

**МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ АКРОМЕГАЛИИ**

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Акромегалия — тяжелое заболевание, обусловленное избыточной секрецией соматотропного гормона (СТГ), как правило, опухолью гипофиза (98%), что в свою очередь приводит к значительному повышению продукции печенью инсулиноподобного фактора роста 1 (ИРФ-1), который в основном обуславливает тканевое действие СТГ.

Чем больше размер опухоли, тем больше она продуцирует СТГ и тем меньше вероятность достижения адекватного контроля над гормональной секрецией. Опухоли больших размеров, распространяющиеся за пределы турецкого седла, встречаются у 70—80% больных акромегалией и представляют наибольшие трудности для успешного лечения.

Повышенная секреция СТГ и ИРФ-1 дает неблагоприятные системные, метаболические и, возможно, неопластические эффекты, что уменьшает продолжительность жизни больных акромегалией и повышает уровень смертности в 2—3 раза. К главным причинам, обуславливающим повышение смертности, относятся сердечно-сосудистые, цереброваскулярные и респираторные заболевания [22, 44, 45]. В последние годы показано, что абсолютный уровень циркулирующего СТГ является главным фактором, влияющим на выживаемость независимо от причины смерти [48], а контроль уровня СТГ, артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний является главной целью лечения больных акромегалией, позволяющей улучшить уровень выживаемости [50]. Многие исследователи отметили снижение смертности больных акромегалией, сочетающейся с редукцией уровня СТГ. Больные с концентрацией СТГ после лечения менее 5 мЕД/л (менее 2,5 мкг/л) имеют смертность, сходную с таковой в общей популяции [8].

**Лабораторная диагностика и критерии эффективности лечения акромегалии**

В ходе проведенных исследований были разработаны рациональные подходы, позволяющие контролировать гиперсекрецию СТГ и ИРФ-1. Основные биохимические показатели для диагностики акромегалии включают в себя определение уровня СТГ и ИРФ-1 натощак или в любое время в течение дня. Однократное определение уровня СТГ часто не обладает достаточной диагностической ценностью ввиду эпизодической секреции СТГ и короткого периода его полужизни. Если уровень СТГ в течение дня в любое время составляет менее 0,4 мкг/л и уровень ИРФ-1 в пределах нормы для возраста и пола пациента, то диагноз акромегалии у пациента исключается [31]. Уровень СТГ менее 0,4 мкг/л в одной из проб крови, взятых у пациента через каждый час в течение 5—6 ч, также может исключать акромегалию. При уровне СТГ выше 0,4

мкг/л диагноз акромегалии не может быть снят, что требует дальнейшего обследования.

Поскольку секреция СТГ у здоровых лиц подавляется глюкозой, а у больных акромегалией — нет, проведение теста с глюкозой помогает в диагностике избыточной секреции СТГ. До приема внутрь 75 г глюкозы исходно двукратно через 15-минутные интервалы берут кровь для определения исходного уровня СТГ, а затем забор крови осуществляют через 30, 60, 90 и 120 мин в ходе глюкозотолерантного теста (ГТТ). В ходе этого теста уровень СТГ должен снижаться до 1 мкг/л или менее для того, чтобы акромегалия была исключена. Хотя средние интегрированные уровни СТГ за 24 ч меньше, чем 2,5 мкг/л, также могут исключать акромегалию, эти данные коррелируют с результатами ГТТ, который является наиболее удобным для практического применения. Отсутствие подавления СТГ в ходе ГТТ в соответствии с клиническими проявлениями предполагает диагноз акромегалии, но результаты должны всегда рассматриваться вместе с уровнем ИРФ-1, потому что различные состояния могут вызывать неадекватно повышенные уровни СТГ (беременность, пубертатный период, инсулинзависимый сахарный диабет, хронические заболевания почек, боль, стресс, длительный голод). При использовании всех в настоящее время существующих коммерческих наборов снижение уровня СТГ менее 1 мкг/л в ходе ГТТ позволяет исключить акромегалию [31].

Поскольку продукция ИРФ-1 в печени и, следовательно, его концентрация в крови зависят от уровня СТГ, определение уровня ИРФ-1 в крови используют как главный маркер, характеризующий секреторную функцию соматотрофов [32]. Циркадный ритм ИРФ-1 незначителен, в связи с этим забор крови можно проводить практически в любое время суток. Уровень белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста 3 (ИРФСБ-3), в большей степени отражает продукцию ИРФ-1, чем уровень самого фактора. Поскольку ИРФСБ-3 является основным белком, связывающим ИРФ-1, между концентрациями этих двух протеинов в плазме имеется чрезвычайно сильная корреляция и ИРФСБ-3 имеет более длительный по сравнению с ИРФ-1 период элиминации из плазмы. Определение концентрации ИРФСБ-3 в сыворотке крови также может быть использовано для диагностики акромегалии, мониторинга в течение медикаментозной терапии, а также при сомнительных результатах основных биохимических показателей [23].

*Методы лечения акромегалии.* Важность разработки эффективного лечения акромегалии диктуется в основном двумя основными клиническими последствиями отсутствия лечения — развитием сердечно-сосудистой патологии и злокачественных новообразований. В связи с этим клиницисты

должны принять во внимание, что сразу после установления диагноза акромегалии пациентам следует назначать лечение, направленное на нормализацию уровня СТГ и ИРФ-1.

Существует 3 основных метода лечения больных акромегалией: хирургический, лучевая терапия и медикаментозный. К сожалению, ни один из существующих на сегодняшний день методов лечения в отдельности не позволяет добиться полного контроля над заболеванием и его клиническими проявлениями практически у 50% больных [28].

Выбор метода лечения больных акромегалией диктуется возрастом и общим состоянием пациента, тяжестью и осложнениями заболевания, а также особенностью каждого метода лечения. В последние годы подход к терапии акромегалии претерпел ряд изменений. Этому способствовало появление надежных методов определения уровня ИРФ-1, доказательство того, что хороший биохимический контроль позволяет снизить уровень смертности до уровня в общей популяции, а также появление новых специфических медикаментозных средств. Целью лечения являются уменьшение или стабилизация объема опухоли; обратное развитие симптомов и признаков акромегалии до максимально возможного низкого уровня (в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы — ССС, респираторного тракта и метаболических нарушений); восстановление биохимических показателей до уровня, позволяющего снизить повышенный уровень смертности; профилактика рецидива. Данные цели должны достигаться без ущерба для других гормонов гипофиза [31]. В настоящее время биохимическими критериями "контроля" акромегалии являются следующие показатели: нормальный уровень ИРФ-1 в плазме, соответствующий полу и возрасту; снижение уровня СТГ менее 1 мкг/л в ходе ГТТ; восстановление нормального циркадного ритма секреции СТГ [43].

