

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

**БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

**КАФЕДРА ЭНДОКРИНОЛОГИИ**

**Л.И. Данилова Д.В. Радюк И.И. Бурко**

**АКРОМЕГАЛИЯ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО  
2018

УДК 616.71-007.152-036.1-07-08(075.9)

ББК 54.15я73

Д 18

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия  
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования  
протокол № 9 от 15.11. 2018 г.

**Авторы:**

*Л.И. Данилова*, заведующая кафедрой эндокринологии, профессор, д.м.н.

*Д.В. Радюк*, доцент кафедры эндокринологии, доцент, к.м.н.

*И.И. Бурко* доцент кафедры эндокринологии, доцент, к.м.н.

**Рецензенты:**

1-я кафедра внутренних болезней БГМУ;

зав. отделением эндокринологи 10-й ГКБ г. Минска, к.м.н. Короленко Г.Г.

**Данилова Л.И.**

Д 18

Акромегалия: клиника, диагностика, лечение: учеб.-метод. пособие /Л.И. Данилова, Д.В. Радюк, И.И. Бурко.- Минск: БелМАПО, 2018.-27с.

ISBN 978-985-584-300-0

Обобщены современные представления о клинических проявлениях и диагностических критериях акромегалии, подходах к лечению. Предназначено для врачей общей практики, врачей-эндокринологов, врачей-терапевтов, врачей-акушеров-гинекологов, врачей-педиатров.

УДК 616.71-007.152-036.1-07-08(075.9)

ББК 54.15я73

**ISBN 978-985-584-300-0**

© Данилова Л.И., [и др.], 2018

© Оформление БелМАПО, 2018

**СОДЕРЖАНИЕ**

1. Введение	4
2. Этиология	5
3. Клиника и диагностика	8
4. Лечение	16
5. Практический материал	18
6. Литература	26

## 1. ВВЕДЕНИЕ

Акромегалия (код МКБ – E22.0) является нейроэндокринным заболеванием, обусловленным хронической гиперпродукцией гормона роста, и проявляется диспропорциональным периостальным увеличением костей скелета и внутренних органов, а также нарушением различных видов обмена веществ. Высокая медико-социальная значимость акромегалии связана с прогрессирующей инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни, которая без лечения составляет в среднем 10 лет.

Частое развитие акромегалии в молодом возрасте, ее скрытое течение и, как следствие, поздняя диагностика требуют хорошего знания симптомов болезни врачами всех специальностей и внедрения эффективных методов ранней диагностики. Внедрение новых технологий диагностики, ранняя диагностика и эффективное лечение болезни с использованием современных протоколов приводят к тому, что риск смертности у пациентов с акромегалией начинает приближаться к популяционной норме.

Многообразие клинической картины акромегалии связано с поражением практически всех органов и систем при данной патологии. Учитывая этиологию данного заболевания и большое количество осложнений, требуется мультидисциплинарный подход с вовлечением врачей различных специальностей.

Последние десятилетия пополнились новыми клиническими наблюдениями и рекомендациями, выделением генетических вариантов акромегалии. Технологии лечения пополняются новыми лекарственными средствами и нейрохирургическими технологиями, редактируются клинические рекомендации, основанные на данных доказательной медицины.

Раннее применение комплекса современных диагностических и терапевтических мероприятий у пациентов с акромегалией позволяет избежать развития осложнений и значительно улучшает качество жизни пациентов.

## 2. ЭТИОЛОГИЯ

Акромегалия (код МКБ – E22.0) – это тяжелое нейроэндокринное заболевание, вызванное длительной гиперсекрецией гормона роста (СТГ) у лиц с завершившимся физиологическим ростом. Начало заболевания в детском и подростковом возрасте, при еще открытых зонах роста, может приводить к избыточному линейному росту с развитием синдрома **гигантизма**.

Распространенность акромегалии по данным литературных источников значительно варьирует (20-120 случаев на 1 миллион населения с ежегодной частотой в 4-5 новых случая на миллион). Данная вариативность в первую очередь указывает на то, что существующие во многих странах регистры не отражают истинную частоту заболеваемости, а большое количество стертых форм акромегалии не диагностировано или скрывается под видом другой патологии. Практически во всех странах, которые проводили активные программы по выявлению акромегалии, распространенность акромегалии оказалась значительно выше официальной. Обычно на подтверждение диагноза требуется от 5 до 15 лет и свой вклад в это дополнительно вносят: низкая обращаемость, увеличение распространенности с возрастом, наличие полиорганной патологии и осложнений, которые маскируют основной диагноз.

Чаще всего манифестация акромегалии отмечается между 25 и 40 годами, но наблюдается ее развитие как в возрасте старше 50 лет, так и более раннем возрасте. Заболевание поражает мужчин и женщин с практически одинаковой частотой.

Смертность среди пациентов с активной акромегалией в 10 раз превышает таковую в контрольной популяции и примерно половина нелеченных пациентов умирает в возрасте до 50 лет. По мере увеличения экспозиции организма к гиперсекреции гормона роста возрастает и риск смертности.

Основной причиной сокращения продолжительности жизни при акромегалии является сердечно-сосудистая патология, но вклад таких осложнений как сахарный диабет, цереброваскулярная патология, заболевания органов дыхания и онкопатология является очень существенным. Своевременная постановка диагноза и эффективное лечение болезни со снижением гормона роста и ИФР-1 до нормальных значений приводят к тому, что риск смертности у пациентов с акромегалией начинает приближаться к популяционной норме.

