

Акромегалія

Клінічні настанови

Ендокринологічного товариства (2014 р.)

Частина 1

Laurence Katznelson, Edward R. Laws Jr, Shlomo Melmed, Mark E. Molitch, Mohammad Hassan Murad, Andrea Utz, John A. H. Wass

Stanford University School of Medicine (L.K.), Stanford, California 94305; BriCTTam and Women's Hospital (E.R.L), Boston, Massachusetts 02115; Cedars-Sinai Medical Center (S.M.), Los Angeles, California 90048; Northwestern University Feinberg School of Medicine (M.E.M), Chicago, Illinois 60611; Mayo Clinic (M.H.M.), Rochester, Minnesota 55905; Vanderbilt University (A.U.), Nashville, Tennessee 37232; and Oxford Centre Diabetes, Endocrinology, and Metabolism (J.A.H.W.), Churchill Hospital, Oxfordshire OX3 7RP, United Kingdom

Мета полягає в розробці практичних клінічних настанов з акромегалії.

Учасники. Цільова група складається з голови, обраного підкомітетом Ендокринологічного товариства з клінічних настанов (Clinical Guidelines Subcommittee, CGS), п'яти експертів у цій галузі і методиста. Автори не отримали корпоративного фінансування або винагороди.

Настанови розроблені у співавторстві з Європейським ендокринологічним товариством.

Доказова база. Ці настанови на основі фактичних даних розроблено з використанням принципу GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) — градації рекомендацій, оцінки та експертизи ступеня їх обґрунтованості — для опису як ступеня переконливості рекомендацій, так і якості доказової бази. Цільова група розглянула основне свідчення і два повноважних додаткових систематичних огляди.

Процес узгодження. Одна нарада групи, кілька конференц-зв'язків, а також спілкування електронною поштою забезпечили досягнення консенсусу. Комітети та члени Ендокринологічного товариства, Європейського ендокринологічного товариства розглянули проекти цих керівних настанов.

Висновки. Використовуючи підхід на основі фактичних даних, ця настанова вирішує важливі клінічні питання, що стосуються визначення та управління акромегалією, зокрема відповідної біохімічної оцінки, терапевтичного алгоритму, як-то використання монотерапії або комбінованої терапії та ведення хворих під час вагітності (J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2014. — 99. — P. 3933—3951).

Скорочення

ДІ — довірчий інтервал
КТ — комп'ютерна томографія
LAR — тривале вивільнення (long-acting release)
МРТ — магнітно-резонансна томографія
ІФР-1 — інсуліноподібний фактор росту-1
РТ — радіотерапія (radiotherapy)
СТРГ — соматотропін-релізінг гормон (соматоліберин)
СРТ — стереотаксична радіотерапія
СТГ — соматотропний гормон

SST — підтип рецептора соматостатину (somatostatin receptor subtype)

CGS — Підкомітет з розробки Клінічних настанов (Clinical Guidelines Subcommittee)

Резюме рекомендацій

1.0. ДІАГНОСТИКА

1.1. Ми рекомендуємо вимірювати рівень інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) у хворих з

типovими клінічними виявами акромегалії, особливо з акральними й лицьовими ознаками (1|⊕⊕⊕○).

1.2. Ми пропонуємо вимірювати рівень ІФР-1 у пацієнтів без типових виявів акромегалії, але в кого є кілька із цих асоційованих станів: синдром апное сну, цукровий діабет 2 типу, виснажливий артрит, тунельний карпальний синдром, гіпергідроз і гіпертензія (2|⊕⊕○○).

1.3. Ми рекомендуємо вимірювати рівень ІФР-1 у сироватці, щоб заперечити акромегалію у пацієнта з пухлиною гіпофіза (1|⊕⊕⊕○).

1.4. Ми рекомендуємо для діагностики акромегалії не спиратися на визначення випадкових рівнів соматотропного гормону (СТГ) (1|⊕⊕⊕○).

1.5. У пацієнтів з підвищеним або сумнівним рівнем ІФР-1 у сироватці ми рекомендуємо підтверджувати діагноз шляхом визначення відсутності пригнічення СТГ до рівня < 1 мкг/л після задокументованої гіперглікемії під час перорального навантаження глюкозою (1|⊕⊕⊕○).

1.6. Після біохімічного діагностування акромегалії ми рекомендуємо провести дослідження для візуалізації вигляду і розміру пухлини, а також розташування щодо турецького сідла (1|⊕⊕⊕⊕). Ми пропонуємо магнітно-резонансну томографію (МРТ) як метод вибору для візуалізації і лише потім — комп'ютерну томографію (КТ), коли МРТ протипоказана або недоступна (2|⊕⊕○○).

1.7. Ми пропонуємо визначати поля зору, коли результати візуалізаційного дослідження свідчать, що пухлина розташована близько до зорового перехресту (2|⊕⊕⊕○).

2.0. ВИЯВИ Й КЕРУВАННЯ СУПУТНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ТА РИЗИКОМ СМЕРТНОСТІ

2.1. Ми пропонуємо обстежувати всіх пацієнтів з акромегалією на предмет наявності асоційованих супутніх захворювань, зокрема гіпертонії, цукрового діабету, серцево-судинних захворювань, остеоартриту й апное сну (2|⊕⊕○○).

2.2. Ми також рекомендуємо проводити тривалий моніторинг таких супутніх захворювань і ретельно їх контролювати (некласифікована рекомендація).

2.3. Ми пропонуємо проводити скринінгову діагностику неоплазії товстої кишки за допомогою колоноскопії (2|⊕⊕○○).

2.4. Ми пропонуємо проводити УЗД щитоподібної залози, якщо в ній пальпуються вузлові утворення (2|⊕⊕○○).

2.5. Ми рекомендуємо проводити діагностику гіпопігуїтаризму й замісну гормональну терапію (1|⊕⊕⊕○).

3.0. ЦІЛІ КЕРУВАННЯ

3.1. Ми пропонуємо біохімічною цільовою метою вважати досягнення вікової норми вмісту в сироватці ІФР-1, що означає адекватний контроль акромегалії (2|⊕⊕○○).

3.2. Ми пропонуємо як терапевтичну мету використовувати випадковий показник СТГ < 1,0 мкг/л, що співвідноситься з адекватним контролем акромегалії (2|⊕○○○).

3.3. Ми пропонуємо протягом лікування зберігати той самий аналіз СТГ і ІФР-1 в одного й того ж хворого (2|⊕⊕○○).

4.0. ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ

Показання

4.1. Ми рекомендуємо транссфеноїдальне оперативне втручання як первинну терапію в більшості пацієнтів (1|⊕⊕⊕○).

4.2. Ми вважаємо, що повторну операцію можна розглядати в пацієнтів із залишковою інтраселлярною пухлиною після початкової операції (2|⊕⊕○○).

Передопераційна медикаментозна терапія

4.3. Ми пропонуємо не застосовувати рутинну передопераційну медикаментозну терапію для поліпшення біохімічного контролю після операції (2|⊕⊕○○).

4.4. Для пацієнтів зі значною товщиною глотки й апное сну або тяжкою серцевою недостатністю ми пропонуємо медикаментозну терапію аналогами соматостатину до операції, щоб зменшити хірургічний ризик від тяжкої супутньої патології (2|⊕○○○).

Хірургічна циторедукція¹

4.5. У пацієнта з утворенням, розташованим близько до турецького сідла, з неможливістю провести загальну хірургічну резекцію ми пропонуємо хірургічну циторедукцію, щоби поліпшити подальшу відповідь на медикаментозну терапію (2|⊕⊕○○).