Необходимо учитывать, что даже явная нормализация секреции СТГ после успешного оперативного лечения, включая базальный и динамический

уровень (в ходе ГТТ), нормализацию уровня ИРФ-1, не могут гарантировать сохранение контроля над заболеванием в течение длительного времени [35]. Было предложено заменить понятие "излечение" на термины "клиническая ремиссия (полная ремиссия)" или "контролируемое заболевание" (при медикаментозной терапии) (табл. 1).

Целью хирургического лечения являются полное удаление опухоли при микроаденоме или максимальная ее резекция в случае макроаденомы. Оперативное лечение позволяет получить быстрый результат и особенно эффективно для устранения компрессии зрительного нерва и снятия головной боли.

Усовершенствование в последние годы трансфеноидального доступа (использование эндоскопического контроля, нейронавигации, интраоперационные МРТ-контроль и определение уровня СТГ) делает этот вид лечения методом выбора при микроаденомах и эндоселлярных опухолях. Большие размеры опухоли, а также распространенность опухоли в кавернозные синусы и высокий предоперационный уровень СТГ являются основными факторами, предопределяющими неэффективность хирургического лечения. Примерно 50% больных с опухолью диаметром более 2 см с распространением за пределы турецкого седла уровень СТГ после операции остается высоким [3].

В настоящее время становится все более очевидным, что успешный исход операции во многом зависит от мастерства и опыта нейрохирурга, специализирующегося в области трансфеноидальной хирургии (более 100 операций на гипофизе, хирургическая активность — более 25 операций в год) и работающего в условиях специализированного центра [30]. Результаты хирургического лечения должны оцениваться как по эндокринологическим, так и по хирургическим критериям.

В соответствии с критериями контроля акромегалии полной ремиссии удается достичь у 80—90% больных с микроаденомой и менее чем у 50% больных с макроаденомой. Показано, что при долго-

Таблица 1

Оценка эффективности лечения акромегалии (адаптировано в соответствии с данными А. Giustina и соавт. [31])

Результат	Критерии	Необходимое обследование, тактика
Контролируемая (полная ремиссия)	Снижение СТГ менее 1 мкг/л ИРФ-1 — норма, соответствующая возрасту и полу Отсутствие клинической активности	Оценка СТГ/ИРФ-1-оси МРТ головного мозга 1 раз в 12—18 мес Отсутствие необходимости лечения или изменения в настоящем лечении
Неадекватный контроль (неполная ремиссия)	Снижение СТГ менее 1 мкг/л Повышенный уровень ИРФ-1 Отсутствие клинической активности	Оценка СТГ/ИРФ-1-оси Уточнение функционального состояния гипофиза: кортизол крови, экскреция свободного кортизола с мочой, свободный Т <sub>4</sub> , тестостерон или эстрадиол МРТ головного мозга 1 раз в 12 мес Оценка состояния ССС, метаболических нарушений, колоноскопия Изменение лечения
Неконтролируемая (активная стадия)	Повышение СТГ более 1 мкг/л Повышенный уровень ИРФ-1 Наличие клинической активности	Оценка СТГ/ИРФ-1-оси Уточнение функционального состояния гипофиза: кортизол крови, экскреция свободного кортизола с мочой, свободный Т <sub>4</sub> , тестостерон или эстрадиол МРТ головного мозга 1 раз в 6—12 мес Назначение лечения или его изменение

срочном наблюдении эффективность хирургического лечения оказалась значительно ниже, чем при меньших сроках наблюдения (в течение 10 лет рецидив заболевания отмечался у 19% больных с ремиссией после операции, при длительности катмнеза от 10 до 22 лет только у 41% больных с акромегалией наблюдалась длительная ремиссия) [12]. Учитывая, что микроаденома встречается только у 20—30% больных акромегалией, понятно, что хирургический метод лечения оказывается неэффективным приблизительно у 60—70% больных акромегалией при долгосрочном наблюдении.

Облучение (в общей дозе 45—50 Гр) является одним из методов лечения акромегалии; как правило, применяется при неэффективности хирургического метода. Основным недостатком лучевой терапии является медленное снижение уровня СТГ и ИРФ-1 с максимальной скоростью в течение первых 2 лет [27]. После проведения облучения требуется назначение медикаментозной терапии до наступления эффекта лучевой терапии. Повторный рост опухоли после облучения наблюдается редко, однако сроки уменьшения ее объема различны. Развитие стереоскопических технологий с компьютерной визуализацией и максимальной прицельностью действия позволило увеличить эффективность лучевой терапии и минимизировать поле теневого облучения, уменьшить сроки терапии и сократить период наступления эффекта [50]. Одним из главных недостатков лучевой терапии является развитие гипопитуитаризма у 60% больных в течение 5—10 лет после облучения. Кроме того, могут наблюдаться такие тяжелые осложнения, как поражение зрительного нерва, височной доли (эпилепсия) и вторичные опухоли мозга [13].

*Медикаментозная терапия акромегалии.* Как было показано выше, после первичного хирургического лечения большому количеству больных акромегалией необходимо проведение дополнительного лечения, такого как облучение и/или медикаментозная терапия, которые устраняют потенциально опасные признаки и симптомы заболевания и способны подавлять избыточную секрецию СТГ и ИРФ-1 до принятых консенсусом нормативов.

В лечении больных акромегалией в настоящее время используют 3 группы препаратов — аналоги соматостатина (ССТ), антагонисты СТГ и агонисты дофамина. Медикаментозная терапия в отличие от других методов терапии не приводит к развитию гипопитуитаризма, а выраженное длительное угнетение уровня СТГ, наблюдаемое у многих пациентов, является хорошим прогностическим фактором и сочетается с уменьшением смертности.

Медикаментозную терапию опухолей гипофиза, секретирующих СТГ, условно разделяют на первичную и вторичную. Первичную терапию назначают в качестве предоперационного лечения (перед планируемым хирургическим лечением на срок 3—6 мес, с целью подготовки к операции и улучшения ее исхода) или длительной первичной медикаментозной терапии, назначаемой вместо хирургического лечения и продолжающейся в течение нескольких лет [17]. Целью последней являются нормализация уровней СТГ и ИРФ-1 и стабилизация опухолевого роста или уменьшение объема опухоли

ли у больных, главным образом с неоперабельной макроаденомой гипофиза, распространяющейся в кавернозные синусы и обрастающей внутренние сонные артерии. Вторичную терапию проводят после лучевой терапии или неэффективного хирургического лечения.

*Аналоги ССТ.* После хирургического лечения аналоги ССТ являются препаратами выбора лечения больных акромегалией. Показано, что препараты этой группы оказывают антипролиферативное и цитотоксическое действие на опухоль, приводят к ингибированию секреции гормонов, факторов роста, угнетению образования сосудов, питающих опухоль (неоваскуляризации сосудов).