**Доброкачественная спорадическая моноклональная СТГ-продуцирующая аденома гипофиза** является основной причиной акромегалии и определяется в 95-98 % случаев. Опухоль развивается из соматотрофов (клеток, в норме продуцирующих гормон роста в гипофизе). Наиболее часто опухоль продуцирует только ГР – соматотропинома (60%), а остальные случаи составляют смешанные и плюригормональные аденомы. Злокачественные опухоли, секретирующие гормон роста, крайне редки, на данный момент описано менее 20 случаев карцином гипофиза. В 40% СТГ-продуцирующих аденом гипофиза была обнаружена мутация альфа-субъединицы G-белка (соматическая мутация GNAS гена) – самая частая мутация при данном типе аденом. Это приводит к персистирующей Gs-активации аденилатциклазы, которая имитирует постоянную активацию рецепторов соматолиберина и приводит к автономной секреции ГР и гиперплазии соматотрофов.

Сравнительная характеристика наиболее частых причин, приводящих к акромегалии представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Этиология акромегалии

Заболевания и их частота	секреция гормонов	Клинические черты	Патологические характеристики
<b>ИЗБЫТОЧНАЯ СЕКРЕЦИЯ ГОРМОНА РОСТА</b>			
<b>Спорадические Аденомы гипофиза: – всего 95%</b> Интенсивно гранулированная соматотропинома – 30%	ГР	Медленный рост, долго бессимптомный, у пожилых лиц	Клетки сходны с нормальными соматотропами, много больших секреторных гранул
Малогранулированная -30 %	ГР	Быстрый рост, высокая гормональная активность, инвазивная, у молодых лиц,	Клеточный плеоморфизм
Смешанная ГР-клеточная и ПРЛ-клеточная аденома - 25 %	ГР и ПРЛ	Варьируют, инвазивный рост.	Интенсивно гранулированные соматотрофы и малогранулированные лактотрофы
Маммосоматотропинома - 5 %	ГР и ПРЛ	Инвазивный рост, признаки компрессии. Часто у детей, проявляется гигантизмом и легкой гиперпролактинемией	В одних клетках и ПРЛ и ГР, часто одинаковые секреторные гранулы
Аденома из стволовых ацидофильных клеток 5 %	ПРЛ и ГР	Быстрый рост, инвазивная, юношеский возраст, гигантизм, преобладает гиперпролактинемия	Отличительная ультраструктура гигантские митохондрии
ГР-клеточная карцинома или метастазы	ГР	Высокая инвазивность, быстрый рост	Документированные метастазы
<b>Наследственные синдромы</b> МЭН 1, МЭН 4	ПТГ, ПРЛ, ГР, инс. И др.	Гиперпаратиреоз, опухоли АПУД системы (гастринома 40 %, инсулинома 10 %), карциноид (14%), пролактинома (25%) надпочечников	Гиперплазия гипофиза или аденома
Синдром McCune-Albright	ГР, ПРЛ	Классическая триада - полиостозная фиброзная дисплазия с пигментацией костных покровов и ППП может сочетаться с акромегалией ( в 20 %), тиротоксикозом, кушингом.	Чаще гиперплазия гипофиза
Эктопическая гипофизарная аденома	ГР	Эктопические массы	Аденома находится в сфеноидальном или парафарингеальном синусах
Изолированная семейная акромегалия (FIPA)	ГР	Раннее начало, чаще мужской пол, макро или гигантская аденома (до 25 лет). Резистентность к терапии, наиболее часто AIP- мутация (до 33% в возрасте до 18 лет).	макроаденома
Синдром Carney's	ГР	Кожная и кардиальная миксома, миксоидная фиброаденома груди пятнистая кожная пигментация, голубой невус, микронодулярная гиперплазия надпочечников, шванномы, опухоли яичек.	Гипофиз гиперпластичен с мультифокальными микроаденомами. Аутосомнодоминантное наследование
<b>ЭКСТРАПИТУИТАРНЫЕ ОПУХОЛИ (опухоль островковых клеток &lt; 1 %)</b>			
<b>ГИПЕРСЕКРЕЦИЯ ГРРГ</b>			
<b>Центральная и периферическая</b>			
Гипот.гамартома,ганглионеврома. Бронх.карциноид,оп. подж. железы, мелк.рак легких, аденома надпоч., карц щ.ж., феохром.	ГР, ПРЛ	Гипоталамические массы и системные симптомы при периферическом варианте	Чаще гиперплазия соматотрофов

Наследственные синдромы очень редко приводят к акромегалии у взрослых (см. табл. 1) – до 2-5% случаев. Однако если дебют заболевания приходится на детский возраст, то наследственную причину возможно определить практически у каждого второго. Среди наиболее частых дефектов следует выделить мутацию в гене *AIP* (кодирующем белок арилуглеводородного рецептора) – 50% случаев изолированной семейной акромегалии (FIPA), мутацию *GPR101* – X-связанный акрогигантизм, с манифестацией в раннем детстве. Учитывая высокую частоту мутаций *AIP*, рекомендуется проведение данного анализа у всех пациентов с акромегалией до 18 лет и молодых лиц до 30 лет с макроаденомами.

### **3. КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА**

Несмотря на то, что гипофизарные опухоли, которые приводят к акромегалии, практически всегда доброкачественные, высокие значения ГР и ИФР-1 ведут к тяжелому поражению обмена веществ и развитию тяжелых осложнений. Пациенты и их близкие часто не замечают первые симптомы заболевания, несмотря на высокую активность процесса. Должно пройти несколько лет, для того, чтобы гиперсоматотропизм привел к характерным изменениям скелета и мягких тканей, а также другим нарушениям обмена.

