

## ◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005  
УДК 616.71-007.152-053.88-085.357

*И. А. Иловайская, Н. Н. Молитвословова, А. В. Воронцов, Н. П. Гончаров, Е. И. Марова*  
**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АКРОМЕГАЛИИ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ  
И ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ СОМАТУЛИНОМ**

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

Акромегалия представляет собой тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической избыточной продукцией гормона роста. На 1 млн населения приходится 50—70 случаев данного заболевания. В подавляющем большинстве наблюдений причиной заболевания является аденома гипофиза из соматотрофных клеток. К симптомокомплексу, обусловленному акромегалией, помимо укрупнения черт лица и увеличения размеров верхних и нижних конечностей, относятся головная боль, боли в суставах, повышенная утомляемость, снижение переносимости физических нагрузок, повышенная потливость, артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена, увеличение размеров внутренних органов (печени, сердца, почек) и утолщение кожных покровов [2, 10].

Длительное время лечение акромегалии было ограничено возможностями хирургического и лучевого методов. Эффективного медикаментозного лечения акромегалии не существовало. В качестве медикаментозной терапии использовали только агонисты дофамина. Однако даже на фоне применения современных пролонгированных агонистов дофамина нормализации гормональных показателей удавалось достигнуть не более чем у 20—25% пациентов [3, 5]. Кроме того, в ходе лечения агонистами дофамина не отмечается уменьшения размеров опухоли гипофиза. Поэтому пациенты с акромегалией, отягощенные соматическими заболеваниями, у которых имелись противопоказания к проведению нейрохирургического вмешательства и/или лучевой терапии, оставались практически без лечения. Чаще всего в этой ситуации оказывались больные пожилого возраста.

С появлением в клинической практике пролонгированных аналогов соматостатина у врачей-эндокринологов появились новые терапевтические возможности. Первым аналогом соматостатина, созданным для клинического применения, был октреотид. Октреотид содержит не соответствующий природной структуре соматостатина аминокислотный остаток D-Trp, поэтому расщепление пептида осуществляется медленнее (период полужизни натурального соматостатина составляет 2 мин, октреотида — 2 ч). Нормализация содержания гормона роста и инсулиноподобного фактора роста I (ИФР-I) на фоне подкожного применения октреотида в дозе 100—500 мкг 3 раза в сутки наблюдается примерно у половины пациентов [11]. Для того чтобы избежать ежедневных подкожных инъекций октреотида, неудобных для пациента, были разработаны пролонгированные аналоги соматостатина, такие как ланреотид медленного высвобождения (Соматулин® PR, Prolonged Release — PR) и октреотид длительного действия (Sandostatин® Long Acting Release — LAR) для внутримышечного введения, ланреотид аутогель для подкожного введения. В химической структуре ланреотида присутствие группы 3-(2-naftyl)-D-Ala вне кольца привело к более высокой избирательности по отношению к соматостатиновым рецепторам по сравнению с нативным соматостатином и медленному ферментному расщеплению. Ланреотид, входящий в со-

став препарата соматулин, помещен на поверхности и внутри биодegradирующих микросфер. Непосредственно после инъекции препарат высвобождается с поверхности микросфер, что сопровождается быстрым повышением концентрации ланреотида в крови через 2 ч после внутримышечного введения и последующим медленным снижением его уровня в течение примерно 48 ч. Затем происходит постепенное высвобождение ланреотида из микросфер по мере их биологического распада, что сопровождается новым повышением концентрации ланреотида в крови и сохранением его уровня не менее 1 нг/мл на 9—14-й день после инъекции [8]. Эта концентрация является терапевтически значимой и ее достаточно для контроля за секрецией гормона роста и ИФР-I у большей части пациентов с акромегалией. Кроме того, в ходе лечения аналогами соматостатина у ряда больных отмечается уменьшение размеров опухоли гипофиза [4, 5, 7], что, безусловно, является одним из неоспоримых преимуществ препарата.

Приводим наблюдение.