В клинической практике препараты аналогов ССТ стали применять с 80-х годов прошлого века. Первым аналогом ССТ, вошедшим в клиническую практику, является октреотид (ОКТ, сандостатин), предназначенный для подкожного введения. Максимальное супрессивное влияние ОКТ на СТГ отмечается через 2—6 ч после инъекции. Уровень СТГ повышается между инъекциями, назначенными через 8 ч, но с продолжением терапии это повышение нивелируется. Важно отметить, что у больных при чувствительности к аналогам ССТ супрессивное влияние на секрецию СТГ не снижается со временем. Обычная доза ОКТ составляет 100—250 мкг 3 раза в день, но может быть увеличена до 1500 мкг в сутки [7]. В крупных исследованиях, посвященных оценке эффективности ОКТ, назначавшегося в течение 6 мес, было показано, что препарат обеспечивает снижение уровня СТГ до 2,5 мкг/л в 22—45% случаев [46]. Этот препарат неудобен для практического использования, поскольку требуется проведение многократных инъекций.

В последующем были синтезированы длительно действующие формы аналогов ССТ. В Российской Федерации в настоящее время зарегистрированы 2 из них: ОКТ ЛАР (сандостатин ЛАР — Сан-ЛАР) и ланреотид (соматулин). В Сан-ЛАР ОКТ в виде свободного пептида инкапсулирован в полимерные микросферы DL-лактид-когликолида, медленно разрушающиеся после внутримышечного введения, способствуя непрерывному выделению активной субстанции в течение длительного периода. В соматулине ланреотид инкапсулирован в лактид/гликолид-полимерные микросферы (матрица), содержащие маннит и карбоксиметилцеллюлозу. Оба препарата действуют преимущественно через рецепторы ССТ (pCCT) 2-го подтипа (pCCT2), отчасти — 5-го подтипа (pCCT5).

После разового внутримышечного введения (Сан-ЛАР) концентрация ОКТ в сыворотке достигает непостоянного начального пика в течение 1 ч, после чего прогрессивно снижается в течение 24 ч, пока не достигнет неопределяемых значений. После начального пика, отмечаемого в 1-й день, концентрация ОКТ в течение 7 дней остается в пределах субтерапевтических значений. После этого концентрация ОКТ вновь возрастает, достигает "плато" примерно на 14-й день и остается относительно постоянной в течение 34 дней [53] с последующим медленным снижением, что происходит одновременно с конечным этапом деградации по-

лимерного матрикса лекарственной формы препарата.

После инъекции ланреотида его концентрация в крови остается повышенной около 11 дней [33]. Следовательно, ланреотид имеет более короткую продолжительность супрессорного влияния на СТГ и ИРФ-1, чем ОКТ ЛАР, что требует более частого введения препарата — 30–60 мг каждые 10–14 дней, но периодичность инъекций у некоторых больных может как уменьшаться (через 7 дней), так и увеличиваться (через 21 день).

Введение Сан-ЛАР рекомендуется начинать на следующий день после последнего подкожного введения сандостатина. Для больных акромегалией, у которых подкожное введение ОКТ обеспечивает адекватный контроль проявлений заболевания, начальная доза Сан-ЛАР составляет 20 мг каждые 4 нед в течение 3 мес. В последующем доза препарата корректируется с учетом контрольного определения концентрации в крови СТГ и ИРФ-1, а также клинических симптомов (титрование до 10 мг или 30–40 мг). Устойчивое состояние обычно достигается после 2–3 инъекций. Два недавно проведенных исследования [11, 37] показали возможность сохранения супрессорного влияния Сан-ЛАР на СТГ и ИРФ-1 через 6 и 8 нед после инъекции, что позволяет у некоторых больных минимизировать стоимость лечения.

Многочисленными обследованиями больших групп больных акромегалией доказана эффективность аналогов ССТ в снижении уровня СТГ менее 2,5 мкг/л у 60–70%, менее 1 мкг/л у 25–40%, нормализации уровня ИРФ-1 у 60–80% больных. Так, P. Davies и соавт. [26] оценили эффективность и безопасность применения Сан-ЛАР у 13 больных акромегалией за 3-летний период лечения. Сан-ЛАР значительно снижал уровни СТГ и ИРФ-1 в сыворотке крови. Для всей группы больных средняя концентрация СТГ через 12 мес снизилась с 9,2 до 1,9 мкг/л. У 8 больных, леченных в течение 3 лет, средняя концентрация СТГ к концу 3-го года снизилась с 10,3 до 1,5 мкг/л. Уровень СТГ снизился и составил менее 3,7 мкг/л у всех больных и менее 1,9 мкг/л у 50% больных после как 1-го, так и 3-го года лечения. Уровень ИРФ-1 нормализовался у 60% больных через 1 год и у 75% больных — через 3 года. В ходе лечения Сан-ЛАР отсутствовали признаки тахифилаксии (снижения лечебного эффекта при повторном применении лекарственного средства). В исследовании A. Colao и соавт. [18] снижение уровня СТГ менее 2,5 мкг/л сохранялось у 69,4%, нормализация уровня ИРФ-1 — у 61,1% больных активной акромегалией ( $n = 36$ ) при применении Сан-ЛАР в течение 24 мес. Из 22 пациентов, получавших ланреотид в течение 3 лет, угнетение уровня СТГ менее 2,5 мкг/л наблюдалось в 27%, а нормализация содержания ИРФ-1 — в 63% случаев [14]. Среди 66 больных, получавших ланреотид в дозе 30 мг каждые 7–14 дней в течение 48 мес, у 45% отмечено снижение уровня СТГ менее 2,5 мкг/л, у 44% — нормальный уровень ИРФ-1 [58]. J. Auuk и соавт. [5] при применении Сан-ЛАР или ланреотида в среднем в течение 41 мес (12–89 мес) у 22 больных отметили снижение среднего уровня СТГ с 13,1 до 3,2 мкг/л через 12 мес. К

концу 12-го месяца лечения у 46% пациентов уровень СТГ оказался менее 2 мкг/л, у 52% больных нормализовался уровень ИРФ-1. К окончанию лечения нормальный уровень ИРФ-1 отмечался у 67% пациентов.

A. Kvistborg Flogstad и соавт. [38] показали, что увеличение дозы Сан-ЛАР с 20 до 30 мг не сопровождалось дополнительным ингибирующим влиянием на уровень СТГ, но обеспечивало дальнейшее снижение уровня ИРФ-1, а увеличение дозы до 40 мг не приводило к значимому дополнительному снижению уровня как СТГ, так и ИРФ-1 по сравнению с дозой 30 мг, что свидетельствует об отсутствии необходимости увеличения дозы препарата при недостаточной эффективности лечения Сан-ЛАР в дозе 30 мг в течение 28 дней.

