

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

УДК: 616.71-007.152 (048.8)

Гук О.М.,
Пазюк В.О.,
Гук М.О.,
Закордонець В.О.,
Даневич Л.О.

АКРОМЕГАЛІЯ. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

ДУ "Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова АМН України

Резюме. Дана робота присвячена вивченню сучасного стану проблеми важкого нейроендокринного захворювання – акромегалії. В матеріалі представлено сучасні підходи до діагностики та комбінованого лікування акромегалії на основі даних сучасних літературних джерел.

Ключові слова: акромегалія, аденома гіпофіза, соматотропний гормон (СТГ), гіперсоматотропінемія, соматостатин, соматомедин С, ІРФ-1, радіотерапія, радіохірургія, комбіноване лікування аденом гіпофіза.

Вступ

Акромегалія – це тяжке нейроендокринне захворювання зумовлене хронічною гіперпродукцією гормону росту – СТГ (соматотропіну). [1,3,4,12] Захворювання частіше діагностують у віці від 20 до 40 років. На 1 млн. населення фіксується 50–70 випадків первинної акромегалії, а також щороку фіксується 3–4 повторних випадки. [14] У зв'язку з тим, що навіть зараз, при сучасному розвитку інструментальних та лабораторних методів досліджень, від появ початкових ознак акромегалії до встановлення точного діагнозу та початку адекватного спеціалізованого лікування проходить 3–5 років, точну цифру розповсюдження даного захворювання визначити важко. Акромегалія характеризується прогресуючою інвалідизацією внаслідок ендокринно зумовлених порушень та скорочує життя хворого. Смертність хворих на акромегалію перевищує таку в 10 раз у контрольній популяції. При цьому половина нелікованих хворих не доживає до 50 років. [8,12,14]

Етіологія та патогенез. Провідну роль в гіперпродукції СТГ, більше 97% клінічних випадків, складають соматотропні та пролактосоматотропні аденоми гіпофіза. [1,5,10,13] Надлишок гормону росту викликає підвищену секрецію ростових факторів (соматомединів), переважно – соматомедину С (ІРФ-1), що виробляється в

печінці та локальну гіперпродукцію ростових факторів у різноманітних органах та тканинах. Під дією ростових факторів відкладаються мукополісахариди, збільшується продукція колагену, що веде до росту та збільшення хрящів, м'яких тканин, внутрішніх органів. До того ж СТГ має й контрінсулярну дію.[5,11]

Більшість сучасних публікацій указують на очевидність впливу порушених гіпоталамічних контролюючих механізмів, з одного боку, і первинних дефектів у клітинах гіпофіза, з іншого, на виникнення пухлини гіпофіза при акромегалії. Таке узгодження "гіпоталамічної" та раніше панівної "гіпофізарної" теорії, на даний час, привело до розуміння онкогенезу пухлин гіпофіза, як двохстадійного процесу, що складається з ініціації і промоції. [2,6,7]

За останні роки фундаментальними дослідженнями показано, що в більшості випадків аденоми гіпофіза є моноклональними, тобто вони ростуть з єдиної клітини. Тобто, ріст "дефектного" клону повинен бути запущений активацією реплікаційних клітинних механізмів ініціальною мутацією самою по собі, або впливом зовнішніх пускових факторів, якими є гіпоталамічні стимулятори, внутрішньогіпофізарні фактори росту, недостатність інгібуючих факторів. Раніше роль гіперпродукції релізінг-факторів для розвитку пухлин гіпофіза вважалася

гіпотетичною. Однак, останнім часом описані випадки, коли ектопічні пухлини, що продукують релізінг-фактор гормону росту приводили до виникнення аденом гіпофіза, які секретували соматотропін. В якій мірі хронічна гіперстимуляція може викликати клітинні мутації, або, хоча б діяти як механізм, що сприяє виникненню спонтанних мутацій, на даний час остаточно не з'ясовано. [2,13]