Большая К., 78 лет, находилась на обследовании в отделении нейроэндокринологии ЭНЦ РАМН с 16.12 по 26.12.

Клинический диагноз: акромегалия, активная форма. Эндосупраселлярная аденома гипофиза (соматотропинома). Гипопитуитаризм (вторичная надпочечниковая недостаточность, вторичный гипотиреоз). Хронический пиелонефрит в фазе обострения. Гипертоническая болезнь II стадии, ИБС, стенокардия напряжения II функционального класса. Распространенный атеросклероз с преимущественным поражением аорты, коронарных сосудов и сосудов головного мозга.

Предъявляет жалобы на общую слабость, выраженную утомляемость, отсутствие аппетита, тошноту по утрам, сухость во рту, жажду, учащенное мочеиспускание, "мешки" под глазами, снижение массы тела на 12 кг за 3 мес. Из анамнеза: впервые отметила укрупнение черт лица, увеличение размеров рук и ног в 1975 г., однако обратилась с этими жалобами в поликлинику по месту жительства в 1994 г. Была проведена краниография, выявлены значительное увеличение размеров турецкого седла, остеопороз спинки и двуконтурность дна турецкого седла. С подозрением на акромегалию была направлена в ЭНЦ РАМН для обследования. При обследовании: толщина мягких тканей стопы (ТМТС) 29 мм (норма 23 мм), СТГ 9,6 нг/мл, оральная глюкозотолерантная тест: 0-я минута — 9,6 нг/мл, 30-я минута — 9,9 нг/мл, 60-я минута — 10,5 нг/мл, 90-я минута — 10,1 нг/мл, 120-я минута — 9,9 нг/мл. Был назначен парлодел 2,5 мг (по 1 таблетке 3 раза в день), но больная принимала его нерегулярно, для контрольного обследования не явилась. Повторно обследована в 1997 г.: ТМТС 32 мм, СТГ 20,2 нг/мл, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга — эндосупраселлярная аденома размером 12 × 12 × 12 мм. С 1997 г. больная регулярно принимала парлодел по 1 таблетке 2 раза в день, большую дозу препарата пациентка не принимала в связи с плохой пере-

носимостью. В 1999 г. при контрольном обследовании базальное содержание СТГ составило 9,1 нг/мл, в 2000 г. — 9,7 нг/мл, в 2001 г. — 10,6 нг/мл. Настоящее ухудшение отмечает в последние 2 мес, когда появились вышеперечисленные жалобы. Госпитализирована в ЭНЦ РАМН для обследования.

Общее состояние средней тяжести. Акромегалиоидные черты лица. Кожные покровы бледной окраски, сухие. Подкожная жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. При поступлении АД 100/70 мм рт. ст., ЧСС 92 в минуту. Общий анализ крови без особенностей.

Общий анализ мочи: цвет соломенно-желтый, мутная, реакция кислая, плотность 1020, белок 2,3 г/л, эпителий единичный, лейкоциты густо покрывают поле зрения, эритроциты и цилиндры не найдены, бактерии в большом количестве, осадок объемистый, гнойный.

Биохимический анализ крови: общий холестерин, креатинин, мочевина, триглицериды, АСТ, АЛТ, калий, натрий, фосфор, ионизированный кальций, ЩФ, общий белок в пределах нормальных значений.

Гормональный анализ крови представлен в таблице.

Гормональный иммунологический анализ мочи: свободный кортизол в моче 100 нмоль/л (норма 120—400 нмоль/л).

ЭКГ: ритм синусовый. ЧСС 88 в минуту. Горизонтальное положение ЭОС. Недостаточность кровоснабжения миокарда верхушечно-боковой области на фоне диффузных изменений миокарда.

МРТ головного мозга (рис. 1): МРТ-картина объемного образования хиазмально-селлярной области, по сравнению с исследованием 1997 г. отмечается отрицательная динамика в виде увеличения размеров гипофиза до 18 × 24 × 14 мм, супраселлярного распространения опухоли вплоть до хиазмы, проявления признаков хронической ишемии головного мозга.