Важно правильно оценивать продолжительность сохранения действия аналогов ССТ после их отмены для того, например, чтобы при назначенной медикаментозной терапии после лучевой терапии оценить эффективность последней. P. Stewart и соавт. [52] в своем исследовании показали, что уровень СТГ, ИРФ-1 и острота симптомов акромегалии остаются подавленными у больных в течение 8 нед после отмены Сан-ЛАР. P. Capon и соавт. [15] после отмены ланреотида у 51 больного с контролируемой акромегалией выявили сохранение среднего уровня СТГ менее 2,5 мкг/л в течение 28 дней после отмены препарата. Поэтому необходим минимальный 3-месячный перерыв в лечении Сан-ЛАР и 2-месячный — при лечении ланреотидом с последующим определением уровней СТГ, ИРФ-1, оценкой клинической симптоматики и решением вопроса о целесообразности продолжения терапии.

Опубликованы данные, показывающие отсутствие корреляции между базальными уровнями СТГ и ИРФ-1 в момент установления диагноза и чувствительностью к аналогам ССТ [4]. Так же не установлено различия в чувствительности к лечению как при первичной, так и при вторичной терапии. Одно из исследований, проведенных S. Newman и соавт. [46], продемонстрировало одинаковую эффективность Сан-ЛАР как в качестве первичной терапии, так и у больных, получивших предшествующее хирургическое лечение или облучение. Исследование R. Cozzi и соавт. [25] подтвердило полученные ранее данные, свидетельствующие о большей чувствительности пациентов старшего возраста к аналогам ССТ. Несмотря на более тяжелые проявления заболевания, Сан-ЛАР способствовал более выраженной супрессии гормонов у пациентов старшего возраста, позволил восстановить более низкий физиологический уровень ИРФ-1, соответствующий возрасту, и тем самым получить значительное преимущество по сравнению с пациентами младшего возраста.

Сан-ЛАР, как и все аналоги ССТ, особенно эффективен в редуцировании клинических проявлений акромегалии. Терапия Сан-ЛАР приводит к исчезновению туннельного синдрома у 81% больных, парестезии у 78%, потливости у 59%, болей в суставах у 53%, слабости у 47% [39]. Субъективные клинические улучшения после терапии ОКТ не всегда всецело сочетаются со снижением уровней СТГ и ИРФ-1.

После назначения ОКТ отмечено острое увеличение в циркуляции уровня белка, связывающего ИРФ-1, который, как известно, ингибирует биологические эффекты ИРФ-1 в клетках-мишенях, что может давать дополнительный клинический эффект, не опосредуемый гипофизом.

Одной из главных задач адекватного контроля больных акромегалией является профилактика поражения ССС. Результаты исследования, проведенного А. Солао и соавт. [21], убедительно продемонстрировали влияние терапии Сан-ЛАР на показатели состояния ССС у больных с активной акромегалией: подавление уровня ИРФ-1 приводило к значительной редукции индекса массы левого желудочка сердца у всех больных уже через 3 мес лечения с исчезновением гипертрофии левого желудочка у 6 из 11 больных. Таким образом, лечение аналогами ССТ, приводя к быстрому снижению уровней СТГ и ИРФ-1, улучшает состояние ССС у больных акромегалией, что способствует нивелированию неблагоприятного прогноза для сердечно-сосудистых заболеваний.

Одной из главных целей медикаментозной терапии больных с опухолями гипофиза является уменьшение опухолевой массы или предотвращение симптомов объемного образования хиазмально-селлярной области, в том числе компрессии зрительных нервов, а также ингибирование роста опухоли и клеточной пролиферации. Возрастает интерес к использованию аналогов ССТ с целью уменьшения размеров СТГ-секретирующей опухоли, особенно в контексте предоперационного лечения. В недавно проведенных исследованиях доказан антипролиферативный эффект ОКТ [54] и ланреотида [59], механизм которого, возможно, связан со способностью аналогов ССТ стимулировать экспрессию опухолюсупрессорного гена *Zac 1*, которая, как правило, снижена в опухолях гипофиза. *Zac 1* индуцирует блок клеточного цикла в G1-фазу и апоптоз и, таким образом, возможно, является медиатором антипролиферативного действия ОКТ.

В нескольких исследованиях было показано, что аналоги ССТ способны приводить к уменьшению размера опухоли у больных акромегалией, причем выраженное уменьшение объема опухоли наблюдается у 29—72% больных [6, 29, 49]. Степень уменьшения размеров опухоли варьирует от 20 до 100%, причем отмечается уменьшение размеров опухоли как при микро-, так и при макроаденомах. Р. Lundin и соавт. [42] установили, что среднее сокращение размеров опухоли составило 51% у 11 из 17 больных, при этом нормализация уровня ИРФ-1 наблюдалась лишь у 28% пациентов. В отличие от этого по данным ретроспективного анализа, проведенного С. Newnan и соавт. [46], только у 13 вновь выявленных больных акромегалией, получивших подкожно ОКТ, было показано уменьшение размеров опухоли более чем на 25%, при этом нормализация уровня ИРФ-1 отмечалась у 68% этих пациентов.

Как показали J. Vevan и соавт. [10], первичная последовательная терапия больных акромегалией сандостатином в дозе 300—600 мкг/сут в течение 6 мес и затем терапия Сан-ЛАР 20—30 мг в месяц такой же продолжительности привели к уменьшению

более чем на 10% объема опухоли у 68% больных и нормализации уровня ИРФ-1 у 53%. А. Солао и соавт. [18] отметили уменьшение объема опухоли (более чем на 25%) у 12 из 15 вновь выявленных больных через 1 год после лечения (диаметр опухоли уменьшился в среднем на  $31,1 \pm 7,6\%$ ). Через 3 мес наблюдалось умеренное (на 26—50%) и среднее (на 51—75%) уменьшение объема опухоли только у 5 больных, тогда как в последующем у 3 больных не отмечалось дальнейшего уменьшения объема, у 3 имелось умеренное, у 6 (40%) — среднее и у 3 — выраженное (более чем на 75%) уменьшение объема опухоли. У 2 больных с микроаденомой через 12 мес лечения произошло полное исчезновение опухоли. У пациентов, получивших оперативное лечение, сокращение опухоли было менее выраженным.

Таким образом, первичная медикаментозная терапия аналогами ССТ позволяет получить близкие к норме показатели СТГ и ИРФ-1 и способствует уменьшению размеров опухоли у значительного количества больных акромегалией. Лечение аналогами ССТ перед нейрохирургическим вмешательством приводит к уменьшению объема опухоли или к ее размягчению, что способствует более частому тотальному удалению инвазивных макроаденом [19, 50] и улучшению исхода заболевания в последующем [1].