Очень широк спектр симптомов, которые позволяют заподозрить акромегалию. Их можно разделить на две большие группы: 1) связанные непосредственно с ростом опухоли, т.е. симптомы сдавления и 2) метаболические изменения, происходящие под влиянием гиперпродукции ГР и ИФР-1.

Скрытое начало акромегалии и отсутствие четкой симптоматики в начале заболевания часто приводят к поздней постановке диагноза. Жалобы, на которые следует обратить внимание, часто не высоко специфичны: головные боли, повышенная утомляемость, артралгии, дневная сонливость и др. Свои жалобы пациенты часто предъявляют врачам различных специальностей: врачам-



стоматологам, врачам-травматологам-ортопедам, врачам-кардиологам и врачам общей практики.

Позже присоединяются изменения внешности, просмотр фотографий пациента за прошлые годы часто дает ясное представление о наличии изменений внешности, даже при их неспецифичности при первичном осмотре.

Изменения внешности при акромегалии включают: укрупнение носа, губ, языка, утолщение кожи, надбровных дуг, нижней челюсти, увеличение ладоней и стоп, пальцев. Развивается отек мягких тканей, который может проявляться у пациентов с акромегалией как отеками конечностей, так и изменениями голоса, храпом. На спине, шее, плечах не редки кожные папилломы, как результат эпителиальной клеточной гиперпролиферации под воздействием ИФР-1. Пациенты отмечают повышенную потливость, что является одним из индикаторов активности процесса.

Увеличение кистей и стоп происходит в первую очередь в ширину, укрупняются пальцы. На рисунке 1 представлены изменения рук больной женщины с акромегалией и сравнение их с нормой.



Рисунок 1.

Взрослые пациенты говорят об увеличении размера обуви, скованности в кистях и их отеке, увеличении кисти с невозможностью надеть кольца, которые носили раньше. Сдавление срединного нерва в области запястья ведет к развитию синдрома карпального канала, который проявляется болью, онемени-

ем, парестезиями и слабостью в руке и кисти. Вначале симптомы возникают при выполнении каких-либо действий с использованием кисти (работа за компьютером, рисование, вождение), затем и в состоянии покоя, иногда возникают ночью.

Прогнатизм и расширение межзубного расстояния (диастема) также часто заставляют обратить на себя внимание, как больного, так и его окружения (См. рисунок 2).



Рисунок 2

В патологический процесс часто вовлекаются и другие суставы: коленные, плечевые, бедренные, локтевые и позвоночник. Боли в спине отмечает половина пациентов. Характерна ригидность и отек суставов невоспалительного характера, но при длительной прогрессии заболевания присутствие признаков остеоартрита не является редкостью. Возникновение акромегалической артропатии связано с локальной гиперпродукцией ИФР-1 в хряще, с увеличением функциональной активности хондроцитов и синтеза матрикса. Хрящ утолщается, что ведет к расширению суставного пространства, нарушению нормальной геометрии хряща и гипермобильности сустава. В финальной стадии развивается дегенеративный остеоартрит. Поражения позвоночника проявляются в расширении межпозвоночного пространства, увеличении позвонков, образовании остеофитов, развивается кифосколиоз. Грудная клетка деформируется, происходит выпячивание нижней части грудины, удлинение и расхождение ребер из-за роста реберно-хрящевых сочленений.

У пациентов с акромегалией развивается ряд изменений в легочной системе, которые являются последствием анатомических изменений краниофарингеальной области, геометрии грудной клетки и активности дыхательных мышц. Рентгенографически поражение костей скелета проявляется признаками периостального гиперостоза с признаками остеопороза, кости кистей и стоп утолщены, особенно основание ногтевых фаланг. На рентгенографии черепа часто определяются: истинный прогнатизм, гиперостоз лобной кости, утолщение носа, свода черепа, увеличение затылочного бугра, расхождение зубов, кальцификация твердой мозговой оболочки, пневматизация пазух, в 70% отмечается увеличение турецкого седла с деминерализацией или разрушением его стенок опухолью.

Одними из наиболее серьезных осложнений при акромегалии являются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, которые являются лидирующей причиной смертности у этих пациентов. Кардиомегалия является одним из проявлений спланхомегалии, характерной для данного заболевания. Важная роль в прогрессии гипертрофии миокарда принадлежит также артериальной гипертензии, а увеличенное диастолическое давление является одним из основных негативных прогностических факторов. В конечной стадии нелеченной кардиомиопатии нарушения могут включать систолическую дисфункцию в покое и сердечную недостаточность с признаками дилатационной кардиомиопатии (5-летний прогноз смертности в данном случае доходит до 40%), лидирующими поражениями являются клапанная недостаточность и нарушения ритма. У молодых пациентов с ранними стадиями кардиомиопатии в результате лечения наблюдается практически полная редукция патологических симптомов.

Хроническая избыточная секреция гормона роста приводит к различным метаболическим нарушениям. Нарушения углеводного обмена регистрируют в 50% уже на момент постановки диагноза, доля диабета при этом составляет 15-25% и более. Нарушения в липидном профиле наиболее выражены у пациентов с сопутствующими нарушениями углеводного обмена. Частота гиперхолесте-

ринемии при акромегалии практически не отличается от общепопуляционных значений, тогда как гипертриглицеридемия встречается в 3 раза чаще. Часто определяется увеличение липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), при этом липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) снижены или в норме.