Післяопераційне тестування

4.6. Після хірургічного лікування ми пропонуємо вимірювати рівень ІФР-1 і проводити випадкове вимірювання рівня СТГ на 12-му тижні або пізніше (2|⊕⊕⊕○). Ми також пропонуємо вимірювати рівень СТГ після навантаження глюкозою в пацієнта із СТГ, що перевищує 1 мкг/л (2|⊕⊕⊕○).

4.7. Ми рекомендуємо проводити візуалізаційні дослідження принаймні через 12 тижнів після операції, щоби продивитися залишки пухлини і прилеглі структури (1|⊕⊕⊕○). Ми пропонуємо МРТ як візуалізаційний метод вибору з подальшим КТ, коли МРТ протипоказана або недоступна (2|⊕⊕○○).

¹ Циторедукція (або дебалкінг) — операція, що полягає у зменшенні загального об'єму пухлинної тканини (прим. перекладача).

5.0. МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ

5.1. Ми рекомендуємо медикаментозну терапію в пацієнта з персистентною хворобою після операції (1|⊕⊕⊕⊕).

5.2. У хворого із суттєвими виявами хвороби (тобто від помірних до тяжких ознак і симптомів надлишку СТГ і без місцевого мас-ефекту) ми пропонуємо використовувати або аналог соматостатину, або пегвісомант як вихідну ад'ювантну медикаментозну терапію (2|⊕⊕⊕⊕).

5.3. У хворого з лише помірним підвищенням у сироватці ІФР-1 і легкими ознаками та симптомами надлишку СТГ ми пропонуємо спробувати агоніст дофаміну, як правило, каберголін, як вихідну ад'ювантну медикаментозну терапію (2|⊕⊕⊕⊕).

5.4. Ми не пропонуємо рутинне УЗД черевної порожнини, щоб відстежувати жовчнокам'яну хворобу в пацієнта, який отримує аналог соматостатину (2|⊕⊕⊕⊕). УЗД має бути виконане, якщо пацієнт має ознаки та симптоми жовчнокам'яної хвороби (2|⊕⊕⊕⊕).

5.5. Ми пропонуємо серійні зображення за допомогою сканування МРТ, щоб оцінити розмір пухлини в пацієнта, який отримує пегвісомант (2|⊕⊕⊕⊕).

5.6. Ми пропонуємо моніторинг функції печінки щомісяця протягом перших 6 міс, а потім кожних 6 міс у пацієнта, який отримує пегвісомант, із припиненням прийому пегвісоманта, якщо трансамінази підвищуються більше ніж у три рази (2|⊕⊕⊕⊕).

5.7. Ми пропонуємо додавати пегвісомант або каберголін пацієнту з неадекватною відповіддю на аналог соматостатину (2|⊕⊕⊕⊕).

5.8. Ми пропонуємо використовувати аналог соматостатину як первинну терапію в пацієнта, який не може бути вилікуваний хірургічним шляхом, має велику інвазію в кавернозний синус, не має здавлювання зорового перехреста або поганий кандидат для хірургічного лікування (2|⊕⊕⊕⊕).

6.0. ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ (ПТ)/СТЕРЕОТАКСИЧНА РАДІОТЕРАПІЯ (СРТ)

6.1. Ми пропонуємо використовувати ПТ, якщо встановлено залишкову масу пухлини після операції і якщо медикаментозна терапія недоступна, невдала або не сприймається (2|⊕⊕⊕⊕).

6.2. Ми пропонуємо в пацієнтів з акромегалією використовувати СРТ, а не звичайну ПТ, якщо метод не недоступний, існує значна залишкова пухлина або пухлина розташована дуже близько до зорових нервів, що вимагає використання експозиції понад 8 Гр (2|⊕⊕⊕⊕).

6.3. Для контролю ефективності ПТ ми рекомендуємо щорічно оцінювати СТГ/ІФР-1 після відміни прийому ліків (1|⊕⊕⊕⊕).

6.4. Ми рекомендуємо щорічне гормональне обстеження пацієнтів після радіотерапії на гіпопі-

туїтаризм та інші віддалені радіаційні ефекти (1|⊕⊕⊕⊕).

7.0. ОСОБЛИВІ ОБСТАВИНИ

Гігантизм

7.1. У хворих з рідкісними виявами гігантизму ми рекомендуємо стандартні підходи до нормалізації гіперсекреції СТГ і ІФР-1, як описано в інших пунктах цих клінічних настанов (1|⊕⊕⊕⊕).

Вагітність

7.2. Ми пропонуємо припинити прийом препаратів аналога соматостатину тривалої дії і пегвісоманту приблизно за 2 міс до спроби зачати з використанням за необхідності октреотиду короткої дії до зачаття (2|⊕⊕⊕⊕).

7.3. Під час вагітності ми рекомендуємо утримуватися від медикаментозної терапії акромегалії і вдаватися до неї лише для контролю над пухлиною і головним болем (1|⊕⊕⊕⊕).

7.4. Під час вагітності ми пропонуємо проводити серійні дослідження полів зору в пацієнтів з макроаденомами (2|⊕⊕⊕⊕).

7.5. Ми не пропонуємо моніторинг рівнів СТГ та/або ІФР-1 під час вагітності (2|⊕⊕⊕⊕).

МЕТОДИЧНІ РОЗРОБКИ НАУКОВО ОБҐРУНТОВАНИХ КЛІНІЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Підкомітет з розробки Клінічних настанов (Clinical Guidelines Subcommittee, CGS) Ендокринологічного товариства вважає діагностику й лікування акромегалії одним з пріоритетних напрямів, що потребує практичних керівних правил, і призначив цільову робочу групу для опрацювання науково обґрунтованих рекомендацій. Цільова робоча група використовувала підхід, рекомендований Робочою групою з розробки, оцінки та експертизи ступеня обґрунтованості клінічних рекомендацій (GRADE), міжнародної групи, яка має досвід у розробці та впровадженні науково обґрунтованих рекомендацій [5]. Детальний опис схеми розробки опубліковано в іншому документі [83]. Цільова робоча група використовувала докази на основі наявних досліджень, щоб розробити деякі рекомендації. Цільова робоча група також застосовувала погоджену термінологію та графічні описи як для переконливості рекомендацій, так і для якості доказової бази. Відповідно до ступеня переконливості рекомендацій переконливі рекомендації містять фразу «ми рекомендуємо» та цифру 1, а непереконливі рекомендації містять фразу «ми пропонуємо» та цифру 2. Кола з перехрестям всередині вказують на якість доказової бази, наприклад, ⊕○○○ означає дуже низьку якість доказової бази, ⊕⊕○○ — низьку якість, ⊕⊕⊕○ — середню якість і ⊕⊕⊕⊕ — високу

якість доказової бази. Цільова робоча група вважає, що люди, які отримують допомогу відповідно до переконливих рекомендацій, отримають у середньому більше користі, ніж шкоди. Непереконливі рекомендації потребують ретельнішого вивчення обставин хвороби, показників та вподобань пацієнта, щоб визначити найкращий курс лікування. До кожної рекомендації додається опис доказової бази та показники, які члени групи враховують для надання рекомендацій; у деяких випадках наведено зауваження – розділ, в якому експерти надають технічні пропозиції для тестування умови, дозування й моніторингу. Ці технічні коментарі відображають найкращі доступні докази стосовно лікування типового пацієнта. Часто доказ походить від безсистемних спостережень учасників дискусії і їх досвіду та вподобання, тому ці зауваження слід розглядати як пораду.

