

2. Для достоверного различия ГНА с вторичной гиперпролактинемией и пролактином необходимо проведение иммуногистохимического исследования опухолевой ткани. При этом в 25% случаев, расценивавшихся как ГНА с вторичной гиперпролактинемией, выявлены пролактиномы. В связи с этим при нерадикальном удалении таких аденом целесообразно назначение агонистов дофамина.

3. Среди макроаденом гипофиза, расценивавшихся как пролактиномы по клиническим и гормональным параметрам (гиперпролактинемия более 2000 мЕд/л), в 16% случаев обнаружены ПРЛ-негативные аденомы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нейроэндокринология. Клинические очерки / Под ред. Е. И. Маровой. — Ярославль, 1999. — С. 210—222.
2. Chaidarun S., Klibanski A. // Semin. in Reproduct. Med. — 2002. — Vol. 20, N 4. — P. 339—348.
3. Ferrari C., Abs R., Bevan J. et al. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 46. — P. 409—413.
4. Harms E., Siggelkow H., Buchfelder M. et al. // Dtsch. Med. Wschr. — 2003. — Bd 128, N 13. — P. 667—670.
5. Liuzzi A., Tassi V., Pirro M. T. et al. // Metabolism. — 1996. — Vol. 45, N 8. — Suppl. 1. — P. 80—82.
6. Lohmann T., Trantakis C., Biesold M. // Pituitary. — 2001. — Vol. 4, N 3. — P. 173—178.
7. Losa M., Mortini P., Giovanelli M. // J. Endocrinol. Invest. — 2005. — Vol. 28, N 4. — P. 367—370.
8. Quevedo I. // Rev. Med. Chile. — 2001. — Vol. 129, N 3. — P. 295—298.

Поступила 23.06.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.71-007.152-02:616.433-008.61]-036.1-07

В. С. Пронин¹, С. Э. Агаджанян¹, Е. П. Гитель¹, Н. Н. Молитвословова², Е. И. Марова², Т. М. Алексеева³, М. Б. Анциферов³

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ АКРОМЕГАЛИИ И ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА ПАЦИЕНТОВ ПРИ НАЧАЛЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

¹ММА им. И. М. Сеченова; ²ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва; ³Московский эндокринологический диспансер

Степень секреторной активности и продолжительность активной фазы представляют важными факторами, принимающими активное участие в патогенезе органичных и системных осложнений акромегалии, непосредственно влияющих на выживаемость больных. С целью выявления возрастных особенностей течения заболевания обследовано 140 больных активной акромегалией. В зависимости от возраста к моменту обследования все пациенты были разделены на 3 группы: 20—39 лет (14 больных), 40—59 лет (72 пациента) и 60 лет и более (54 пациента).

При сопоставительном анализе межгрупповых параметров отмечено: средний возраст пациентов при дебюте заболевания составлял соответственно 27,5 ± 1,9, 37,5 ± 1,0 и 51,2 ± 1,2 года (p = 0), продолжительность латентного периода составила 3,8 ± 0,7, 6,2 ± 0,6 и 9,3 ± 0,8 года (p ≤ 0,002). Уровень гормона роста в крови как показатель секреторной активности составлял соответственно 58,6 ± 15,3, 41,2 ± 5,9 и 20,5 ± 3,5 нг/мл (p₁₋₃ = 0,007). У пациентов с дебютом заболевания старше 50 лет основным фактором патогенеза, негативно влияющим на их выживаемость, является продолжительность активной фазы, способствующая развитию кардиоваскулярных, респираторных, обменных нарушений и злокачественных неоплазий, выраженность которых существенно ограничивает возможность хирургического вмешательства. Более показанным является использование аналогов соматостатина в относительно меньших дозах. Назначение агонистов дофамина (без учета чувствительности) и лучевого лечения (в старшей возрастной группе) представляется нецелесообразным.