В 30 и более процентах случаев у пациентов с акромегалией определяется увеличенный уровень пролактина. Функциональная компрессия ножки гипофиза соматотропиномой может приводить к дисрегуляции секреции пролактина, также аденома гипофиза может секретировать и гормон роста, и пролактин. В этих случаях к типичной симптоматике акромегалии могут присоединяться симптомы гиперпролактинемии. Гипопитуитаризм при акромегалии может развиваться вследствие компрессии опухолью окружающих нормальных тканей гипофиза и после проведенного хирургического или радиологического вмешательства. Риск гипопитуитаризма значительно возрастает при длительном отсутствии ремиссии и наличии макроаденомы гипофиза.

При акромегалии значительно увеличен риск развития сопутствующей онкопатологии. Смертность от рака при акромегалии достигает 10%, а развитие опухолевого процесса при акромегалии связывают с митогенным и антиапоптотическим эффектом ГР и ИФР-1. Как следствие этого, клинически наблюдается гипертрофия и гиперплазия различных тканей. В ряде исследований были получены данные, что полипы в толстом кишечнике находят у каждого второго пациента с акромегалией и у каждого четвертого они аденоматозные. Проведение колоноскопии при выявлении диагноза акромегалии рекомендуется проводить и ранее 50 лет, а также при наличии интестинальных симптомов. Пациентов с акромегалией необходимо особо тщательно готовить к процедуре для получения хороших результатов из-за того, что у них более длинная толстая кишка. Риски развития рака пищевода, желудка и тонкого кишечника опухолей легких, рака молочной железы и простаты также увеличены у лиц с гиперсекрецией гормона роста. Женщинам с акромегалией рекомендуется обязательное ежегодное обследование у врача-акушера-гинеколога, регулярное самообследова-

ние молочных желез, мужчинам после 40 лет – регулярный осмотр врача-уролога с ультразвуковым исследованием (УЗИ) простаты и определением ПСА (простатический специфический антиген).

При акромегалии имеется повышенный риск развития рака щитовидной железы. Необходимо проводить УЗИ щитовидной железы (с тонкоигольной аспирационной биопсией (ТАБ) узлов при их наличии) при установке диагноза акромегалии и в дальнейшем повторять исследование 1 раз в год. Подавляющее большинство пациентов с акромегалией наблюдаются с увеличением щитовидной железы с или без узлообразования. Многоузловой зоб при акромегалии встречается в 65% и более и риск его увеличивается с увеличением длительности заболевания. Основные симптомы и проявления акромегалии представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Симптомы и проявления акромегалии

<b><u>I. Костно-мышечная система</u></b>	Отеки, утолщение кистей и стоп, характерные изменения черт лица. Диастема, прогнатизм, фронтальный гиперостоз, заболевания височно-нижнечелюстного сустава, деформации и дегенеративные изменения суставов, дорзальный кифоз. Парестезии, карпальный синдром, проксимальная миопатия. Боли в крупных суставах, спине.
<b><u>II. Кожа</u></b>	Грубые кожные складки и их утолщение, акне, гирсутизм, профузная потливость, akantosis nigricans, себорея, бородавки, гидраденит.
<b><u>III. Эндокринная система и метаболические нарушения</u></b>	Нарушения менструального цикла, снижение либидо и потенции. Лакторея с/без гиперпролактинемии. Узловые образования щитовидной железы и ее гипертрофия с/без нарушения функции, вторичный гипотироз, гипогонадизм, надпочечниковая недостаточность. Гипертриглицеридемия, гиперхолестеролемиа, нарушение толерантности к глюкозе и диабет. Гиперкальциурия с уролитиазом, холелитиаз.
<b><u>IV. Центральная и периферическая нервная система, психологические и эмоциональные нарушения</u></b>	Головная боль, сужение полей зрения и нарушение зрения, парез черепно-мозговых нервов. Синдром карпального канала, проксимальная миопатия, радикулопатии.
<b><u>V. Сердечно-сосудистая система</u></b>	Кардиомиопатия (гипертрофия левого желудочка, нарушения сердечного ритма: А-V-белок, блокада ветвей и др.), артериальная гипертензия, ИБС, нарушения мозгового кровообращения.

<b><u>VI. Система органов дыхания</u></b>	Ночные апноэ (обструктивные и центральные), рестриктивные заболевания, утолщение голосовых связок и огрубление голоса.
<b><u>VII. Онкологические заболевания</u></b>	Аденоматозные полипы (в желчном пузыре и др. органах), рак толстой кишки, щитовидной железы, молочных желез, желудка и простаты.

**Врач (врач-эндокринолог) должен заподозрить наличие акромегалии у пациента, если он имеет два и более из следующих клинических проявлений:**

- Впервые выявленный сахарный диабет
- Распространенные артралгии
- Повышенная утомляемость
- Головные боли
- Синдром запястного канала
- Синдром ночного апноэ
- Повышенное потоотделение
- Дневная сонливость
- Впервые выявленная или трудно поддающаяся лечению гипертония
- Бивентрикулярная гипертрофия, диастолическая или систолическая дисфункция
- Сужение полей зрения
- Полипы толстого кишечника
- Прогрессирование выраженности неправильного прикуса

**Рекомендуемый диагностический алгоритм:**

**При наличии клинических симптомов или в группах риска по развитию акромегалии рекомендуется определение ИФР-1.**

Если имеются типичные клинические симптомы акромегалии и определяется значительно повышенный уровень ИФР-1, то диагноз можно считать подтвержденным.