Ендокринне товариство постійно суворо контролює можливість конфлікту інтересів у розробці настанов клінічної практики. Усі члени цільової робочої групи повинні декларувати будь-які потенційні конфлікти інтересів, які розглядаються, перш ніж вони будуть затверджені до складу цієї групи, і періодично – під час розробки настанови. Форми конфлікту інтересів були перевірені CGS, перш ніж рада Товариства затвердила членів цільової робочої групи й надала їм повноваження брати участь у розробці настанов. Серед учасників розробки настанови має бути більшість осіб без конфлікту інтересів у досліджуваному питанні. Учасники з конфліктом інтересів можуть брати участь у розробці настанови керівництва, але вони повинні розкрити всі конфлікти. CGS і цільова робоча група розглянули всі розкриття для цієї настанови керівництва й ухвалили або відкоригували всі виявлені конфлікти інтересів.

Конфлікти інтересів визначаються винагородою в будь-якій кількості від комерційного інтересу(ів) у вигляді грантів; підтримки досліджень; консультаційних послуг; зарплати; частки участі (наприклад, акції, премії на акції або частка участі, за винятком диверсифікованих пайових інвестиційних фондів); гонорари або інші платежі за участь у бюро доповідачів, консультативних радах чи радах директорів або інші фінансові вигоди. Заповнені форми доступні в офісі Ендокринологічного товариства.

Фінансування розробки цього керівництва отримане винятково від Ендокринологічного товариства, і, отже, цільова робоча група не отримала фінансування або винагороди від комерційних чи інших осіб.

Акромегалія – це хронічне захворювання, зумовлене підвищеною секрецією СТГ. СТГ циркулює і стимулює продукування ІФР-1 у печінці й системних тканинах; своєю чергою ІФР-1 значною мірою опосередковує соматичні й метаболічні ефекти СТГ. Гіперсекреція СТГ призводить до надлишкової продукції ІФР-1, що зумовлює фор-

мування мультисистемної хвороби з виявами надмірного збільшення органів і низки супутніх захворювань, передчасної смертності й інвалідизації. Багатопрофільний підхід має вирішальне значення для лікування акромегалії [58, 75].

Патофізіологія

Понад 95 % пацієнтів з акромегалією мають приховану аденому гіпофіза, що секретує СТГ, формується із соматотрофних клітин і призводить до гіперсекреції СТГ та ІФР-1 [57]. СТГ синтезується і зберігається в соматотрофних клітинах у відповідь на індукційні сигнали, зокрема гіпоталамічного СТГ-релізинг гормона (СТРГ). Продукція СТГ пригнічується сигналом соматостатину в основному через 2-й підтип рецепторів соматостатину (SST) [10]. Периферичні сигнали, зокрема ІФР-1, стероїди й паракринні фактори росту, також регулюють продукцію СТГ [38]. Аденоми, що секретують СТГ, зазвичай містять щільно або розріджено зернисті пухлини соматотрофних клітин. Мізерно гранульовані соматотрофні пухлини зазвичай притаманні молодшим пацієнтам і агресивніші, тимчасом як щільно гранульовані пухлини менші за розміром і біохімічно активніші [51, 60]. Рідше трапляються пухлини, до яких належать змішані пухлини й аденоми мамосоматотрофних клітин, що секретують одночасно СТГ і пролактин.

Менше ніж у 5 % випадків надлишок секреції СТРГ з пухлини гіпоталамуса або нейроендокринної пухлини (зазвичай походять з легень або підшлункової залози) може призвести до гіперплазії соматотрофів і акромегалії [88]. Рідше ектопічне продукування СТГ пухлиною черевної порожнини або гемопоетичною пухлиною може призвести до акромегалії [63]. Кілька чинників – генетичних і контролю клітинного циклу – лежать в основі патогенезу цих доброякісних моноклональних аденом соматотрофних клітин [59]. До спадкових станів належить множинна ендокринна неоплазія 1-го типу, комплекс Карні і синдром МакКьюна – Олбрайта. При сімейних формах акромегалії з більш агресивним характером пухлин описані мутації зародкових ліній білка, що взаємодіє з арилуглеводним рецептором [89].

1.0. ДІАГНОСТИКА

1.1. Ми рекомендуємо вимірювати рівень ІФР-1 у хворих із типовими клінічними виявами акромегалії, особливо з акральними й лицьовими ознаками (1|⊕⊕⊕○).

1.2. Ми пропонуємо вимірювати рівень ІФР-1 у пацієнтів без типових виявів акромегалії, але в кого є кілька із цих асоційованих станів: синдром апное сну, цукровий діабет 2 типу, виснажливий артрит, кистьовий тунельний синдром, гіпергідроз і гіпертензія (2|⊕⊕○○).

Доказова база

Біохімічний скринінг рекомендується для всіх пацієнтів із клінічними ознаками акромегалії [37, 50, 61]. Вимірювання рівня ІФР-1 рекомендується як початковий скринінг на акромегалію, оскільки він слугує ознакою інтегрованої секреції СТГ [31]. Рівень ІФР-1 демонструє логарифмічну лінійну залежність від рівня СТГ [8]. Період напівжиття ІФР-1, що циркулює, становить близько 15 годин, і його рівень у сироватці крові порівняно стабільний [53], але наявність ІФР-1-зв'язувальних білків значно подовжує період напівжиття ІФР-1. Нормальний рівень ІФР-1 достовірно заперечує діагноз акромегалії. Хибно позитивна діагностика акромегалії може бути під час вагітності та на пізній стадії підліткового віку.

Важливо зазначити, що хибно підвищені, нормальні або низькі значення ІФР-1 можуть траплятися в разі печінкової і ниркової недостатності, гіпотиреозу, недостатності харчування, тяжкої інфекції та погано контрольованого цукрового діабету [17, 19, 92]. Пероральні естрогени можуть зробити печінку менш чутливою до СТГ, що призводить до зниження рівня ІФР-1. Підвищений рівень ІФР-1 з нормальними значеннями СТГ потрібно інтерпретувати з урахуванням клінічних даних, тому що це може відображати більш ранню хворобу [27].

Оскільки понад половину всіх випадків первинної діагностики виконали лікарі первинної ланки, терапевти, гінекологи, клінічне розуміння супутніх захворювань акромегалії — це ключ до її ранньої діагностики. Акромегалія пов'язана з кількома супутніми захворюваннями, зокрема цукровим діабетом 2 типу, тунельним карпальним синдромом, виснажливим артритом, гіпертонією та апное сну. Відповідне тестування можна проводити, коли наявні кілька таких станів [58]. Проте немає жодних переконливих доказів, які би підтверджували значення біохімічного скринінгу (вимірювання в сироватці рівня ІФР-1) у великих популяціях пацієнтів із цими частими супутніми захворюваннями [11].

Зауваження

Рівень ІФР-1 знижується з віком після підліткового періоду. Таким чином, усі рівні слід оцінювати відповідно до нормальних вікових значень для конкретних використовуваних тестів. Існує значна варіативність між пробами для вимірювання ІФР-1, яку необхідно брати до уваги [12, 36]. Справді, діагноз акромегалії було некоректно заперечено в 30 % випадках одиничних аналізів на ІФР-1 у 23 різних лабораторіях [70]. Для клініциста важливо знати, який конкретний аналіз використовується.