Рентгенограмма левой стопы: ТМТС 29 мм (норма до 23 мм).

УЗИ щитовидной железы: эхографических признаков патологии щитовидной железы не выявлено.

Консультация окулиста: VOD = 0,6 VOS = 0,01. Пресбиопия. Повышение внутричерепного давления. Атеросклеротически-гипертоническая ангиопатия. Маклодистрофия OS.

Консультация ЛОР-врача: ЛОР-органы без особенностей.

В отделении больной проводили терапию парентеральными препаратами гидрокортизона 75 мг/сут, в ходе лечения самочувствие значительно улучшилось, появился аппетит, перестали беспокоить вышеперечисленные жалобы, АД стабилизировалось на уровне 130—140/90 мм рт. ст.

В удовлетворительном состоянии пациентка была выписана со следующими рекомендациями: 1) кортеф 20 мг утром, 20 мг днем, 10 мг вечером; 2) L-тироксин 25 мкг утром натощак в течение 10 дней, затем 50 мкг утром на-

#### Гормональный анализ крови

Гормон	Содержание	Норма
Пролактин, мЕд/л	127	90—540
ТТГ, мЕд/л	0,1	0,25—4,0
свТ <sub>4</sub> , пмоль/л	5,5	9,0—20,0
ЛГ, Ед/л	4,5	> 20 (менопауза)
ФСГ, Ед/л	3,7	> 20 (менопауза)
АКТГ, пг/мл	2,5	10—60
Кортизол в 8 ч, нмоль/л	155	170—650
Кортизол в 23 ч, нмоль/л	35	125—270
СТГ, нг/мл	13,3	0—10,0
ИФР-1, нг/мл	437,3	118—314 для лиц старше 60 лет

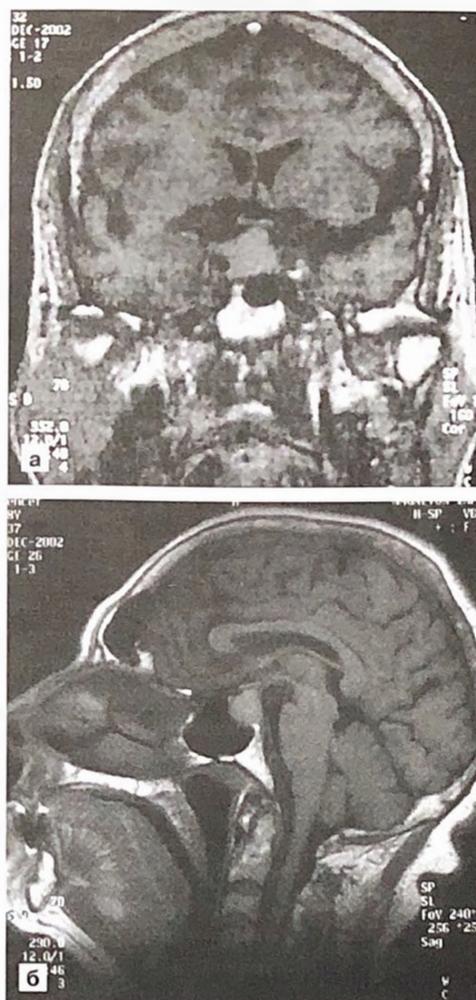


Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма гипофиза больной К. во время госпитализации в 2002 г.

Эндосупраселлярная опухоль гипофиза с тенденцией к параселлярному росту (соматотропинома). Макроаденома гипофиза, изомтенсивная на Т1-взвешенных изображениях, распространяющаяся супраселлярно до уровня хиазмы и деформирующая медленную стенку правого кавернозного синуса. Воронка гипофиза не определяется. а — Т1-взвешенные изображения, фронтальный срез (через 12 мес после лечения); б — Т1-взвешенные изображения, сагиттальный срез (после лечения).