Таким образом, терапия аналогами ССТ приводит к регрессу клинической симптоматики, к снижению уровня СТГ и нормализации содержания ИРФ-1 у большинства больных акромегалией, а также к уменьшению объема опухоли. Это позволяет считать данный вид лечения методом первого выбора, конкурирующим с хирургическим. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют, что при вероятности отсутствия полного удаления опухоли (при макроаденомах или при инвазивной опухоли) у больных без хиазмального синдрома терапия аналогами ССТ биохимически и клинически столь же эффективна, как комбинация оперативного лечения с последующей терапией аналогами ССТ [41].

При лечении аналогами ССТ в связи с их системным действием возможны побочные эффекты, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): анорексия, тошнота, рвота, спастические боли в животе, вздутие живота, избыточное газообразование, жидкий стул, диарея и стеаторея. В редких случаях могут отмечаться явления, напоминающие острую кишечную непроходимость: прогрессирующее вздутие живота, выраженная боль в эпигастриальной области, напряжение брюшной стенки, мышечная "защита". Длительное использование аналогов ССТ может приводить к образованию камней в желчном пузыре [16]. Поскольку аналоги ССТ оказывает подавляющее влияние на секрецию не только СТГ, но и глюкагона и инсулина, они могут влиять на обмен глюкозы: возможно снижение толерантности к глюкозе после приема пищи. Описаны местные реакции при их внутримышечном введении, которые, как правило, слабо выражены, непродолжительны и включают в себя боль, реже припухлость и выпячивание в месте инъекции. I. Lancranjan и соавт. [39]

при лечении СДС-ЛАР больных акромегалий в течение 12 мес наблюдали развитие диареи у 11,3% больных, болей в животе у 6%, метеоризма у 4,6%, умеренную боль, покраснение в месте инъекции у 11%. Авторы не выявили значимых изменений показателей клинического и биохимического анализа крови, уровней ТТГ и свободного  $T_4$ , в то же время через 3 мес лечения отметили достоверное снижение уровня  $Hb A_{1c}$  в крови. Опыт длительного лечения СДС-ЛАР больных акромегалией и опухолями ЖКТ свидетельствует о том, что СДС-ЛАР по сравнению с подкожно вводимым сандостатином не приводит к повышению частоты образования камней желчного пузыря. Тем не менее рекомендуется проведение ультразвукового исследования желчного пузыря перед началом лечения СДС-ЛАР и каждые 6 мес в процессе лечения. Камни в желчном пузыре, если все-таки они обнаруживаются, как правило, бессимптомные. Также необходимо контролировать уровень гликемии и в случае необходимости проводить сахарпонижающую терапию.

**Агонисты дофамина.** Агонисты дофамина применяют для лечения пациентов с акромегалией более 20 лет. Около 1/3 СТГ-секретирующих опухолей гипофиза происходит из плюригормональных ацидофильных клеток и наряду с СТГ секретирует и ПРЛ. Дофаминовые агонисты могут связываться с  $D_2$ -рецепторами в гипофизе и подавлять секрецию СТГ у некоторых больных акромегалией. Точный механизм действия остается неизвестным. При обследовании более 500 больных акромегалией бромкриптин снижал уровни СТГ ниже 10 нг/л у 50% больных, ниже 5 нг/мл — у 10–20%, уменьшение объема опухоли наблюдалось только у 10–15% больных [9, 36]. Однако около 75% больных акромегалией, получающих препараты бромкриптин, отмечают субъективное клиническое улучшение в виде уменьшения потоотделения, отечности мягких тканей, слабости и интенсивности головных болей, несмотря на сохранение повышенных уровней СТГ и/или ИРФ-1 у большинства этих больных. Побочные эффекты бромкриптина широко известны и наиболее часто отмечаются при необходимости назначения высоких доз: желудочно-кишечные расстройства, транзиторная тошнота и рвота, головные боли, транзиторная постуральная гипотензия с головокружением, заложенность носа, редко — периферический вазоспазм.

За последние 15 лет в мире накопился достаточный опыт лечения больных акромегалией препаратами агонистов дофамина новой генерации: хвинаголидом (продолжительным неэрголиновым агонистом дофамина со специфической активностью к  $D_2$ -рецепторам) и каберголином (производным эрголина с селективной стимуляцией  $D_2$ -рецепторов), продолжительным (обусловленным персистенцией препарата в гипофизе) действием. Отмечена значительно лучшая переносимость препаратов новой генерации.

R. Abs и соавт. [2] в мультицентровом исследовании отметили, что назначение каберголина в максимальной еженедельной дозе 3,5 мг приводило к нормализации уровня ИРФ-1 у 39% больных и значительному снижению уровня ИРФ-1 у 28%.

Важной находкой явилось то, что у пациентов с относительно низкой концентрацией ИРФ-1 до лечения, как и у пациентов со смешанной опухолью (СТГ/ПРЛ-секретирующей), каберголин эффективно снижал уровень ИРФ-1 до нормальных значений. Так, нормализация уровня ИРФ-1 была достигнута у 53% больных с концентрацией ИРФ-1 до лечения менее 750 мкг/л и только у 17% больных с концентрацией ИРФ-1 до лечения более 750 мкг/л. Среди больных с СТГ/ПРЛ-секретирующими опухолями уровень ИРФ-1 нормализовался у 50%, среди больных с СТГ-секретирующими опухолями — только у 30%. Кроме незначительного желудочно-кишечного дискомфорта и ортостатической гипотензии, наблюдавшихся у некоторых больных в начале лечения, переносимость каберголина в целом была хорошей. Недельная доза каберголина составляла 1–2 мг. Дальнейшее увеличение дозы не приводило к увеличению эффективности (табл. 2). Уменьшение объема опухоли было продемонстрировано у 13 из 21 пациента, причем редукция опухоли более чем на 50% наблюдалась у 5 больных с СТГ/ПРЛ-секретирующей опухолью.

В другом исследовании терапию каберголином назначали 18 больным акромегалией: по предшествующим данным 10 из них были чувствительны к агонистам дофамина, а 8 — резистентны к аналогам ССТ [24]. Уровни СТГ снизились и составили менее 2 мг/л у 5 больных, находились в пределах 2–5 мг/л у 5, в то время как уровни ИРФ-1 были подавлены ниже 50% от исходного у 8 и нормализовались соответственно возрасту у 5 (27%) больных; уменьшение объема опухоли отмечено у 3 больных.