Ключевые слова: клиническое течение акромегалии, возрастные различия, тактика лечения

The hormonal activity and the duration of an active phase of the disease are important factors that are involved in the pathogenesis of organ and system complications decreasing lifespan in patients with acromegaly. A hundred and forty patients with active acromegaly were examined to determine the age-related features of the course of the disease. According to the age by the moment of the examination, all the patients were divided into 3 groups: 1) 14 patients aged 20-39 years; 2) 72 patients aged 40-59 years; and 3) 54 patients aged 60 years or more. The mean age at the onset of disease was 27.5±1.9, 37.5±1.0, and 51.2±1.2 years in Groups 1, 2, and 3, respectively (p = 0.000); the duration of a latent period being 3.8±0.7, 6.2±0.6, and 9.3±0.8 years (p ≤ 0.002). The mean level of growth hormone as an indicator of secretory activity was 58.6±15.3, 41.2±5.9, and 20.5±3.5 ng/ml, respectively (p₁₋₃ = 0.007). In patients aged over 50 years at the onset of disease, the major factor of pathogenesis that negatively affected their survival is the duration of an active phase that favored the development of cardiovascular, respiratory, and metabolic diseases and malignant neoplasms, the severity of which substantially limits the capacity of a surgical intervention. The administration of somatostatin analogues in relative smaller doses is a more preferable treatment option. It is inadvisable to use dopamine agonists (without sensitivity being kept in mind) and radiotherapy (in an old age group).

Key words: clinical course of acromegaly, age-related differences, treatment policy

Акромегалия (как и ее клинический вариант — гигантизм) относится к категории эндокринных заболеваний, характеризующихся патологически высоким уровнем клеточной пролиферативной активности, приводящей не только к прогрессирующему развитию у больных множественных морфофункциональных и обменных изменений, но и к ускоренному ис-

черпанию резервных возможностей организма. Результатом продолжительной избыточной продукции гормона роста (ГР) является возникновение у больных распространенных системных нарушений с развитием полиорганной недостаточности, вызывающей существенное падение качества жизни пациентов, раннюю инвалидизацию и преждевременную смерть.

Согласно современным эпидемиологическим данным, смертность при активной акромегалии в 4—10 раз превышает таковую в общей популяции. Прежде всего это объясняется тем, что у больных акромегалией выше заболеваемость сердечно-сосудистыми, респираторными, обменными и злокачественными заболеваниями, существенно ограничивающими продолжительность их жизни [5, 13, 20]. Доказано, что ведущими факторами в патогенезе системных и органных осложнений, снижающих выживаемость больных акромегалией, являются, во-первых, степень гормональной активности опухоли гипофиза, характер и особенности ее распространения, а во-вторых — собственно продолжительность активной фазы заболевания [14].

Первая группа факторов оценивается по уровню содержания в крови ГР и инсулиноподобного ростового фактора I (ИРФ-I), динамике и направлению опухолевого роста, а также выраженности гормональных, неврологических, зрительных и иных нарушений, связанных с неконтролируемым ростом опухоли. В то же время распространенность и выраженность системных и обменных нарушений, встречающихся при акромегалии, напрямую зависят от степени и продолжительности секреторной гиперактивности.

Поскольку известно, что интенсивность гормональной продукции и скорость клеточной пролиферации имеют определенные возрастные особенности, авторы поставили цель выявить возможные возрастные различия в динамике клинической картины заболевания и оценить эффективность используемых современных методов лечения акромегалии с учетом возраста дебюта заболевания.

Материалы и методы

Обследовано 140 больных акромегалией в возрасте от 18 до 80 лет (средний возраст 55 ± 4 года), как прошедших лечение, так и с впервые поставленным диагнозом. Среди них было 109 женщин и 31 мужчина.

Подтверждением негативных медико-социальных последствий заболевания являлся тот факт, что 86 (61%) больных к моменту включения в исследование имели I—II группу инвалидности.