тощак ежедневно; 3) контроль уровня свТ<sub>4</sub> через 1,5 мес; 4) соматулин 30 мг 1 мл внутримышечно каждые 14 дней в течение 6 мес; 5) контроль уровня ИФР-1 через 3 и 6 мес лечения соматулином; 6) контрольная МРТ головного мозга через 6 мес лечения соматулином; 7) цифран 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней с последующим контролем анализа мочи.

Таким образом, в ходе проведенного в декабре 2002 г. стационарного обследования было выявлено, что у больной имеются акромегалия (активная фаза), эндосупраселлярная аденома гипофиза (соматотропинома). Тяжесть состояния пациентки была обусловлена развитием гипопитуитаризма: вторичной надпочечниковой недостаточности и гипотиреоза, в связи с чем больной показана постоянная заместительная терапия глюкокортикоидами и тиреоидными гормонами. Поскольку назначение препаратов тиреоидных гормонов может ухудшить течение надпочечниковой недостаточности, во время госпитализации пациентке проводили лечение только

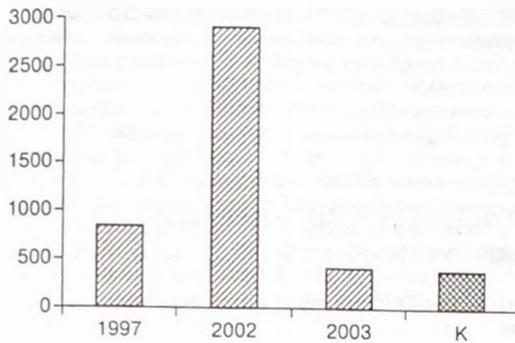


Рис. 2. Динамика объема соматотропиномы (в мм³) у больной К. на фоне различных видов медикаментозного лечения.

По оси абсцисс — годы наблюдения К — объем гипофиза здоровых лиц [1]. а — парлодел 5 мг/сут; б — соматулин 30 мг 1 раз в 14 дней.

глюкокортикоидами. После купирования клинических симптомов надпочечниковой недостаточности пациентке было рекомендовано постепенно начинать прием препаратов гормонов щитовидной железы. Обращает на себя внимание и снижение уровня гонадотропинов у пациентки постменопаузального возраста. Это свидетельствует о развитии вторичного гипогонадизма, который у пациентки постменопаузального возраста не имел значимых клинических проявлений.

Несмотря на снижение содержания СТГ с 20,2 до 9,7 нг/мл на фоне приема парлодела в суточной дозе 5 мг/сут, у пациентки продолжался рост опухоли гипофиза (увеличение объема соматотропиномы с 827 до 2896 мм³; рис. 2), что в конечном итоге привело к развитию гипопитuitarизма. Помимо этого, у опухоли появился значительный супраселлярный компонент, который мог бы в дальнейшем стать причиной нарушения зрения.

В настоящее время согласно международным стандартам Консенсуса по лечению акромегалии, базальное

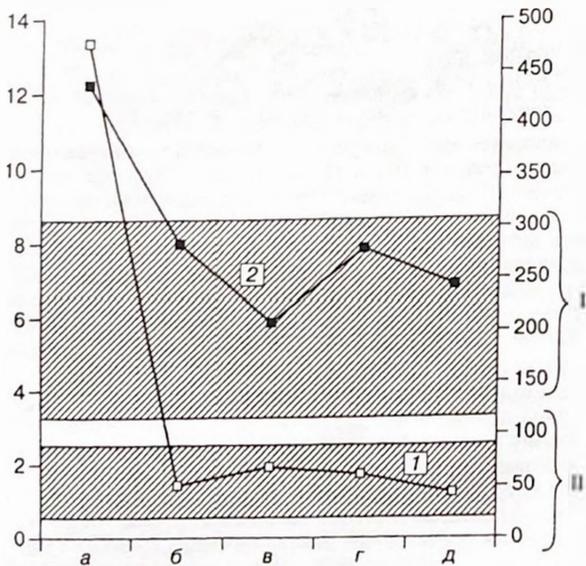


Рис. 3. Динамика содержания СТГ и ИФР-1 в ходе лечения соматулином.