A. Colao и соавт. [20] представили результаты сравнительного исследования лечения хвинаголидом, каберголином и депо-бромкриптином 34 больных акромегалией. Назначение этих препаратов приводило к значительному снижению концентраций СТГ, ИРФ-1 и ПРЛ. Нормализация циркулирующих уровней СТГ и ИРФ-1 отмечена у

Таблица 2  
Нормализация уровня ИРФ-1 на фоне лечения каберголином у больных акромегалией

Группа больных акромегалией	Базальный уровень ИРФ-1, мкг/л	Нормализация уровня ИРФ-1, %
Все больные	300–450	67
	< 300	39
Исходный уровень ИРФ-1 менее 750 мкг/л	300–450	85
	< 300	53
Исходный уровень ИРФ-1 более 750 мкг/л	300–450	38
	< 300	17
Смешанная опухоль (СТГ + ПРЛ)	300–450	81
	< 300	50
СТГ-секретирующая (отсутствие секреции ПРЛ)	300–450	62
	< 300	35

Примечание. Терапия более эффективна в нормализации уровня ИРФ-1 у больных с исходно низкими концентрациями ИРФ-1 в крови и у больных со смешанной опухолью (СТГ+ПРЛ) ( $n = 46$ , доза каберголина менее 3,5 мг в 1 нед, средняя еженедельная доза 1–1,5 мг) [2].

44% больных, получавших хвинаголид. Напротив, уровни СТГ и ИРФ-1 не нормализовались у больных, получавших терапию каберголином и депобромокриптином. В этом исследовании процент подавления СТГ в течение лечения хвинаголидом и депобромокриптином был значительно выше, чем при лечении каберголином ( $71,4 \pm 5,3$  и  $72,4 \pm 3,3\%$  против  $48,5 \pm 4,0\%$  соответственно). У всех 34 больных отмечено улучшение клинических симптомов в течение лечения этими различными агонистами дофамина. Только у 2 больных, получавших терапию хвинаголидом, и у 1 — депобромокриптином, отмечено значительное уменьшение объема опухоли. Поля зрения и острота зрения улучшились у всех 4 больных, имевших зрительные нарушения до назначения медикаментозной терапии.

При применении агонистов дофамина сокращение опухоли у больных акромегалией наблюдается крайне редко. Последние исследования эффективности каберголина показывают, что уменьшение объема опухоли возможно у 20% больных акромегалией при длительной терапии.

Данные литературы свидетельствуют о том, что новые селективные агонисты дофамина (такие как каберголин и хвинаголид) не могут рассматриваться в качестве приемлемого первичного медикаментозного лечения для большинства больных акромегалией, поскольку циркулирующие уровни СТГ и ИРФ-1 нормализуются у небольшого количества пациентов. Данная терапия может быть рекомендована больным со смешанной СТГ/ПРЛ-секретирующей опухолью и больным акромегалией, имеющим базальную концентрацию ИРФ-1 не выше 750 мкг/л. Также агонисты дофамина могут применяться при нечувствительности к аналогам ССТ, в составе комбинированной терапии с аналогами ССТ (при их частичной биохимической эффективности), в качестве сочетанной терапии после хирургического и/или лучевого лечения (при наличии чувствительности рецепторов).

*Антагонисты СТГ.* По крайней мере у 1/3 больных акромегалией медикаментозная терапия аналогами ССТ и/или агонистами дофамина не позволяет добиться эффективного контроля заболевания. В последние 5 лет в международных исследованиях была показана клиническая эффективность нового класса препаратов, применяемых для лечения больных акромегалией, — антагонистов рецепторов СТГ.

В норме сигнальная молекула СТГ связывает 2 СТГ-рецептора через 1-й и 2-й сайты. Когда это происходит, рецепторы димеризуются и активизируется СТГ-сигнальный трансдукционный путь [40]. Генно-инженерный аналог СТГ (пегвисомант) увеличивает связывание СТГ-рецептора 1-го сайта и блокирует связывание с 2-м сайтом, что предотвращает димеризацию функционального СТГ-рецептора, инициацию действия СТГ и индукцию синтеза и секреции ИРФ-1. Это делает возможным блокирование периферических эффектов избытка СТГ на клеточном уровне независимо от присутствия ССТ- или дофаминовых рецепторов. Таким образом, пегвисомант в отличие от агонистов дофамина и аналогов ССТ угнетает периферическое действие СТГ, а не его секрецию. Глико-

лизация способствует увеличению времени вывода препарата из циркуляции за счет уменьшения почечного клиренса и, кроме того, способствует уменьшению иммуногенности.

Препараты этой группы применяют главным образом для лечения пациентов с резистентностью к аналогам ССТ. У пациентов с акромегалией при лечении пегвисомантом наблюдается значительное уменьшение симптомов заболевания, а у 89% — нормализация уровня ИРФ-1 через 4 нед терапии [55]. Отмечено дозозависимое влияние на снижение уровня ИРФ-1. В одном из мультицентровых исследований установлено, что пегвисомант обладает выраженной эффективностью и позволяет контролировать активность заболевания более чем у 90% пациентов, к нему не развивается привыкание, препарат хорошо переносится (отказ от терапии у 7,5% больных) [57]. Во время лечения концентрация СТГ повышается почти в 2 раза, вероятно, в результате снижения концентрации ИРФ-1. Р. Stewart [51] отметил нормализацию уровня ИРФ-1 в крови у 97% больных при длительном лечении (более 12 мес), причем автор не наблюдал признаков тахифилаксии ни у одного из 112 больных.

Введение препарата позволяет также в короткие сроки ликвидировать гиперинсулинемию, снизить инсулинорезистентность и тем самым компенсировать сахарный диабет у больных акромегалией, не корригирующийся введением традиционных сахарпонижающих препаратов.

Проведенные исследования не позволили ответить на вопрос, как повышенные концентрации СТГ во время лечения препаратами данной группы влияют на рост опухоли. Не было отмечено значительных изменений размеров опухоли, однако 59% пациентов получали предшествующую лучевую терапию. К. Но [34] считает, что пегвисомант следует применять для достижения контроля над активностью заболевания у пациентов, получивших хирургическое лечение и облучение, у которых терапия аналогами ССТ неэффективна. Пациенты, которым не проводили лучевую терапию, должны подвергаться тщательному мониторингу на предмет роста опухоли, поскольку действие препарата обусловлено в большей степени периферической блокадой рецепторов СТГ, а не воздействием на опухоль.

*Перспективы медикаментозной терапии в лечении акромегалии.* В большинстве случаев в алгоритме лечения больных акромегалией хирургический метод занимает ведущее положение и предлагается в качестве первого метода, при неэффективности которого в дальнейшем назначается медикаментозная терапия. Больным с высоким риском общей анестезии, сердечно-сосудистыми и респираторными осложнениями или пациентам с макроаденомой, не вызывающей компрессии зрительных нервов, но распространяющейся в кавернозные синусы, в качестве первичной терапии можно рекомендовать применение аналогов ССТ.

