трьом па-

цієнтам призначали ад'ювантну монотерапію АД бромокриптином в добовій дозі 7,5–20 мг і одній хворій аСС Соматулін L.P. 30 мг внутрішньом'язово один раз на 14 днів після двох повторних ТТА і ПТ.

ПТ було проведено трьом пацієнтам із рецидивом аденоми після неефективних повторних хірургічних втручань: у двох випадках застосовано стереотаксичну радіотерапію (СРТ) і у третьому — гамма-терапію. На теперішній час СРТ і радіохірургію (СРХ) вважають гідною альтернативою трансфеноїдальній аденомектомії за умов відсутності компресійного синдрому. Ефективність СРХ досягає 80%, частота розвитку гіпопітуїтаризму становить <10% випадків, а рецидивів захворювання — <1% із відсутністю 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 із показників не відповідає критеріям адекватного контролю, регламентованим міжнародним консенсусом [7] (табл. 1). Лише в одній хворій після ТТА з приводу СТГ-продукуючої мікроаденоми рівень СТГ натще був 0,4 нг/л. У цієї хворої були також відсутні клінічні ознаки активності, тому ми вважали, що у неї досягли 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 чоловіки	336,58 ± 87,41 336,58 ± 355,14

Отже,часна діагностика сомато- і соматоматропіном на стадії мікроаденоми підвищує ефективність хірургічного лікування і знижує ризик розвитку його ускладнень. Який би метод лікування або їх комбінацію не проводили хворому з акромегалією, необхідно прагнути досягнення клініко-біохімічної ремісії (адекватного контролю), що попереджує розвиток рецидиву захворювання, ускладнень, значно уповільнює втрату працездатності та ризик смерті.

ВИСНОВКИ

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

2. Найчастіше застосовуваним методом лікування сомато- і соматомамотропіном є хірургічний (52%), частки медикаментозної (10,25%) і променевої терапії (7,69%) є незначними.

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

4. Вчасна діагностика сомато- і соматомамотропіном на стадії мікроаденоми підвищує ефективність хірургічного лікування і знижує ризик розвитку його ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

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 акромегалии и лечебной тактики в зависимости от возраста пациентов при начале заболевания [Текст] / В. Пронин, С. Агаджанян, Е. Гитель [и др.] // *Пробл. эндокринологии.* — 2006. — Т. 52, № 3. — С. 33–40.
4. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В.* Эндокринология [Текст] / 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. *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.
13. *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.
14. *Handbook of Acromegaly* [Text]. Ed. J. Wass. — [S. I.] BioScientifica, 2004. — 97 p.
15. *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.

РЕЗЮМЕ

Отдаленные результаты лечения сомато- и соматомаммотропином

М.Р. Микитюк

Анализ отдаленных результатов лечения 39 пациентов с гормонально активными 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.

SUMMARY

Remote results of treatment of somato- and somatomammotropinomas

M. Mykytyuk

Analysis of remote results of treatment of hormonal-active tumours of hypophysis (somato- and somatomammotropinoma) has shown 39 patients, that in 97% patients the level of growth hormone does not meet the criteria of adequate control of disease. The often applied method of treatment was surgical (52%) with pharmacotherapy (10,25%) and radiotherapy (7,69%). The most frequent complications of surgical treatment were insufficiency of prepituitary hormones (30%) and permanent form of diabetes mellitus (5%).

Key words: pituitary adenoma, somatotropinoma, somatomammotropinoma, growth hormone, insulin-like growth factor.

Дата надходження до редакції 16.01.2010 р.