По оси ординат: слева — содержание СТГ (в нг/мл), справа — уровень ИФР-1 (в нг/мл); по оси абсцисс — период наблюдения а — исходно, б — через 3 мес, в — через 6 мес, г — через 9 мес, д — через 2 мес. I — СТГ, 2 — ИФР-1. I — референсные значения ИФР-1 в соответствии с полом и возрастом, II — базальный уровень СТГ, соответствующий ремиссии акромегалии

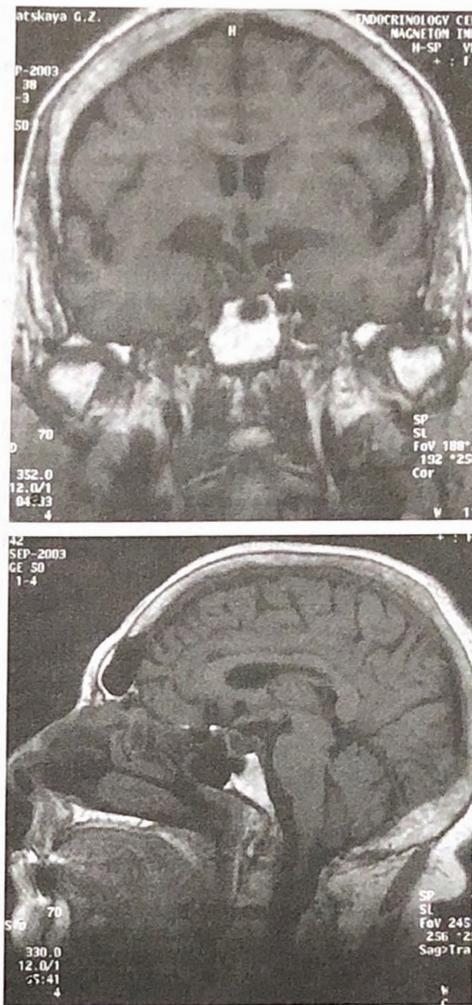


Рис. 4. Магнитно-резонансная томограмма гипофиза больной К. через 12 мес лечения соматулином. Эндоселлярная аденома гипофиза с обширным кистозным компонентом (соматотропинома).

Эндоселлярная аденома гипофиза преимущественно кистозной структуры. Воронка гипофиза отклонена влево. Хиазмальная цистерна свободна. По сравнению с предыдущим исследованием отмечаются уменьшение размеров опухоли и кистозные изменения ее структуры (выраженная положительная динамика). а — T1-взвешенные изображения, фронтальный срез (через 12 мес после лечения), б — T1-взвешенные изображения, сагиттальный срез (после лечения).

содержание гормона роста должно быть не в пределах референсных значений для здоровых лиц, а строго менее 2,5 нг/мл, подавление СТГ в ходе орального глюкозотолерантного теста должно быть менее 1 нг/мл, а содержание ИФР-1 должно соответствовать референсным значениям согласно полу и возрасту пациента [6]. Таким образом, с современных позиций, результаты лечения парлоделом у данной пациентки теперь нельзя признать удовлетворительными.

Проведение нейрохирургического вмешательства у пациентки старше 70 лет с наличием гипопитuitarизма и заболелаванй сердечно-сосудистой системы невозможно из-за крайне высокого операционного риска. Поэтому с целью предотвращения дальнейшего роста опухоли гипофиза и обратного развития хиазмального синдрома была рекомендована терапия пролонгированными аналогами соматостатина. Пациентка получала соматулин 30 мг (1 инъекция 1 раз в 14 дней в течение 12 мес). Уже