Из общего числа пациентов 125 больным ранее были проведены различные виды лечения: 57 пациентам — нейрохирургическое вмешательство

(трансфеноидальным или транскраниальным доступом). В связи с отсутствием клинико-биохимической ремиссии 27 больным из этой группы были назначены агонисты дофамина (АД), а 14 больным дополнительно проведена лучевая терапия (из них 10 пациентам с последующим назначением АД). В качестве первичной терапии 26 больным проведено лучевое лечение (гамма-терапия, протонное облучение). Гипофиз облучали за $6,2 \pm 0,9$ года (медиана 2—18 лет) до включения в исследование. У 20 (77%) больных этой группы лечение было дополнено назначением АД. Первичная медикаментозная терапия АД (бромокриптин, парлодел, абергин, каберголин) была назначена 42 больным (табл. 1).

Диагноз активной фазы акромегалии основывался на данных клинической картины заболевания, гормонального исследования (уровень ГР выше 2,5 нг/мл, содержание ИРФ-I выше возрастной нормы (табл. 2) и отсутствие подавления ГР на фоне приема 75 г глюкозы ниже 1 нг/мл), выраженности обменных нарушений. У всех больных оценивали общую продолжительность заболевания, длительность активной фазы, наличие и степень выраженности органных и системных нарушений, непосредственно влияющих на выживаемость и качество жизни пациентов. Всем больным проводили МРТ головного мозга с контрастным усилением, ЭКГ, УЗИ щитовидной железы, сердца, органов брюшной полости и малого таза, маммографию, колоноскопию, осмотр глазного дна и оценку поля зрения.

Определение уровней ГР и ИРФ-I в сыворотке крови проводили в отделении гормональных исследований ММА им. И. М. Сеченова с помощью хемилюминесцентного иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе "Immulate 2000" (DPC, США).

Результаты исследования обработаны с помощью программ "Statistica" и "Excel". Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ($M \pm m$). Если распределение не являлось нормальным, данные представляли в виде Me (min, max), где Me — медиана, min—max (минимальное и максимальное отклонение). Качественные показатели представляли в виде абсолютного числа наблюдений и процента от общего числа больных по выборке в целом или в соответствующей группе. Достоверность различий оценивали по t -критерию Стьюдента для независимых выработок и по χ^2 -критерию. Отличия считали достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 1

Схемы и эффективность проведенного лечения

Группа	Виды лечения и их комбинация							Ремиссия, %
	X	X + Л	X + АД	X + Л + АД	Л	Л + АД	АД	
1-я	6 (5)	1 (1)	4 (2)	1 (0)			1 (0)	61,5
2-я	8 (4)	2 (1)	19 (5)	9 (3)		6 (0)	19 (2)	23,8
3-я	2 (2)	1 (1)	4 (1)		6 (2)	14 (7)	22 (3)	33
Всего...	16 (11)	4 (3)	27 (8)	10 (3)	6 (2)	20 (7)	42 (5)	31,2

Примечание. X — хирургическое лечение, Л — лучевое лечение. В скобках — число больных с клинико-биохимической ремиссией.

Таблица 2

Референсные значения для ИРФ-1 в зависимости от возраста пациента

Возраст, годы	Возрастная норма ИРФ-1, нг/мл
21—25	116—358
26—30	117—329
31—35	115—307
36—40	109—284
41—45	101—267
46—50	94—252
51—55	87—238
56—60	81—225
61—65	75—212
66—70	69—200
71—75	64—188
76—80	59—177
81—85	55—166

Результаты и их обсуждение

Средний возраст пациентов во время предполагаемого дебюта заболевания составлял $41,8 \pm 1,1$ года. Средний возраст больных при постановке диагноза — $49,0 \pm 1,2$ года. Таким образом, усредненная продолжительность периода от дебюта заболевания до его диагностики составляла 7,2 года. Что касается продолжительности активной фазы акромегалии (периода от начала заболевания до достижения стойкой клинико-лабораторной ремиссии), то она была более длительной, составляя в среднем около 10 лет (1;31 год). У 73 (52%) больных при постановке диагноза выявляли микроаденому гипофиза, у 67 (48%) — макроаденому гипофиза.