Всем пациентам рекомендуется проведение стандартного перорального глюкозотолерантного теста с 75 граммами глюкозы, с определением уровней ГР и глюкозы. Необходимо придерживаться стандартных условий проведения

теста. Тест не проводят, если у пациента до теста выявлено сопутствующее инфекционное заболевание, если пациент придерживался последнее время рестриктивной диеты. Желательно отменить все лекарственные средства до проведения пробы, если это представляется возможным. В ходе теста забор анализов производят до введения глюкозы в точке 0 и затем через 30 минут до 2 часов теста. В норме в ходе ОГТТ должна достигаться супрессия гормона роста менее 1 нг/мл, в любой из точек, кроме базальной. При акромегалии супрессия не достигается.

Согласно недавнему Европейскому консенсусу о стандартизации методов, с помощью которых определяют гормон роста рекомбинантный материал, содержащий гормон роста 22 кДа с чистотой более 95% используется как калибратор, а концентрацию ГР следует определять в мкг/л. Рекомендовано использование первого и второго международных стандартов (IS) для рекомбинантного СТГ (IS 88/624 и 98/574), вместо IS 80/505, состоящего из смеси изоформ ГР.

У большинства пациентов находят высокие уровни ГР и ИРФ-1, однако, до 30% возможно расхождение данных показателей. Наиболее частым вариантом является сочетание повышенного уровня ИРФ-1 с нормальными уровнями СТГ, значительно реже встречается повышенный уровень ГР (базальный или в ходе ОГТТ) с нормальным ИРФ-1. Эти очень редкие случаи акромегалии с нормальными значениями ИРФ-1 могут отмечаться при декомпенсации сахарного диабета, заболеваниях печени и почек, воспалительных заболеваниях и наличии злокачественных опухолей другой локализации.

Определение уровня пролактина следует делать параллельно анализу на ГР, так как при акромегалии гиперпролактинемия встречается очень часто, обязательной является оценка других гипофизарных функций (гипопитуитаризм находят в 10-40%). Определяют ПРЛ, ФСГ, ЛГ, ТТГ, ГРРГ, половые и тиреоидные гормоны, суточный кортизол, при необходимости пробы для уточнения наличия скрытой надпочечниковой недостаточности. В биохимическом анализе

крови обязательно определяют гликемию, инсулин и HbA1C, электролиты, кальций (дифференциальная диагностика МЭН), липидограмма, печеночные ферменты, ЩФ.

**Следующим этапом диагностики должна быть визуализация гипоталамо-гипофизарной области, учитывая значительное преобладание патологии с данной локализацией в этиологии заболевания.** Невысокая информативность рентгенографии турецкого седла привела к тому, что данное исследование проводится только в случае отсутствия возможности сделать КТ или МРТ. Стандартной процедурой является МРТ исследование с контрастированием, которое позволяет обнаружить микроаденомы гипофиза с размером от 2 мм.

Обязательно проведение комплексного офтальмологического обследования, с определением зрительных полей, остроты зрения и осмотром глазного дна. Отдельное внимание необходимо уделить обследованию сердечно-сосудистой системы, всем пациентам должно быть проведено ЭКГ, ЭХО-КГ, ДEXA, мониторинг АД. Оценка функции дыхания, УЗИ внутренних органов и щитовидной железы, колоноскопия и ФГДС – рекомендуется уже при установке диагноза. Консультации врача-нейрохирурга и врача-радиолога по показаниям. Осмотр врача-травматолога-ортопеда и врача-невролога также необходимы, так как реабилитационные мероприятия, направленные на коррекцию костно-мышечных и неврологических нарушений, существенно улучшают качество жизни при акромегалии.

Учитывая неблагоприятный прогноз при акромегалии и тяжелые осложнения заболевания, все пациенты с верифицированным диагнозом должны подвергаться лечению.

#### **4. ЛЕЧЕНИЕ**

**Цели лечения акромегалии включают в себя:**

Устранение и/или предотвращение дальнейшего роста опухоли гипофиза

- Коррекция зрительных нарушений, устранение «масс-эффекта»
- Сохранение функции аденогипофиза



## Нормализацию секреции СТГ и ИФР-I

- СТГ  $\leq 2,5$  нг/мл ( $\leq 1$  мкг/л при высокочувствительном методе определения) – при лечении длительно действующими аналогами соматостатина
- минимальный уровень СТГ/ОГТТ  $< 1$  нг/мл ( $< 0,4$  мкг/л при высокочувствительном методе определения) – после аденомэктомии
- нормализация уровня ИФР-I

## Устранение клинических симптомов заболевания и его осложнений

- Устранение повышенного риска смертности

В настоящее время основными методами лечения акромегалии являются: хирургический, медикаментозный, лучевой и их сочетания.

**Нейрохирургическое лечение** является терапией выбора.

**Медикаментозная терапия. Основное показание:** дополнительная терапия при сохранении активности заболевания в исходе хирургического вмешательства. Возможно применение медикаментозной терапии во всех других случаях, при наличии активной акромегалии, по показаниям.

• *В настоящее время применяются три класса лекарственных средств:*

- аналоги соматостатина;
- агонисты рецепторов дофамина;
- антагонисты рецепторов СТГ.

**Радиотерапия как первичный метод лечения** применяется только при невозможности проведения аденомэктомии в следующих случаях:

- наличие абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению;
- категорический отказ пациента от оперативного вмешательства;
- отсутствие эффекта, либо непереносимость медикаментозной терапии.