1.3. Ми рекомендуємо вимірювати ІФР-1 у сироватці, щоб заперечити акромегалію в пацієнта з пухлиною гіпофіза (1|⊕⊕⊕○).

Доказова база

Інсиденталомі гіпофіза можуть продукувати будь-який спектр гормонів передньої частки гіпо-

фіза, і гіперсекреція СТГ може не бути клінічно очевидною [9]. Деякі пацієнти мають кілька симптомів, і мінімальні клінічні ознаки хвороби ще можуть указувати на пухлину гіпофіза з підвищеним рівнем СТГ і ІФР-1 [78].

1.4. Ми рекомендуємо для діагностики акромегалії не спиратися на визначення випадкових рівнів СТГ (1|⊕⊕⊕○).

1.5. У пацієнтів з підвищеним або сумнівним рівнем ІФР-1 у сироватці ми рекомендуємо підтверджувати діагноз шляхом визначення відсутності пригнічення СТГ до рівня < 1 мкг/л після задокументованої гіперглікемії під час перорального навантаження глюкозою (1|⊕⊕⊕○).

Доказова база

Незважаючи на використання міжнародних референтних визначень для СТГ [7, 49], комерційно доступні імунологічні тести дають гетерогенні значення, а результати однієї лабораторії не можуть бути зіставлені з результатами іншої [3, 56].

Хоча підвищений рівень СТГ під час його випадкових досліджень наводить на думку про акромегалію, одиночні випадкові вимірювання СТГ зазвичай не рекомендуються через властиву епізодичну секрецію СТГ з нормального й аденоматозного гіпофіза [23]. Найнижчий рівень СТГ в сироватці < 1 мкг/л протягом 2-х годин після перорального прийому 75 г глюкози зазвичай заперечує діагноз [37, 62]. Помірна гіперсекреція СТГ з випадковими рівнями СТГ < 1 мкг/л може бути пов'язана з помірно підвищеним рівнем ІФР-1 у сироватці [27]. Збільшення віку, жіноча стать, ожиріння та підвищений індекс маси тіла можуть бути асоційовані з ненормальним постглюкозним пригніченням СТГ, тому існує необхідність у визначенні норми для цих змінних [3, 18].

Зауваження

Для встановлення діагнозу розглядали найнижчий рівень СТГ в сироватці — < 0,4 мкг/л після перорального навантаження глюкозою [35]. Однак, незважаючи на покращення чутливості поточних аналізів СТГ [20, 37, 80], багато аналізів не мають достатньої точності при рівнях СТГ < 1 мкг/л, тому ми припустили, що рівень СТГ < 1 мкг/л після навантаження глюкозою достатній для заперечення діагнозу. Важливо вимірювати рівень глюкози до і після перорального навантаження глюкозою, щоб перевірити, чи досягнуто гіперглікемії.

Вимірювання рівня СТГ в сироватці також може потягти за собою проблеми, зокрема внаслідок відсутності єдиного стандартизованого аналізу, погані відтворюваності між лабораторіями та аналізами, неточних стандартів, а також через відсутність надійних нормальних контрольних значень з використанням чутливих імунометричних аналізів [20]. За даними більшості досліджень, рівень базального СТГ корелює з кривими денних багаторазових проб і найнижчим рівнем СТГ після

навантаження глюкозою [45, 48, 79]. Проте ці процедури громіздкі й займають багато часу.

1.6. Після біохімічного діагностування акромегалії ми рекомендуємо провести дослідження для візуалізації вигляду й розміру пухлини, а також розташування щодо турецького сідла (1|⊕⊕⊕⊕). Ми пропонуємо магнітно-резонансну томографію (МРТ) як метод вибору для візуалізації, і лише потім — комп'ютерну томографію (КТ), коли МРТ протипоказана або недоступна (2|⊕⊕○○).

Доказова база

МРТ гіпофіза рекомендується для вивчення розміру пухлини, її розташування й інвазивності [32]. Макроаденоми виявлені майже в 77 % пацієнтів [64]. Рекомендується виконувати МРТ із двоміліметровими зрізами для діагностування малих мікроаденом. Було показано, що аденоми, які секретують СТГ, з гіпоінтенсивним Т2-зв'язаним МРТ сигналом [41] демонстрували підвищену чутливість до аналогів соматостатину [72]. КТ є резервом для пацієнтів з протипоказаннями до МРТ.

Зауваження

Рідко трапляється, що пацієнт із біохімічно підтвердженою акромегалією з нормальним гіпофізом на МРТ може бути діагностичною та лікувальною проблемою. Незважаючи на те, що пухлина може бути мікроскопічною і недостатньо помітною на звичайній МРТ [24], подальше тестування передбачає вимірювання сироваткового СТГ, а також візуалізацію (наприклад, сцинтиграфію з рецепторами соматостатину (приміром, октреосканом) і візуалізації грудної та черевної порожнини), щоб визначити ектопічну хворобу [16].

1.7. Ми пропонуємо визначати поля зору, коли результати візуалізаційного дослідження свідчать, що пухлина розташована близько до зорового перехресту (2|⊕⊕⊕○).

Доказова база

Порушення зору внаслідок компресії зорового нерва пухлиною диктує вибір і швидкість лікування. Визначення полів зору рекомендується для контролю за ураженням, що межує із зоровим перехрестом. Рідше проникнення пухлини в кавернозний синус може спричинити інші дисфункції черепних нервів, що призводить до диплопії, нечіткого зору й сенсорних змін [46].

2.0. ВИЯВИ Й КЕРУВАННЯ СУПУТНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ТА РИЗИКОМ СМЕРТНОСТІ

2.1. Ми пропонуємо обстежувати всіх пацієнтів з акромегалією на предмет наявності асоційованих супутніх захворювань, зокрема гіпертонії, цукрового діабету, серцево-судинних захворювань, остеопориту й апное сну (2|⊕⊕○○).

2.2. Ми також рекомендуємо проводити тривалий моніторинг таких супутніх захворювань і ретельно їх контролювати (некласифікована рекомендація).

2.3. Ми пропонуємо проводити скринінгову діагностику неоплазії товстої кишки за допомогою колоноскопії (2|⊕⊕○○).

2.4. Ми пропонуємо проводити УЗД щитоподібної залози, якщо в ній пальпуються вузлові утворення (2|⊕⊕○○).

Доказова база

Захворюваність і смертність від акромегалії — наслідок стиснення пухлини, надлишку СТГ/ІФР-1 і вторинних ефектів, пов'язаних із лікуванням [22, 62]. Смертність при акромегалії приблизно вдвічі вища у зв'язку з наявністю діабету, гіпертонії, серцево-судинних, цереброваскулярних, респіраторних і деяких пов'язаних із малізізацією станів [26, 42, 80, 82]. У деяких дослідженнях повідомляється про збільшення смертності в пацієнтів, які зазнали РТ, також смертності може сприяти наявність супутніх захворювань, зокрема цукрового діабету й гіпертонії [42, 80].