Все пациенты в зависимости от возраста к моменту обследования были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошло 14 больных (5 мужчин и 9 женщин) в возрасте 20—39 лет, во 2-ю — 72 пациента (20 мужчин и 52 женщины) в возрасте 40—59 лет и в 3-ю — 54 пациента (5 мужчин и 49 женщин) в возрасте 60 лет и старше. Пациентов с поздним началом заболевания оказалось сравнительно много, что, по-видимому, объясняется нарастанием с возрастом числа точечных мутаций в соматотрофах.

Характеристика групп исследованных больных

Параметр	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Достоверность различия
Возраст дебюта заболевания, годы	$27,5 \pm 1,9$	$37,0 \pm 1,0$	$51,2 \pm 1,2$	$p_{1-2, 2-3, 1-3} = 0,000$
Возраст при постановке диагноза, годы	$31,3 \pm 2,0$	$43,7 \pm 0,9$	$60,5 \pm 1,1$	$p_{1-2, 2-3, 1-3} = 0,000$
Продолжительность латентного периода, годы	$3,8 \pm 0,7$	$6,2 \pm 0,6$	$9,3 \pm 0,8$	$p_{1-2} = 0,090$; $p_{2-3} = 0,002$; $p_{1-3} = 0,001$
Уровень ГР до лечения, нг/мл	$58,6 \pm 15,3^a$	$41,2 \pm 5,9^a$	$20,5 \pm 3,5^a$	$p_{1-3} = 0,007$
Уровни ГР и ИРФ-1 после неадекватного лечения, нг/мл	$11,9 \pm 5,0^b$	$21,7 \pm 3,4^b$	$9,3 \pm 1,1^b$	1-я — $p_{06} < 0,001$ 2-я — $p_{06} = 0,004$ 3-я — $p_{06} < 0,001$
	$488,8 \pm 57,7$	$592,6 \pm 44,8$	$461,1 \pm 60,5$	
Уровни ГР и ИРФ-1 у больных с ремиссией, нг/мл	$1,2 \pm 0,26^a$	$1,26 \pm 0,2^a$	$1,4 \pm 0,2^a$	1-я — $p_{00} = 0,000$; $p_{00} = 0,018$ 2-я — $p_{00} = 0,000$; $p_{00} = 0,004$ 3-я — $p_{00} = 0,000$; $p_{00} = 0,000$
	$161,4 \pm 27,5$	$144,2 \pm 22,1$	$112,4 \pm 20,7$	

Примечание. ^{a, б, в} — уровни ГР до лечения, после неадекватного лечения и при ремиссии.

Обращает на себя внимание, что с возрастом отмечается прогрессирующее уменьшение доли мужчин с акромегалией: в 1-й группе было 38,5% мужчин, во 2-й — 28%, в 3-й — всего 9,3% ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,02$). Это обстоятельство, по-видимому, обусловлено совокупностью следующих факторов: а) более агрессивное течение акромегалии у мужчин, б) меньшая по сравнению с женщинами продолжительность жизни мужского населения в РФ, в) низкая комплаентность мужчин. Показательно, что в ряде эпидемиологических исследований подтверждено негативное влияние мужского пола на показатель выживаемости [4, 10].

Для оценки характера и особенностей развития патологического процесса нас прежде всего интересовали следующие показатели: возраст дебюта заболевания, возраст пациентов при постановке диагноза и продолжительность активной фазы заболевания.

Примерный возраст пациентов при дебюте заболевания в 1-й группе составил $27,5 \pm 1,9$ года, во 2-й — $37,5 \pm 1,0$ года, в 3-й — $51,2 \pm 1,2$ года ($p_{1-2, 2-3, 1-3} = 0,000$).