При неполной ремиссии на фоне комбинированной терапии максимальными дозами аналогов ССТ и агонистов дофамина проводят лучевую терапию. При неэффективности хирургического ле-

чения, медикаментозной и лучевой терапии рассматривается возможность проведения повторной операции или терапии антагонистами рецепторов СТГ [50].

Аналоги ССТ на сегодняшний день являются препаратами выбора для лечения пациентов с СТГ-секретирующей опухолью, но адекватного контроля акромегалии не достигается у 25—40% больных, получающих терапию препаратами этой группы, использующимися в мировой клинической практике. Вероятно, это является результатом экспрессии различных подтипов рССТ на мембранах соматотрофных опухолей. В действительности было продемонстрировано, что чувствительность к ОКТ связана с наличием определенных подтипов рССТ. В соматотрофных опухолях, частично или полностью резистентных к ОКТ, уровни рССТ2 мРНК оказались ниже по сравнению с более высокой экспрессией рССТ5 [47]. Наличие различных подтипов рССТ в опухолях гипофиза привело к синтезу лекарственных средств, тропных как к рССТ2, так и к рССТ5, а также ко всем подтипам рССТ. Кроме того, учитывая полученные экспериментальные и клинические данные, осуществлен синтез средства, действующего как через различные подтипы рССТ, так и через D<sub>2</sub>-рецепторы.

В перспективе новые аналоги ССТ могут быть разделены на 4 группы: 1) имеющие высокую аффинность для рССТ2, такие как ОКТ и ланреотид, а также ВМ 23023, 23190 и 23197; 2) имеющие увеличенную связывающую аффинность для рССТ5 (ВМ 23268 и 23052); 3) универсальные, имеющие связывающую аффинность для рССТ подтипов 1, 2, 3 и 5 (SOM-230); 4) комбинированные, имеющие высокую аффинность для всех подтипов рССТ, а также D<sub>2</sub>-рецепторов.

Перспективность новых аналогов ССТ, таких как SOM-230 ("универсальный" лиганд, разработанный "Новартис Фарма АГ"), возможно, будет обеспечивать практическую терапевтическую помощь в первую очередь больным акромегалией с тотальной или частичной резистентностью к аналогам ССТ первой генерации [56].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Abe T., Ludecke D. // Eur. J. Endocrinol. — 2001. — Vol. 145. — P. 137—145.
2. Abs R., Verhelst J., Maier D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 2. — P. 374—378.
3. Ahmed S., Elsheikh M., Page B. et al. // Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 50. — P. 561—567.
4. Ayuk J., Stewart S., Stewart P. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2004. — Vol. 60, N 3. — P. 375—381.
5. Ayuk J., Stewart S., Stewart P., Sheppard M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 9. — P. 4142—4146.
6. Barkan A., Lloyd R., Chandler W. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1988. — Vol. 67, N 5. — P. 1040—1048.
7. Barnard L., Grantham W., Lamberton P. et al. // Ann. Intern. Med. — 1986. — Vol. 105. — P. 856—861.
8. Bates A., Van Hoff W., Jones J., Clayton R. // Quart. J. Med. — 1993. — Vol. 86. — P. 293—299.
9. Bevan J., Webster J., Burke C. et al. // Endocr. Rev. — 1992. — Vol. 13. — P. 220—240.
10. Bevan J., Atkin S., Atkinson A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 10. — P. 4554—4563.
11. Biermasz N., Oever N., Frolich M. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2003. — Vol. 58, N 3. — P. 288—295.
12. Biermasz N., van Dulken H., Roelfsema R. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 4596—4602.
13. Brada M., Ford D., Bliss J. et al. // Br. Med. J. — 1992. — Vol. 304. — P. 1343—1346.
14. Caron P., Morange-Ramos L., Cogne M., Jaquet P. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 18—22.
15. Caron P., Tabarin A., Cogne M. J. // Eur. J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 142. — P. 565—571.
16. Chanson P., Leselbaum A., Blumberg J., Schaison G. // Pituitary. — 2000. — Vol. 2. — P. 269—276.
17. Clemmons D., Chihara K., Freda P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 10. — P. 4759—4767.
18. Colao A., Ferone D., Marzullo P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 6. — P. 2779—2786.
19. Colao A., Ferone D., Cappabianca P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 3308—3314.
20. Colao A., Ferone D., Marzullo P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 518—523.
21. Colao A., Marzullo P., Ferone D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 9. — P. 3132—3140.
22. Colao A., Marzullo P., Di Somma C., Lombardi G. // Clin. Endocrinol. — 2001. — Vol. 54. — P. 137—154.
23. Cook D. // Endocr. Pract. — 2004. — Vol. 10, N 3. — P. 213—225.
24. Cozzi R., Atanasio R., Barausse M. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 139. — P. 516—521.
25. Cozzi R., Atanasio R., Montini M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 7. — P. 3090—3098.
26. Davies P., Stewart S., Lancranjan L. et al. // Clin. Endocrinol. — 1998. — Vol. 48, N 3. — P. 311—316.
27. Eastman R., Gorden P., Glatstein E., Roth J. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1992. — Vol. 21. — P. 693—712.
28. Frohman L. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 443—445.
29. Gillis J., Noble S., Goa K. // Drugs. — 1997. — Vol. 53. — P. 681—699.
30. Gittoes N., Sheppard M., Johnson A., Stewart P. // Quart. J. Med. — 1999. — Vol. 92. — P. 741—745.
31. Giustina A., Barkan A., Casanueva F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 2. — P. 526—529.
32. Grottoli S., Gasco V., Ragazzoni F., Ghigo E. // J. Endocrinol. Invest. — 2003. — Vol. 26, N 10. — Suppl. — P. 27—35.
33. Heron I., Thomas F., Dero M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 76, N 3. — P. 721—727.
34. Ho K. // Lancet. — 2001. — Vol. 356. — P. 1743—1744.
35. Ho P., Jaffe C., Friberg R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78, N 6. — P. 1403—1410.
36. Jaffe C., Barkan A. // Drugs. — 1994. — Vol. 47. — P. 425—445.
37. Jenkins P., Akker S., Chew S. et al. // Clin. Endocrinol. — 2000. — Vol. 53. — P. 719—724.
38. Kvistborg Flogstad A., Halse J., Bakke S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 1. — P. 23—28.
39. Lancranjan I., Atkinson A. // Pituitary. — 1999. — Vol. 1, N 2. — P. 105—114.
40. Lely A., Lamberts S. // Handbook of Acromegaly / Ed. J. Wass. — Bristol, 2001. — P. 51—64.
41. Lucas T., Astorga R., Catala M. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2003. — Vol. 58, N 4. — P. 471—481.
42. Lundin P., Eden Engstrom B., Karlsson F., Burman P. // Am. J. Neuroradiol. — 1997. — Vol. 18, N 4. — P. 765—772.
43. Melmed S., Casanueva F., Cavagnini F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 9. — P. 4054—4058.
44. Melmed S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 2929—2934.
45. Minniti G., Jalfiam-Rea M., Moroni C. et al. // Clin. Endocrinol. — 1998. — Vol. 49. — P. 101—106.
46. Newman C., Melmed S., George A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 3034—3040.
47. Nielsen S., Mellemkjaer S., Rasmussen L. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2001. — Vol. 24, N 6. — P. 430—437.
48. Orme S., McNally R., Cartwright R., Belchetz P. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 8. — P. 2730—2734.
49. Sassolas O., Harris A., James-Didier A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 71. — P. 391—397.
50. Sheppard M. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2003. — Vol. 58, N 4. — P. 387—399.
51. Stewart P. // Eur. J. Endocrinol. — 2003. — Vol. 148. — P. S27—S32.
52. Stewart P., Stewart S., Clark P., Sheppard M. // Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 50. — P. 295—299.
53. Stewart P., Kane K., Stewart S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 3267—3272.