Поширеність АГ, інсулінорезистентності, дисліпідемії, гіпертрофічної кардіоміопатії та ендотеліальної дисфункції збільшується; однак поширеність ішемічної хвороби серця за акромегалії не уточнена [66]. Гіперсекреція СТГ підвищує резистентність до інсуліну, спричиняючи порушення толерантності до глюкози й цукровий діабет у 15–38 % пацієнтів [4, 34, 64, 73]. Гіпертензія трапляється в 33–46 % випадків із переважанням підвищеного діастолічного артеріального тиску, і її поширеність збільшується з віком [4, 64, 73, 90]. Характеристики ліпідів за акромегалії охоплюють підвищення рівня тригліцеридів і ліпопротеїнів (а) і надлишок невеликих, щільних ліпопротеїнів низької щільності [22, 86]. Частою є хвороба клапанів серця, особливо аортального або мітрального клапана, аритмії, а також розлади провідності. Контроль надлишку СТГ/ІФР-1 на ранніх стадіях захворювання, найімовірніше, поліпшує перебіг кардіоміопатії, але навряд чи призводить до зворотного розвитку гіпертонії або вальвулопатії [22]. Роль дослідження ехокардіографії до лікування не було визначено, однак, зважаючи на наведені клінічні дані, ретельна оцінка стану серця, надто у хворих у періопераційний період, може бути показана. Оскільки серцево-судинні та цереброваскулярні події стають основною причиною смерті за акромегалії, чинники ризику мають бути оптимізовані завдяки активному лікуванню гіпертонії, цукрового діабету, гіперліпідемії і серцевої недостатності, відмові від куріння, а також дієти й поведінкової модифікації та фізичних вправ.

Синдром апное сну частий при активній акромегалії з переважанням приблизно 69 %; ця обструкція відбувається в першу чергу внаслідок потовщення м'яких тканин і набряку язика, глот-

ки та верхніх дихальних шляхів, рідше — унаслідок центрального механізму апное сну [6]. Хоча зниження рівня СТГ/ІФР-1 покращує тяжкість апное сну, до 40 % осіб з контрольованою акромегалією мають постійне апное сну, і може бути необхідно почати або титрувати лікування позитивним тиском у дихальних шляхах [6, 25, 76].

Вплив акромегалії на ризик неоплазії і смертності суперечливий [54, 74]. Метааналіз досліджень показав, що ризик поліпів товстої кишки збільшується при акромегалії [77], хоча реальний ризик цього стану невідомий. Скринінгове обстеження прямої кишки при акромегалії може бути складним завданням через надмірно звивистий кишечник і наявність уражень проксимальних відділів прямої кишки. Час початкової колоноскопії спірний; запропоновано колоноскопію для діагностики, оскільки було показано, що до 19,3 % пацієнтів з акромегалією віком до 40 років порівняно з 4,4 % у контрольній групі мали рак товстої кишки [87]. Після лікування рекомендується повторювати колоноскопію кожних 5 років у хворих, в яких виявлено поліп або постійно підвищений рівень ІФР-1, і кожних 10 років — у хворих без поліпа і з нормальним рівнем ІФР-1 [29].

Акромегалія асоціюється зі збільшенням об'єму щитоподібної залози і вузлами в ній. Тривалість захворювання корелює з кількістю вузлів, виявлених під час пальпації [28]. За даними багатоцентрових досліджень, у 54 % пацієнтів були вузли щитоподібної залози (близько 25 % токсичних вузлів), у 18–20 % — дифузний зоб і в 1,2–7,2 % — рак щитоподібної залози (папілярні карциноми щитоподібної залози > 1 см) [30, 40, 44, 55, 67]. Рак щитоподібної залози — один із найчастіших раків, що виявляють за акромегалії [40]. Крім того, недавній метааналіз показав подальшу високу частоту вузлів щитоподібної залози і раку щитоподібної залози за акромегалії [93]. Ці дослідження вказують на необхідність нагляду за патологією щитоподібної залози в таких хворих. При акромегалії поширеність раку молочної залози і раку передміхурової залози не вища, хоча смертність від раку може бути збільшена [54, 67].

Головний біль описаний у близько 55 % суб'єктів і, ймовірно, відображає зростання пухлини з розтягуванням твердої мозкової оболонки, інвазію в кавернозний синус із подразненням трійчастого нерва або власне гіперсекрецію СТГ [30]. Надмірне потовиділення і себорея трапляються приблизно у 80 % пацієнтів [44]. Утома і слабкість також належать до загальних симптомів.

М'язово-скелетні зміни й артропатії часті й зумовлені гіпертрофією хряща, млявістю сухожилів і розвитком остеофітів із подальшою деструкцією суглобів. Під час тривалого спостереження скарги з боку суглобів зберігалися в 77 % хворих з

біохімічною ремісією і негативно впливали на якість життя [14]. Раннє втручання з контролем СТГ/ІФР-1 найкраще сприяє поліпшенню при прогресуванні захворювання суглобів, а на пізній стадії захворювання вимагає фізичної терапії, знеболення й заміни суглоба.

Акромегалія може бути асоційована з підвищеним ризиком компресійних переломів хребта, незважаючи на нормальну щільність кісткової тканини, і ризик переломів може бути прискорений завдяки гіпогонадізму [91]. Важлива замісна терапія статевими гормонами, адже гіпогонадізм сприяє втраті мінеральної щільності кісткової тканини [15, 52]. Розростання верхньої і нижньої щелепи може призвести до больового прикусу, що вимагає щелепно-лицевої реконструкції. Важливо втриматися від такої реконструкції доти, доки рівень СТГ/ІФР-1 у плазмі не буде стабільним, бо надмірно швидкі темпи зростання можуть зберігатися в неконтрольованому стані. Часто наявні периферичні невропатії із сенсорними порушеннями в руках і ногах, у 20–64 % випадків — із карпальним тунельним синдромом [84, 85].

У деяких пацієнтів спостерігаються психологічні проблеми, зокрема зміни особистості внаслідок зниження самооцінки, спотворене тіло, порушення в міжособистісних стосунках, соціальна ізоляція, а також тривога й депресія [33, 68].

2.5. Ми рекомендуємо проводити діагностику гіпопітуїтаризму й замісну гормональну терапію (1⊕⊕⊕○).

Доказова база

Гіпопітуїтаризм може виникати внаслідок стиснення пухлиною або в результаті хірургічного лікування чи променевої терапії [47, 65]. Рекомендується адекватна замісна терапія центральної (вторинної) недостатності надниркових залоз, статевих залоз, щитоподібної залози. Гіперпролактинемія у разі одночасної секреції пухлиною [2, 55] або ефект ніжки гіпофіза² можуть сприяти гіпогонадізму при акромегалії [39].

3.0. ЦІЛІ КЕРУВАННЯ

Ендокринологічне товариство замовило два систематичних огляди й метааналізи. У першому, який охопив 35 непорівнюваних досліджень, порівнювали хірургічне і медикаментозне лікування хворих з акромегалією, котрі раніше не отримували лікування [1]. Як з'ясувалося, порівняно з медикаментозним лікуванням хірургічне мало більшу частоту ремісії (0,66; 95 % довірчий інтервал (ДІ), 0,60, 0,73; 0,45 проти 95 % ДІ, 0,32, 0,63). Якість цих даних була низькою, враховуючи непорівнюваний характер досліджень, гетерогенність і неакуратність.

² Ефект ніжки гіпофіза (stalk effect) — її компресія супраселлярною пухлиною може призвести до гіперпролактинемії (прим. перекладача).