в течение 1-го месяца лечения жалоб на самочувствие пациентка не предъявляла, применение соматупина одновременно в глюкокортикоидами и тиреоидными гормонами не потребовало изменения дозы препаратов. После введения препарата у пациентки не отмечалось каких-либо побочных явлений. Содержание гормона роста и ИФР-1 нормализовалось через 3 мес лечения и оставалось в пределах, соответствующих критериям ремиссии акромегалии, в течение всего срока лечения (рис. 3). Кроме того, при контрольной МРТ головного мозга через 12 мес лечения было отмечено существенное уменьшение размеров опухоли гипофиза до  $8 \times 11 \times 10$  мм (объем опухоли уменьшился до  $422 \text{ мм}^3$ ; см. рис. 2) с формированием кистозного компонента (рис. 4).

Данное наблюдение наглядно демонстрирует возможности медикаментозного лечения пролонгированными аналогами соматостатина у пожилых больных с акромегалией. Эффект от применения пролонгированных аналогов соматостатина полностью отвечает целям лечения акромегалии: способствует быстрому снижению содержания гормона роста и ИФР-1, улучшению клинического состояния больного и уменьшению размеров опухоли гипофиза. К существенным преимуществам медикаментозного лечения можно отнести неинвазивность. Если суммировать данные многочисленных исследований эффективности соматупина в лечении акромегалии, то можно сказать, что на фоне лечения нормализация показателей ИФР-1 отмечается у 34–63%, снижение базального содержания СТГ менее  $2,5 \text{ нг/мл}$  — у 41–78%, уменьшение размеров опухоли гипофиза — у 5–60% пациентов. Значительный разброс данных можно объяснить разным контингентом пациентов и различающимися критериями, по которым оценивали уменьшение размеров опухоли в разных исследованиях. Положительный сдвиг гормональных показателей в самом начале лечения является значимым предиктором уменьшения размеров опухоли [9]. Есть данные о том, что у пациентов, получающих первичное медикаментозное лечение аналогами соматостатина, в 4 раза чаще отмечается уменьшение размеров опухоли гипофиза по сравнению с группой больных, получавших аналоги соматостатина после не-радикального оперативного или лучевого лечения [4]. У 75% пациентов с битемпоральной гемионапсией на фоне лечения удается достигнуть нормализации полей зрения [4].

Согласно современному алгоритму выбора метода лечения акромегалии, медикаментозная терапия аналога-

ми соматостатина рассматривается как альтернативный хирургическому первичный метод лечения, особенно у пациентов пожилого возраста с неоправданно высоким операционным риском, тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой и легочной систем и макроаденомами гипофиза без признаков сдавления хиазмы [10]. Появление в клинической практике соматупина существенно расширяет возможности помощи больным с таким тяжелым инвалидизирующим заболеванием, как акромегалия, и позволяет проводить адекватное лечение больным с противопоказаниями к хирургическому лечению, что в конечном итоге приводит к повышению качества жизни больных с гормонально-активными опухолями гипофиза.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Воронцов А. В. Магнитно-резонансная томография в диагностике патологии гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2001.
2. Дедов И. И., Молитвослова Н. Н., Марова Е. И. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения: Пособие для врачей. — Тверь, 2003.
3. Abs R., Verhelst J., Maiter D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 374–378.
4. Baldelli R., Colao A., Razzore P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 11. — P. 4099–4103.
5. Colao A., Ferone D., Marzullo P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 518–523.
6. Giustina A., Barkan A., Casanueva F. F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 526–529.
7. Hennessey J. V., Jackson I. M. D. // Clinical Features of Pituitary Tumors / Ed. J. A. Fagin. — 1995. — N 9. — P. 288–314.
8. Heron I., Thomas F., Dero M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 76. — P. 721–727.
9. Lucas T., Astroga R., Catala M. et al. // Clin. Endocrinol. — 2003. — Vol. 58. — P. 471–481.
10. Melmed S., Casanueva F. F., Cavagnini P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 9. — P. 4054–4058.
11. Newman C. B., Melmed S., Snyder P. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 2768–2775.

Поступила 31.03.05