54. *Thapar K., Kovacs K., Stefanescu L. et al. // Mayo Clin. Proc. — 1997. — Vol. 72. — P. 893—900.*
55. *Trainer P., Drake W., Katznelson L. et al. // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 1171—1177.*
56. *van der Hoek J., de Herder W., Feelders R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 2. — P. 638—645.*
57. *Van der Lely A., Hutson B., Trainer P. et al. // Lancet. — 2001. — Vol. 385. — P. 1754—1759.*
58. *Verhelst J., Pedroncelh A., Abs R. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 143. — P. 577—584.*
59. *Wasko R., Jankowska A., Kotwicka M. et al. // Neuroendocrinol. Lett. — 2003. — Vol. 24, N 5. — P. 334—338.*

Поступила 05.11.04

© Р. В. РОЖИВАНОВ, В. В. ВАКС, 2005

УДК 615.357:577.175.621.011.015.4

Р. В. Роживанов, В. В. Вакс

## ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН: ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО СРЕДСТВА

Институт клинической эндокринологии (дир. — член-кор. РАМН Г. А. Мельниченко) ГУ Эндокринологического научного центра (дир. — акад. РАН И. И. Дедов) РАМН, Москва

### Биология, синтез и метаболизм дегидроэпиандростерона

Дегидроэпиандростерон (ДГЭА) — один из важных андрогенов, синтезируемых корой надпочечников из 17-гидроксипрегненолона. В сетчатой зоне коры надпочечников при участии ферментов 17, 20-десмолазы и 17- $\alpha$ -гидроксилазы происходит последовательное превращение холестерина через 17-гидроксипрегненолон (17-ОН-прегненолон) в ДГЭА. Доказано, что надпочечники принимают основное участие в синтезе ДГЭА (70%) и его менее активного метаболита — дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) (85%). Только 10% ДГЭА синтезируется в половых железах [22]. Имеются данные об образовании ДГЭА в ЦНС, где в астроцитах и нейронах обнаружены ферментные системы (P450c17), осуществляющие синтез ДГЭА из прегненолона [53].

ДГЭА-С синтезируется в основном в виде сложного эфира сульфата из сложного эфира сульфата холестерина. ДГЭА-С подвергается гидролизу, тем самым поддерживая постоянный уровень ДГЭА в плазме крови. Основное количество ДГЭА-С катаболизируется, 10% стероида выводится с мочой и совсем небольшая часть — через кишечник [3]. ДГЭА-С секретируется со скоростью 10—20 мг/сут (35—70 мкмоль/сут) у мужчин и 3,5—10 мг/сут (12—35 мкмоль/сут) у женщин, причем без циркадного ритма. ДГЭА секретируется со скоростью, составляющей соответственно 1/4 и 1/2 от скорости секреции ДГЭА-С у мужчин и женщин. Синтезируемый с более низкой скоростью, чем ДГЭА-С, ДГЭА обладает более коротким периодом полураспада. ДГЭА, как и кортизол, имеет циркадный ритм секреции с максимальным уровнем в утренние часы. В течение менструального цикла значительных изменений его уровня не выявлено [3, 4]. Поскольку метаболический клиренс ДГЭА очень высокий, его концентрация в циркулирующей крови приблизительно в 300 раз ниже уровня ДГЭА-С. ДГЭА и ДГЭА-С не связываются с белком, связывающим половые стероиды, и, следовательно, его концентрация не влияет на уровень этих гормонов. Однако ДГЭА-С связывается с альбумином сыворотки крови [22]. Из-за достаточно высокой кон-

центрации ДГЭА-С в крови, длительного периода его полураспада и высокой стабильности, а также того факта, что его источником в основном являются надпочечники, определение концентрации ДГЭА-С представляет большую диагностическую значимость, чем ДГЭА или 17-кетостероидов.

ДГЭА и ДГЭА-С катаболизируются в андрогены: андростендиол, тестостерон и дигидротестостерон. Вклад надпочечников в синтез андрогенов приближается к 40—45%, в то время как надпочечниками синтезируется лишь 15—25% от общего пула тестостерона. Существует мнение, согласно которому на долю надпочечниковых андрогенов в общей концентрации андрогенов плазмы приходится почти 95% ДГЭА-С, 90% ДГЭА, около 30% андростендиона и только 5% тестостерона [3, 5].

Эмбриональные надпочечники синтезируют существенные количества ДГЭА, но производство этого стероида снижается после рождения. Начало адrenaрхе (между 6-м и 8-м годом) характеризуется повышением биосинтеза ДГЭА, достигающего пика в 3-м десятилетии жизни [32]. В последующие возрастные периоды происходит постепенное снижение синтеза ДГЭА, и к возрасту 80 лет уровни ДГЭА составляют около 10—20% от определяемых в молодом возрасте в отличие от уровня циркулирующего кортизола, секреция которого остается относительно неизменной [49].

Концентрация ДГЭА-С в крови увеличивается только при заболеваниях надпочечников: опухолях, секретирующих андрогены, врожденной дисфункции коры надпочечников с дефицитом 21-гидроксилазы или 11- $\beta$ -гидроксилазы, АКТГ-зависимом гиперкортицизме [3, 4].

### Регуляция синтеза ДГЭА

Вопрос о регулирующей роли гипофиза в синтезе андрогенов корой надпочечников остается до сих пор недостаточно изученным. Разными исследователями показано, что основным регулирующим фактором синтеза ДГЭА и ДГЭА-С в коре надпочечников, как и других кортикостероидов, является АКТГ, поскольку его введение сопровождается увеличением концентрации как кортизола, так и ДГЭА [1, 22]. При ингибировании продукции