Інша група пускових агентів представлена відомими та невідомими факторами росту, що включають в себе цитокіни (зокрема, інтерлейкін-6), які, як було показано, гіперпродукуються пухлинами гіпофіза і діють як самопідтримуючі внутрішньопухлинні промотори. І дійсно, доведено, що активність протеїнкінази С значно вища в гіпофізах уражених пухлиною, ніж в нормальних. Роль іонізуючого опромінення, як індуктора росту аденом залишається невизначеною. [2,5,7]

Діагноз. Постановка діагнозу акромегалії відбувається на основі поєднання типового симптомокомплексу захворювання (збільшення кінцівок, огрубіння та збільшення рис обличчя, діастема, прогнатизм, огрубіння голосу, макроглоссия, спланхномегалія, гірсуїтизм, болі в суглобах, набряки обличчя та рук, тощо) з лабораторними критеріями підвищення гормон росту (СТГ) й соматомединів (ІРФ-1) сироватки крові та інструментальним підтвердженням (МРТ) пухлини гіпофіза. [1,3,4,8,12] Ще до недавнього часу рентгенографія турецького сидла і каротидна ангиографія вважалися основними методами обстеження хворих з аденомами гіпофіза. Широке застосування МРТ та СКТ дозволили лікарям отримувати значно більше інформації про топографічні характеристики пухлини, а також відмовитися від інвазивних обстежень.

Лікування. Сучасний стан проблеми лікування акромегалії характеризується значним розширенням як методів впливу на саму соматотропну аденому гіпофіза, так і на патофізіологічні механізми передачі пухлинної гіперсекреції соматотропіну на органи та тканини. [9,11,12,13,15,16]

Крім хірургічного методу, який, безперечно, залишається головним при лікуванні цієї патології, значний прогрес досягнуто, як у медикаментозній терапії аденом гіпофіза, так і в методах впливу на пухлину іонізуючим опроміненням. При СТГ-секретуючих аденомах гіпофіза застосовують соматостатин та його аналоги (соматулін, сандостатин, октреотид вже представлені та застосовуються в Україні), антагоністи рецепторів гормону росту – пегвісомант, а також

давно знайомі агоністи дофаміну (бромокриптин, достінекс). [8,11,16] Нажаль, за сучасними даними тільки 10% соматотропіном та дещо більша кількість аденом зі змішаною секрецією (до 20%) виявляють чутливість до агоністів дофаміну. У той же час, аналоги соматостатину та пегвісомант залишаються економічно недоступними для більшості хворих на акромегалію, особливо зважаючи на необхідність тривалого або навіть пожиттєвого прийому препарату при застосуванні тільки медикаментозного лікування. Медикаментозна терапія акромегалії може бути застосована й у нейрохірургічній стадії захворювання, як підготовка до операції з метою зменшення розмірів пухлини та як складова частина комплексного лікування великих за розміром аденом гіпофіза. [1,12]

При відсутності загальноприйнятого алгоритму лікування хворих на акромегалію за наявності суто хірургічного, терапевтичного, та радіологічного підходів до вирішення цієї проблеми, більшість авторів сходяться на тому, що хірургія все ще утримує провідну роль в лікуванні акромегалії. У цілому, при сучасній мікрохірургічній техніці, післяопераційна летальність при соматотропних аденомах гіпофіза у світі складає до 1%. При невеликих та неінвазивних, до 2,0 см у діаметрі пухлинах, летальність практично відсутня. У той же час, при великих інвазивних та велетенських аденомах може сягати 5–10%. [1,3,4] З'являється все більше пристроїв, що дозволяють, полегшуючи навантаження на хірурга, підвищувати якість хірургічного лікування хворих. До такого устаткування відносяться ендоскопи для трансфеноїдальної хірургії, мікроскопічна техніка, нейронавігаційні системи. За даними деяких авторів, застосування хірургічного ендоскопа, як допоміжного пристрою під час прямого трансфеноїдального видалення аденом гіпофіза, дозволяє підвищити радикальність втручань. [1]