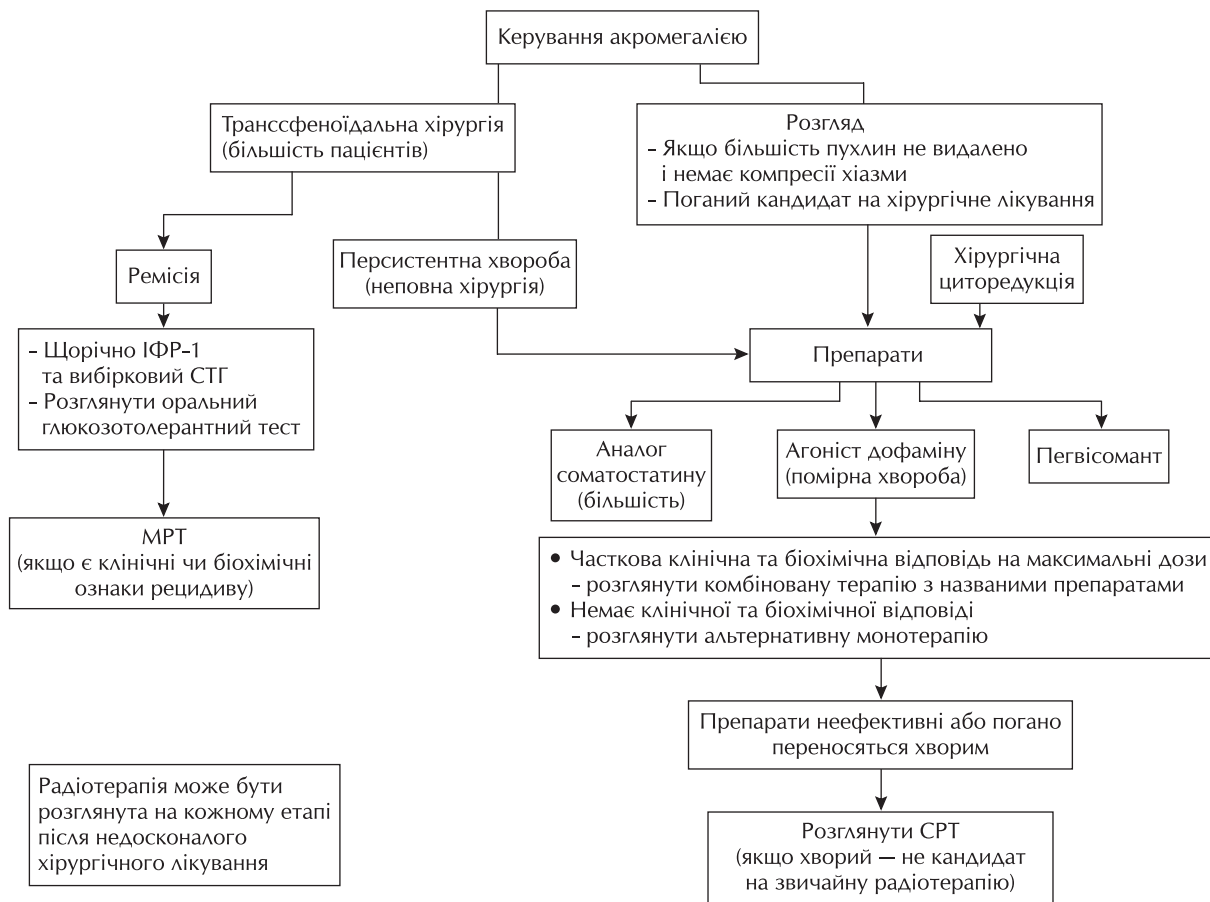


Рисунок. Підходи до лікування пацієнта з акромегалією (стосуються ведення пацієнта з аденомою гіпофіза)

Другий огляд охопив 31 непорівнюване дослідження. На противагу звичайній, фракціонованій променевої терапії, СРТ була пов'язана з тенденцією до вищої швидкості ремісії (0,53; 95 % ДІ 0,41, 0,65) і низькими темпами ускладнень (пангіпопітуїтаризм, гіпотиреоз і гіпокортицизм) [1]. Якість цих даних була низькою, враховуючи непорівнюваний характер досліджень, гетерогенність і неакуратність.

На підставі синтезу резюме цих фактичних даних і власного огляду окремих досліджень цільова група розробила комплексний міждисциплінарний терапевтичний алгоритм, щоб допомогти практичним лікарям у догляді за пацієнтами з акромегалією (рисунок).

3.1. Ми пропонуємо біохімічною цільовою метою вважати досягнення вікової норми вмісту в сироватці ІФР-1, що означає адекватний контроль акромегалії (2|⊕⊕⊕⊕).

3.2. Ми пропонуємо як терапевтичну мету використовувати випадковий показник СТГ < 1,0 мкг/л, що співвідноситься з адекватним контролем акромегалії (2|⊕⊕⊕⊕).

3.3. Ми пропонуємо протягом лікування зберігати той самий аналіз СТГ і ІФР-1 в одного й того ж хворого (2|⊕⊕⊕⊕).

Доказова база

Через варіативну природу розладів необхідна індивідуалізована стратегія лікування. Мета лікування полягає в нормалізації біохімічних показників, зменшенні ризику смертності, ослабленні симптомів, контролі за масою пухлини й підтриманні функції гіпофіза.

Важливий нюанс, який потребує розгляду, — це відсутність консенсусу щодо цільових рівнів СТГ і ІФР-1, які корелюють із запобіганням супутнім захворюванням або скороченням ризику смертності. Рівень ІФР-1 краще корелює із супутніми захворюваннями, ніж супресований глюкозою рівень СТГ [21, 71]. Рівень ІФР-1 може бути більш прогностичним, ніж найнижчий рівень СТГ, для прогнозування чутливості до інсуліну і клінічної оцінки симптомів після хірургічного лікування [21]. Цільовий рівень СТГ < 1 мкг/л і нормалізований ІФР-1 — обидва корелюють зі зниженням ризику смертності [13, 43, 81]. Враховуючи варіативність між аналізами СТГ і ІФР-1, важливо дотримувати використання одного й того ж тесту для одного й того ж пацієнта, якщо це можливо, на всіх стадіях контролю за лікуванням [3, 56, 69].