**Как дополнительный метод:**

при агрессивных опухолях гипофиза с инвазией в окружающие структуры

## 5. ПРАКТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ

### Разбор клинической ситуации 1

Пациент М., 45 лет. Работает служащим, ведет малоподвижный образ жизни, в последнее время чувствует постоянную слабость, повышенную потливость. Отмечает жалобы на головную боль, мышечную слабость, одышку при физической нагрузке, боли в коленях и локтях, плохой сон, за последние 2 года произошло увеличение размера обуви на два размера. Ретроспективно жалобы и изменения внешности были впервые зарегистрированы 5-7 лет назад.

Общий осмотр: ЧСС – 80, АД: 143/85, Вес 123 кг, Рост 188, ИМТ 34,8 кг/м<sup>2</sup>. Папилломы в подмышечных областях, на спине. Отмечается увеличение стоп, кистей. Утолщение и уплотнение кожной складки. Расширение межзубных промежутков, увеличение нижней челюсти, надбровных дуг, большой язык.

Результаты предварительного обследования представлены в таблице 3:

Таблица 3 – Результаты предварительного обследования

Тест	Значение	Референсный интервал
ИМТ	34,8	18,5–24,9
Триацилглицеролы (ммоль/л)	2,05	< 1,70
ЛПВП (ммоль/л)	0,94	≥ 1,25
ЛПНП (ммоль/л)	3,55	< 2,85
АД (мм.рт.ст.)	143/85	90–120/60–80
Пульс (уд/мин)	80	60–100
Гематокрит (%)	42	36–50
Гемоглобин (г/100мл)	13,6	11–14
Глюкоза (мг/дл)	7,1	4,2–5,8
НЬА1с	6,8	4,8–5,9
Натрий (ммоль/л)	143	135–145
Калий (ммоль/л)	4,9	3,5–5,0
ИФР-1	1144	90-360
ГР	18	2-6

**Вопросы:**

1. Какие симптомы, характерные для акромегалии, можно выделить, исходя из жалоб пациента?
2. Есть ли какие-либо отклонения в лабораторных показателях при первичном обследовании? Какие?
3. Какую дополнительную информацию следует уточнить у пациента?
4. Какие дополнительные обследования необходимо провести у этого пациента?

**Ответы:**

1. Практически все жалобы пациента характерны для акромегалии, наиболее дискриминантной жалобой является увеличение размера обуви у взрослого человека. При осмотре оцениваем изменения внешности: расширение межзубных промежутков, увеличение нижней челюсти, надбровных дуг, увеличение стоп, кистей, большой язык. Высокоспецифичным является утолщение и уплотнение кожной складки. На активность процесса указывают: повышенная потливость и отеки верхних конечностей.

2. По лабораторным параметрам – избыточная масса тела/ожирение, гипертриацилглицеролемиа, артериальная гипертензия. Уровень ИФР-1 значительно повышен, что подтверждает диагноз акромегалии и указывает на высокую активность процесса, цифры гликемии и HbA1C диагностические для сахарного диабета.

3. Дополнительно у пациента необходимо собрать полный анамнез, включая наследственный (случаи семейных аденом гипофиза, эндокринной и онкопатологии и др.), черепно-мозговые травмы, оценить время возникновения первых симптомов акромегалии, уточнить наличие сопутствующей патологии и лекарственный анамнез. Уточнить характер головных болей, жалобы на нарушения зрения.

4. Перечень обследований:

**a.** Дополнительное гормональное обследование включает: ПРЛ, ФСГ, ЛГ, ТТГ, половые и тиреоидные гормоны, суточный кортизол, пробы для уточнения наличия скрытой надпочечниковой недостаточности. Проведение ОГТТ у данного пациента не является обязательным, учитывая явную клиническую картину и 3-х кратное превышение ИФР-1.

**b.** В биохимическом анализе крови дополнительно определить кальций печеночные ферменты, ЩФ.

**c.** Обязательное МРТ исследование с контрастированием, консультация врача-нейрохирурга, учитывая 97% вероятность наличия аденомы гипофиза у данного пациента.

**d.** Дополнительное инструментальное обследование включает:

Комплексное офтальмологическое обследование с определением зрительных полей, остроты зрения и осмотром глазного дна. ЭКГ, ЭХО-КГ, мониторинг АД. Оценка функции дыхания, УЗИ внутренних органов и щитовидной железы, колоноскопия и ФГДС в данном случае рекомендуется уже при установке диагноза. Учитывая наличие выраженных изменений в дальнейшем могут быть необходимы осмотры врача-травматолога-ортопеда и врача-невролога.

## Клинический пример 2

Дополнительное обследование было проведено, пациенту, который был описан в клиническом случае 1. Данные дополнительного лабораторного обследования представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Данные дополнительного лабораторного обследования

Тест	Значение	Референсный интервал
ОГТТ тест с супрессией ГР	ГР (надир) -16	< 1 нг/мл
Тестостерон	119	175-781 нг/дл
ЛГ	2	2-12 МЕ/л
ФСГ	4	1-12 МЕ/л
Проба с АКТГ1-24 (максимальные значения)	60 мин. - 28	> 18 мкг/дл
ТТГ	0,48	0,34 – 5 МЕ/мл
свТ4	0,6	0,8-1,8 нг/дл
пролактин	30	3-13 нг/мл

По результатам МРТ была определена макроаденома гипофиза с распространением в кавернозные синусы. Было проведено оперативное лечение: эндоскопическое трансфеноидальное удаление соматотропной макроаденомы гипофиза с применением нейронавигации. По результатам оперативного лечения: значительное уменьшение опухоли, улучшение полей зрения. Повторное МРТ гипофиза на 12 неделе: остатки опухоли в кавернозных синусах. Результаты гормонального обследования через 12 недель после оперативного лечения представлены в таблице 5. По результатам обследования пациента отмечено значительное снижение индекса клинической активности акромегалии: исчезла потливость, опухание конечностей, астения и головные боли. Боль в суставах значительно снизилась.