Променева терапія традиційно займає значне місце в лікуванні аденом гіпофіза. Вона застосовується як самостійна методика лікування, а також – у комплексі з іншими методиками (хірургічним, медикаментозним). Застосування комбінованого лікування (хірургія й опромінення) дозволяє значно знизити частоту рецидивів аденом гіпофіза. [1,8]

Поряд із звичайною рентгенотерапією і опроміненням пухлини протонним пучком, в останні роки бурхливо розвивається методика впливу на новоутворення апаратом "Гама-ніж" (Gamma-knife) та стереотаксичним лінійним

прискорювачем (Lінас). [9,12,15] Поєднання стереотактичних ЯМР-томографа і стереотактичних рентгенівських, електронних та фотонних опромінювачів дозволило створити унікальні, на даний час, апарати, що дозволяють надзвичайно точно сфокусувати пучки опромінення на пухлині, залишивши неушкодженими навколишні анатомічні структури (зорові нерви, їх перехрестя, гіпоталамічну ділянку). Однак, значна частина авторів вважають, що радіохірургія може бути застосована, як самостійний спосіб лікування тільки при ендоселярних та параселярних аденомах гіпофіза, що не перевищують 2–2,5 см в діаметрі. [9,15] Як методики ад'ювантної терапії після хірургічного видалення аденом, значення сучасної радіохірургії та променевої терапії важко переоцінити.

Висновки. Більшість проаналізованих нами сучасних літературних джерел указують на доцільність комплексного міжгалузевого підходу до хворих на акромегалію. Тобто, ефективне лікування аденом гіпофіза, що секретують гормон росту з досягненням клініко-лабораторної ремісії, покращенням або повним відновленням

зору, нормалізацією рівнів відповідних гормонів сироватки крові можливе тільки при складанні зусиль нейрохірургів, ендокринологів, нейро-радіологів. Провідним та першоетапним методом лікування акромегалії, зумовленої аденомою гіпофіза, являється оперативне лікування. Наявність великої кількості інвазивних аденом гіпофіза в структурі акромегалії зумовлюють високу кількість рецидивів навіть при сучасному розвитку мікрохірургічної техніки. Як допоміжні методики, особливо в тяжких та неоперабельних випадках застосовують променеву терапію та радіохірургію (лінійний прискорювач та гаманіж). Комбінована з операцією медикаментозна, патогенетична та симптоматична терапія забезпечують стабільний стан хворих із збереженням високої якості життя, працездатності та соціальної адаптації в більшості випадків. Сучасна медикаментозна терапія значно розширює можливості досягнення контролю над пухлиною. Випадки, що вважалися неоперабельними та інкурабельними, на сучасному етапі розвитку медицини, можуть бути проліковані із застосуванням медикаментозної та променевої терапії.

АКРОМЕГАЛИЯ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

*Гук А.Н., Пазюк В.А., Гук Н.А., Загордонец В.А., Даневич Л.А.
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца*

Резюме. Данная работа посвящена изучению современного положения проблемы тяжёлого нейроэндокринного заболевания - акромегалии. В материале представлены современные подходы к диагностике и комбинированному лечению акромегалии на основе данных современных литературных источников.

Ключевые слова: Акромегалия, аденома гипофиза, соматотропный гормон (СТГ), гипертропизация, соматостатин, соматомедин С, ИРФ-1, радиотерапия, радиохирургия, комбинированное лечение аденом гипофиза.

ACROMEGALY. MODERN STATE OF THE PROBLEM

*Guk O.N., Pazyuk V.O., Guk N.O., Zakordonets V.O., Danevich L.O.
O.O. Bohomolets National Medical University*

Abstract. This article is dedicated to research of the modern state of the problem of severe neuroendocrine disease - acromegaly. This material subscribes modern approaches to diagnosis and combined treatment of acromegaly, based on up to date literature data.

Key words: acromegaly, pituitary adenoma, somatotrophic hormone (STH) hypersomatotropinemia, somatostatin, somatomedin C, IRF-1, radiotherapy, radiosurgery, combined treatment of pituitary adenomas.

Список літератури (16 джерел) в редакції