Підготувала Н.Б. Зелінська

ЛІТЕРАТУРА

1. Abu Dabrh A.M., Asi N., Farah W. et al. Surgical interventions and medical treatments in treatment-naïve patients with acromegaly: systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2014. — 99. — P. 4003–4014.
2. Al-Shraim M., Asa S.L. The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: what is new? // *Acta Neuropathol.* — 2006. — 111. — P. 1–7.
3. Arafat A.M., Möhlig M., Weickert M.O. et al. Growth hormone response during oral glucose tolerance test: the impact of assay method on the estimation of reference values in patients with acromegaly and in healthy controls, and the role of gender, age, and body mass index // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93. — P. 1254–1262.
4. Arosio M., Reimondo G., Malchiodi E. et al. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey // *Eur. J. Endocrinol.* — 2012. — 167. — P. 189–198.
5. Atkins D., Best D., Briss P.A. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations // *BMJ.* — 2004. — 328. — P. 1490–1494.
6. Attal P., Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95. — P. 483–495.
7. Bangham D.R., Gaines Das R.E., Schulster D. The international standard for human growth hormone for bioassay: calibration and characterization by international collaborative study // *Mol. Cell Endocrinol.* — 1985. — 42. — P. 269–282.
8. Barkan A.L., Beitins I.Z., Kelch R.P. Plasma insulin-like growth factor-I/somatomedin-C in acromegaly: correlation with the degree of growth hormone hypersecretion // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1988. — 67. — P. 69–73.
9. Barkan A.L., Stred S.E., Reno K. et al. Increased growth hormone pulse frequency in acromegaly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1989. — 69. — P. 1225–1233.
10. Ben-Shlomo A., Pichurin O., Khalafi R. et al. Constitutive somatostatin receptor subtype 2 activity attenuates GH synthesis // *Endocrinology.* — 2013. — 154. — P. 2399–2409.
11. Ben-Shlomo A., Sheppard M.C., Stephens J.M. et al. Clinical, quality of life, and economic value of acromegaly disease control // *Pituitary.* — 2011. — 14. — P. 284–294.
12. Bidlingmaier M., Friedrich N., Emeny R.T. et al. Reference intervals for insulin-like growth factor-1 (IGF-1) from birth to senescence: results from a multicenter study using a new automated chemiluminescence IGF-1 immunoassay conforming to recent international recommendations // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2014. — 99. — P. 1712–1721.
13. Biermasz N.R., Dekker F.W., Pereira A.M. et al. Determinants of survival in treated acromegaly in a single center: predictive value of serial insulin-like growth factor I measurements // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — 89. — P. 2789–2796.
14. Biermasz N.R., Pereira A.M., Smit J.W. et al. Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — 90. — P. 2731–2739.
15. Bolanowski M., Daroszewski J., Medra M., Zadrozna-Sliwka B. Bone mineral density and turnover in patients with acromegaly in relation to sex, disease activity, and gonadal function // *J. Bone Miner Metab.* — 2006. — 24. — P. 72–78.
16. Borson-Chazot F., Garby L., Raverot G. et al. Acromegaly induced by ectopic secretion of GHRH: a review 30 years after GHRH discovery // *Ann. Endocrinol. (Paris).* — 2012. — 73. — P. 497–502.
17. Caregato L., Favaro A., Santonastaso P. et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), a nutritional marker in patients with eating disorders // *Clin. Nutr.* — 2001. — 20. — P. 251–257.
18. Carmichael J.D., Bonert V.S., Mirocha J.M., Melmed S. The utility of oral glucose tolerance testing for diagnosis and assessment of treatment outcomes in 166 patients with acromegaly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94. — P. 523–527.
19. Clayton K.L., Holly J.M., Carlsson L.M. et al. Loss of the normal relationships between growth hormone, growth hormone-binding protein and insulin-like growth factor-I in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 1994. — 41. — P. 517–524.
20. Clemmons D.R. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays // *Clin. Chem.* — 2011. — 57. — P. 555–559.
21. Clemmons D.R., Van Wyk J.J., Ridgway E.C. et al. Evaluation of acromegaly by radioimmunoassay of somatomedin-C // *N. Engl. J. Med.* — 1979. — 301. — P. 1138–1142.
22. Colao A., Ferone D., Marzullo P., Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management // *Endocr. Rev.* — 2004. — 25. — P. 102–152.
23. Costa A.C., Rossi A., Martinelli C.E. Jr, et al. Assessment of disease activity in treated acromegalic patients using a sensitive GH assay: should we achieve strict normal GH levels for a biochemical cure? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — 87. — P. 3142–3147.
24. Daud S., Hamrahian A.H., Weil R.J. et al. Acromegaly with negative pituitary MRI and no evidence of ectopic source: the role of transphenoidal pituitary exploration? // *Pituitary.* — 2011. — 14. — P. 414–417.
25. Davi' M.V., Dalle Carbonare L., Giustina A. et al. Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease // *Eur. J. Endocrinol.* — 2008. — 159. — P. 533–540.
26. Dekkers O.M., Biermasz N.R., Pereira A.M. et al. Mortality in acromegaly: a metaanalysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93. — P. 61–67.
27. Dimaraki E.V., Jaffe C.A., DeMott-Friberg R. et al. Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — 87. — P. 3537–3542.
28. Dogan S., Atmaca A., Dagdelen S. et al. Evaluation of thyroid diseases and differentiated thyroid cancer in acromegalic patients // *Endocrine.* — 2014. — 45. — P. 114–121.
29. Dworakowska D., Gueorguiev M., Kelly P. et al. Repeated colonoscopic screening of patients with acromegaly: 15-year experience identifies those at risk of new colonic neoplasia and allows for effective screening guidelines // *Eur. J. Endocrinol.* — 2010. — 163. — P. 21–28.
30. Ezzat S., Forster M.J., Berchtold P. et al. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients // *Medicine (Baltimore).* — 1994. — 73. — P. 233–240.
31. Faje A.T., Barkan A.L. Basal, but not pulsatile, growth hormone secretion determines the ambient circulating levels of insulin-like growth factor-I // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95. — P. 2486–2491.
32. Famini P., Maya M.M., Melmed S. Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: ten-year experience in 2598 patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — 96. — P. 1633–1641.
33. Fava G.A., Sonino N., Morphy M.A. Psychosomatic view of endocrine disorders // *Psychother. Psychosom.* — 1993. — 59. — P. 20–33.
34. Fieffe S., Morange I., Petrossians P. et al. Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry // *Eur. J. Endocrinol.* — 2011. — 164. — P. 877–884.
35. Freda P.U., Reyes C.M., Nuruzzaman A.T. et al. Basal and glucose-suppressed GH levels less than 1 microg/L in newly diagnosed acromegaly // *Pituitary.* — 2003. — 6. — P. 175–180.
36. Frystyk J., Freda P., Clemmons D.R. The current status of IGF-I assays—a 2009 update // *Growth Horm. IGF Res.* — 2010. — 20. — P. 8–18.
37. Giustina A., Chanson P., Bronstein M.D. et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95. — P. 3141–3148.
38. Giustina A., Veldhuis J.D. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human // *Endocr. Rev.* — 1998. — 19. — P. 717–797.
39. Grynberg M., Salenave S., Young J., Chanson P. Female gonadal function before and after treatment of acromegaly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95. — P. 4518–4525.
40. Gullu B.E., Celik O., Gazioglu N., Kadioglu P. Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly // *Pituitary.* — 2010. — 13. — P. 242–248.
41. Hagiwara A., Inoue Y., Wakasa K. et al. Comparison of growth hormone-producing and non-growth hormone-producing pituitary adenomas: imaging characteristics and pathologic correlation // *Radiology.* — 2003. — 228. — P. 533–538.
42. Holdaway I.M., Bolland M.J., Gamble G.D. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly // *Eur. J. Endocrinol.* — 2008. — 159. — P. 89–95.
43. Holdaway I.M., Rajasoorya R.C., Gamble G.D. Factors influencing mortality in acromegaly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — 89. — P. 667–674.
44. Jadresic A., Banks L.M., Child D.F. et al. The acromegaly syndrome. Relation between clinical features, growth hormone values and radiological characteristics of the pituitary tumours // *Q. J. Med.* — 1982. — 51. — P. 189–204.
45. Jayasena C.N., Wujanto C., Donaldson M. et al. Measurement of basal growth hormone (GH) is a useful test of disease activity in treated acromegalic patients // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2008. — 68. — P. 36–41.
46. Kan E., Kan E.K., Atmaca A. et al. Visual field defects in 23 acromegalic patients // *Int. Ophthalmol.* — 2013. — 33. — P. 521–525.
47. Kanis J.A., Gillingham F.J., Harris P. et al. Clinical and laboratory study of acromegaly: assessment before and one year after treatment // *Q. J. Med.* — 1974. — 43. — P. 409–431.
48. Karavitaki N., Fernandez A., Fazal-Sanderson V., Wass J.A. The value of the oral glucose tolerance test, random serum growth hormone and mean growth hormone levels in assessing the postoperative outcome of patients with acromegaly // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2009. — 71. — P. 840–845.