Таблица 5 – Результаты гормонального обследования через 12 недель после оперативного лечения

Тест	Значение	Референсный интервал
ИФР-1 после оперативного лечения	780	90-360 нг/мл
ОГТТ тест с супрессией ГР после оперативного лечения	ГР (надир) - 8	< 1 нг/мл

### **Вопросы:**

1. Какой окончательный диагноз может быть сформулирован, исходя из результатов дополнительного обследования?
2. Была ли достигнута компенсация акромегалии?
3. Какое обследование и тактика лечения рекомендуются у этого пациента?

### **Ответы:**

1. Соматотропная аденома гипофиза, активная фаза в сочетании с гиперпролактинемией, вторичный гипотироз, вторичный гипогонадизм, специфический сахарный диабет, сохраненный резерв коры надпочечников.

2. Учитывая результаты ИФР-1 и ГР полной компенсации достигнуто не было. При повышенном уровне ИРФ-1 обычно требуется определение через 9-12 недель после операции, прежде чем менять тактику ведения (возможна отсроченная нормализация). Учитывая снижение уровней ИФР-1 на 30 % от исходного, ГР и значительное улучшение состояния пациента по индексу клинической активности можно говорить о положительном эффекте от операции с достижением субкомпенсации.

3. В раннем послеоперационном периоде необходимо мониторировать электролиты крови, симптомы несахарного диабета, при показаниях – исследование осмоляльности плазмы и мочи. Необходимо контролировать функцию надпочечников и при необходимости назначить заместительную гормональную терапию. Контроль уровня гормонов ЩЖ, половых гормонов на 6-12 неделях для решения вопроса о заместительной терапии. Решение вопроса о повторном нейрохирургическом вмешательстве, консультация радиолога. Рекомендуется назначение аналогов соматостатина.

### **Клиническая ситуация для самостоятельного разбора**

Больной Л., 73 лет, поступил в эндокринологическое отделение в марте 2011г. с жалобами на изменение внешности, увеличение размера нижней челюсти, надбровных дуг, кистей рук, стоп, головную боль, головокружение, повышение артериального давления до 175/100 мм рт. ст., периодически ощущение онемения кистей рук, стоп, постоянную слабость, усталость, одышку при физической нагрузке, потливость, сердцебиение.

Наблюдается по поводу акромегалии с 1998 года, в возрасте 61 год, когда отметил увеличение размеров ступней ног на 4 размера обуви, кистей рук, нижней челюсти, нижней губы, носа. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) гипофиза была визуализирована эндоселлярная аденома гипофиза. Консультирован в НИИ нейрохирургии, последний раз в феврале 2010 года, проводилась терапия достинексом.

Наследственность по акромегалии отягощена по отцовской линии. В 1995 году диагностирован сахарный диабет 2-го типа, средней степени тяжести, принимает глюкофаж. В течение 20 лет отмечает повышение артериального давления, постоянно принимает антигипертензивную терапию с положительным клиническим эффектом. Полипэктомия сигмовидной кишки в 2004 году.

Объективное исследование: рост 185см, масса тела 92 кг, ИМТ-27; состояние удовлетворительное; черты лица укрупнены, кожные покровы влажные, на спине, груди видны высыпания по типу «акне»; стопы и кисти рук увеличены. Язык увеличен, тембр голоса низкий. Пастозность стоп. В легких везикулярное дыхание. Границы сердца расширены влево, тоны ритмичные. ЧСС – 80 в мин. АД 120/80 мм рт.ст. Щитовидная железа увеличена до 2 степени, подвижная. Глазные симптомы отрицательны.

Данные клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования.

Клинический анализ крови: эритроциты –  $3.67 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин – 12,7 г/%, лейкоциты –  $4,1 \times 10^9/л$ , СОЭ – 6 мм/час.

Биохимические исследования: белок – 70 г/л, креатинин – 94 мкмоль/л, мочевины – 6,7 ммоль/л, холестерин – 4,6 ммоль/л, билирубин – 19,7 мкмоль/л, АЛТ – 21 Ед/л, АСТ – 19 Ед/л, кальций ионизированный – 1,26 ммоль/л, калий – 3,96 ммоль/л.

Гликемический профиль: 4,4 - 5,6 - 6,7 - 6,4 ммоль/л.

Гормональный спектр: ГР – 23,50 нг/мл (норма: 0-7); АКТГ – 74,50 пг/мл (норма: 7,9-66,1); ФСГ – 20,85 МЕ/л (норма: 1-12).