49. Karavitaki N., Turner H.E., Adams C.B. et al. Surgical debulking of pituitary macroadenomas causing acromegaly improves control by lanreotide // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2008. — 68. — P. 970–975.
50. Katznelson L., Atkinson J.L., Cook D.M. et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly—2011 update: executive summary // *Endocr. Pract.* — 2011. — 17. — P. 636–646.
51. Kiseljak-Vassiliades K., Shafi S., Kerr J.M. et al. Clinical implications of growth hormone-secreting tumor subtypes // *Endocrine*. — 2012. — 42. — P. 18–28.
52. Lesse G.P., Fraser W.D., Farquharson R. et al. Gonadal status is an important determinant of bone density in acromegaly // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 1998. — 48. — P. 59–65.
53. Lewitt M.S., Saunders H., Cooney G.J., Baxter R.C. Effect of human insulin-like growth factor-binding protein-1 on the half-life and action of administered insulin-like growth factor-I in rats // *J. Endocrinol.* — 1993. — 136. — P. 253–260.
54. Loeper S., Ezzat S. Acromegaly: re-thinking the cancer risk // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* — 2008. — 9. — P. 41–58.
55. Lopes M.B. Growth hormone-secreting adenomas: pathology and cell biology // *Neurosurg. Focus*. — 2010. — 29. — P. E2.
56. Markkanen H., Pekkarinen T., Välimäki M.J. et al. Effect of sex and assay method on serum concentrations of growth hormone in patients with acromegaly and in healthy controls // *Clin. Chem.* — 2006. — 52. — P. 468–473.
57. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment // *J. Clin. Invest.* — 2009. — 119. — P. 3189–3202.
58. Melmed S. Medical progress: acromegaly // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — 355. — P. 2558–2573.
59. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2011. — 7. — P. 257–266.
60. Melmed S., Braunstein G.D., Horvath E. et al. Pathophysiology of acromegaly // *Endocr. Rev.* — 1983. — 4. — P. 271–290.
61. Melmed S., Casanueva F.F., Cavagnini F. et al. Guidelines for acromegaly management // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — 87. — P. 4054–4058.
62. Melmed S., Casanueva F.F., Klibanski A. et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications // *Pituitary*. — 2013. — 16. — P. 294–302.
63. Melmed S., Ezrin C., Kovacs K. et al. Acromegaly due to secretion of growth hormone by an ectopic pancreatic islet-cell tumor // *N. Engl. J. Med.* — 1985. — 312. — P. 9–17.
64. Mestron A., Webb S.M., Astorga R. et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA) // *Eur. J. Endocrinol.* — 2004. — 151. — P. 439–446.
65. Molitch M.E. Clinical manifestations of acromegaly // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 1992. — 21. — P. 597–614.
66. Mosca S., Paolillo S., Colao A. et al. Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: an appraisal // *Int. J. Cardiol.* — 2013. — 167. — P. 1712–1718.
67. Orme S.M., McNally R.J., Cartwright R.A., Belchetz P.E. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — 83. — P. 2730–2734.
68. Pantanetti P., Sonino N., Arnaldi G., Boscaro M. Self-image and quality of life in acromegaly // *Pituitary*. — 2002. — 5. — P. 17–19.
69. Pokrajac A., Claridge A.G., Shakoor S.K., Trainer P.J. The octreotide test dose is not a reliable predictor of the subsequent response to somatostatin analogue therapy in patients with acromegaly // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — 154. — P. 267–274.
70. Pokrajac A., Wark G., Ellis A.R. et al. Variation in GH and IGF-I assays limits the applicability of international consensus criteria to local practice // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2007. — 67. — P. 65–70.
71. Puder J.J., Nilavar S., Post K.D., Freda P.U. Relationship between disease-related morbidity and biochemical markers of activity in patients with acromegaly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — 90. — P. 1972–1978.
72. Puig-Domingo M., Resmini E., Gomez-Anson B. et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of response to somatostatin analogs in acromegaly after surgical failure // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95. — P. 4973–4978.
73. Reid T.J., Post K.D., Bruce J.N. et al. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2010. — 72. — P. 203–208.
74. Renehan A.G., Brennan B.M. Acromegaly, growth hormone and cancer risk // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 22. — P. 639–657.
75. Ribeiro-Oliveira A. Jr, Barkan A. The changing face of acromegaly—advances in diagnosis and treatment // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2012. — 8. — P. 605–611.
76. Roemmler J., Gutt B., Fischer R. et al. Elevated incidence of sleep apnoea in acromegaly—correlation to disease activity // *Sleep Breath.* — 2012. — 16. — P. 1247–1253.
77. Rokkas T., Pistiolas D., Sechopoulos P. et al. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — 14. — P. 3484–3489.
78. Sakharova A.A., Dimaraki E.V., Chandler W.F., Barkan A.L. Clinically silent somatotropinomas may be biochemically active // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — 90. — P. 2117–2121.
79. Sherlock M., Aragon Alonso A., Reulen R.C. et al. Monitoring disease activity using GH and IGF-I in the follow-up of 501 patients with acromegaly // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2009. — 71. — P. 74–81.
80. Sherlock M., Ayuk J., Tomlinson J.W. et al. Mortality in patients with pituitary disease // *Endocr. Rev.* — 2010. — 31. — P. 301–342.
81. Sherlock M., Reulen R.C., Aragon-Alonso A. et al. A paradigm shift in the monitoring of patients with acromegaly: last available growth hormone may overestimate risk // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2014. — 99. — P. 478–485.
82. Sughrue M.E., Chang E.F., Gabriel R.A. et al. Excess mortality for patients with residual disease following resection of pituitary adenomas // *Pituitary*. — 2011. — 14. — P. 276–383.
83. Swiglo B.A., Murad M.H., Schünemann H.J. et al. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93. — P. 666–673.
84. Tagliafico A., Resmini E., Nizzo R. et al. The pathology of the ulnar nerve in acromegaly // *Eur. J. Endocrinol.* — 2008. — 159. — P. 369–373.
85. Tagliafico A., Resmini E., Nizzo R. et al. Ultrasound measurement of median and ulnar nerve cross-sectional area in acromegaly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93. — P. 905–909.
86. Tan K.C., Shiu S.W., Janus E.D., Lam K.S. LDL subfractions in acromegaly: relation to growth hormone and insulin-like growth factor-I // *Atherosclerosis*. — 1997. — 129. — P. 59–65.
87. Terzolo M., Reimondo G., Gasperi M. et al. Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — 90. — P. 84–90.
88. Thorner M.O., Martin W.H., Rogol A.D. et al. Rapid regression of pituitary prolactinomas during bromocriptine treatment // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1980. — 51. — P. 438–445.
89. Vierimaa O., Georgitsi M., Lehtonen R. et al. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene // *Science*. — 2006. — 312. — P. 1228–1230.
90. Vitale G., Pivonello R., Auriemma R.S. et al. Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2005. — 63. — P. 470–476.
91. Wassenaar M.J., Biermasz N.R., Hamdy N.A. et al. High prevalence of vertebral fractures despite normal bone mineral density in patients with long-term controlled acromegaly // *Eur. J. Endocrinol.* — 2011. — 164. — P. 475–483.
92. Weber M.M., Auernhammer C.J., Lee P.D. et al. Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in adult patients with severe liver disease before and after orthotopic liver transplantation // *Horm. Res.* — 2002. — 57. — P. 105–112.
93. Wolinski K., Czamywojtek A., Ruchala M. Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly—meta-analysis and systematic review // *PLoS One*. — 2014. — 9. — P. 88787.