Данные инструментальных исследований:

МРТ головного мозга: на МР-томограммах головного мозга в сагиттальной и аксиальной проекциях выявляется очаг умеренно пониженного сигнала  $12 \times 14 \times 15$  мм в левых отделах расширенного турецкого седла. Суправентрикулярно в белом веществе и в области подкорковых ядер с обеих сторон определяются очаги дегенерации. Усилен рисунок васкулярных пространств. Боковые желудочки равномерно, симметрично расширены, со-

хранена их обычная конфигурация. Выявляются зоны умеренно выраженной перивентрикулярной лейкомаляции. Субарахноидальные ликворные пространства расширены. Срединные структуры не смещены. Кости черепа и мягкие ткани головы без видимых изменений. Данных за наличие объемных образований не получено.

Заключение: МР картина дисциркуляторной энцефалопатии. Эндоселлярная опухоль гипофиза.

На УЗИ внутренних органов – признаки гепато-спленомегалии.

Электромиография стимуляционная: Нарушение проведения по моторным и сенсорным волокнам нервов нижних конечностей по аксональному типу.

ЭКГ: синусовый ритм. ЧСС 55 в мин, брадикардия. Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка с изменениями ниже-боковой стенки левого желудочка.

Консультация окулиста: ОИ – ангиопатия сетчатки. ОД - артификация. ОС - послеоперационная афакия. Оперированная глаукома.

Консультация нейрохирурга: эндоселлярная аденома гипофиза.

С августа 2011 г. проводилась терапия Октреотидом пролонгированного действия 20 мг в/м 1 раз в 28 дней.

При очередной госпитализации в декабре 2011 года уровень гормонального спектра: ГР – 3,70 нг/мл (норма 0-7), ИФР – 354 нг/мл (норма 64-188), ФСГ – 17,29 МЕ/л (норма 1-12), АКТГ – 46,90 пг/мл (норма 7,9-66,1).

С января 2012 г. терапия Октреотидом была увеличена до 30 мг в/м 1 раз в 28 дней.

При госпитализации в августе 2012 года уровень гормонального спектра: ГР – 1,70 нг/мл (норма 0-7), ИФР – 199 нг/мл (норма 64-188), ФСГ – 6,79 МЕ/л (норма 1-12).

По данным МРТ головного мозга от 20.07.2012: на МР-томограммах головного мозга в сагиттальной и аксиальной проекциях выявляется очаг умеренно пониженного сигнала 9 ×14×13



го турецкого седла.

В декабре 2013 года проведен курс радиохирургического лечения на аппарате КиберНож и продолжена терапия Октреатидом до 30 мг в/м 1 раз в 28 дней.

При госпитализации в марте 2014 года уровень гормонального спектра в пределах нормы: ИФР – 177 нг/мл (норма 64-188), ГР – 0,40 нг/мл (норма 0-7).

По данным МРТ с контрастным усилением: МР-картина аденомы левой доли аденогипофиза с интраселлярным ростом. При сравнении с данными МРТ от 07.2012г. – без отрицательной динамики.

### **Вопросы:**

1. Какой диагноз может быть сформулирован?
2. Какая цель лечения у данного пациента?
3. Соответствуют ли достигнутые показатели у данного пациента критериям ремиссии заболевания?

### **Ответы:**

1. Акромегалия, активная форма. Эндоселлярной аденома гипофиза – соматотропинома без нарушения зрительных функций. Сахарный диабет 2 типа. Диабетическая сенсорная дистальная полинейропатия. Артериальная гипертензия 2 ст. Полипэктомия сигмовидной кишки в 2004 г.

2. Цель лечения:

- a. Предотвращение дальнейшего роста опухоли гипофиза
- b. Нормализация секреции ГР и ИРФ-I
- c. Устранение клинических симптомов заболевания и его осложнений

3. Да

## 8. ЛИТЕРАТУРА

1. Данилова, Л. И. Акромегалия: современные подходы к диагностике и лечению : пособие для врачей / Л. И. Данилова, Д. В. Радюк, М. В. Лущик ; Бел. мед. акад. последиплом. образования, Каф. эндокринологии. – Минск : ДокторДизайн, 2011. – 59 с.
2. Данилова, Л. И. Множественные эндокринные неоплазии : рук. по эндокринологии / Л. И. Данилова ; под ред. Е. А. Холодовой. – М. : Мед. информ. агентство, 2011. – Гл. 7. – С. 167–197.
3. Дедов, И. И. Акромегалия : патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения : пособие для врачей / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко. – М., 2012.
4. Метод диагностики кортикотропных аденом гипофиза / В. А. Журавлев, [и др.] // Инструкция по применению, М-во здравоохранения Респ. Беларусь, № 177–1115. – 2016. – 5 с.
5. Giustina, A., Chanson, P., Bronstein, M. D., et al. Acromegaly Consensus Group. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jul ; 95(7) : 3141–8.
6. Katznelson, L., Atkinson, J. L., Cook, D. M., et al. AACE Acromegaly Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly-2011 update : executive summary. *Endocr Pract.* 2011 Jul-Aug ; 17(4) : 636–46.
7. Melmed, S., Casanueva, F. F., Klibanski, et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary.* 2013 Sep ; 16(3) : 294–302.
8. Melmed, S., Colao, A., Barkan, A., Molitch, M., et al. Acromegaly Consensus Group. Guidelines for acromegaly management : an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May ; 94(5) : 1509–17.
9. Melmed, S., Sternberg, R., Cook, D., et al. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jul ; 90(7) : 4405–10.

Учебное издание

**Данилова** Лариса Ивановна  
**Радюк** Дмитрий Владимирович  
**Бурко** Ирина Ивановна

**АКРОМЕГАЛИЯ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 15.11. 2018. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,63. Уч.- изд. л. 1,75. Тираж 50 экз. Заказ 258.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.