Средний возраст пациентов при постановке диагноза в 1-й группе составил $31,3 \pm 2,0$ года, во 2-й — $43,7 \pm 0,9$ года, в 3-й — $60,5 \pm 1,1$ года ($p_{1-2, 2-3, 1-3} = 0,000$). Латентный период у больных в 1-й группе продолжался $3,8 \pm 0,7$ года, 2-й — $6,2 \pm 0,6$ года и 3-й — $9,3 \pm 0,8$ года ($p_{1-2} = 0,090$, $p_{2-3} = 0,002$, $p_{1-3} = 0,001$).

Сведения о группах приведены в табл. 3.

У 50% больных 1-й группы, несмотря на сравнительно короткий донозологический этап ($3,8 \pm 0,7$ года), при постановке диагноза определялась макроаденома гипофиза с экстрааселлярным распространением, сопровождающимся развитием зрительных и неврологических нарушений. При оценке влияния продолжительности активной фазы на размер опухоли гипофиза установлено, что у больных с выявленной микроаденомой гипофиза латентный период до постановки диагноза был меньше, чем у больных с макроаденомой — $2,9 \pm 0,6$ и $4,9 \pm 1,1$ года соответственно. При этом

Таблица 3

отмечалась положительная корреляция между размером опухоли и степенью ее гормональной активности. Так, уровень ГР у больных с макроаденомой составлял $95,6 \pm 25,6$ нг/мл, у пациентов с микроаденомой — $21,5 \pm 6,3$ нг/мл ($p < 0,05$). Данный факт указывает на то, что в 1-й группе увеличение продолжительности активной фазы акромегалии сопровождается достоверным нарастанием объема и секреторной активности опухоли гипофиза.

Во 2-й группе латентный период составил $6,2 \pm 0,6$ года, т. е. примерно в 1,5 раза превышал таковой в 1-й группе. При МРТ у 57% пациентов выявлена макроаденома, у 43% — микроаденома гипофиза. Так же как и в 1-й группе, размеры аденомы положительно коррелировали с продолжительностью латентного периода. У больных 2-й группы с макроаденомой гипофиза этот период составил $5,1 \pm 0,82$ года, тогда как у больных с макроаденомой гипофиза он был более продолжительным — $7,0 \pm 0,9$ года. Уровень ГР у больных с макроаденомой составлял $43,3 \pm 7,7$ нг/мл, тогда как у больных с микроаденомой гипофиза он был несколько ниже — $38,2 \pm 9,5$ нг/мл.

Обращает на себя внимание, что у больных 3-й группы (самых старших по возрасту) донозологический период составил $9,3 \pm 0,8$ года независимо от размера опухоли гипофиза ($p_{1-2-3} = 0,002$). При этом, несмотря на увеличение латентного периода, по сравнению со 2-й группой доля больных с выявленной макроаденомой гипофиза в 3-й группе была достоверно меньше, составляя соответственно 57 и 35% ($p = 0,002$).

Если судить о гормональной активности соматотропином в различных возрастных группах, то прослеживается поступательное ее снижение по мере увеличения возраста. Так, в 1-й группе усредненный уровень ГР составил $58,6 \pm 15,3$ нг/мл, во 2-й — $41,2 \pm 5,9$ нг/мл, в 3-й — $20,5 \pm 3,5$ нг/мл ($p_{1-3} = 0,007$). Подтверждением сказанного является статистически достоверное ($p = 0,002$) снижение в старшей возрастной группе доли больных с макроаденомами гипофиза (с 57% во 2-й группе до 35% в 3-й) и превалирование пациентов с микроаденомами гипофиза (65% в 3-й группе против 43% во 2-й).

Что касается возрастной динамики опухолевой гормональной активности, то в 1-й группе уровень ГР у больных с макроаденомой гипофиза составлял $95,6 \pm 25,6$ нг/мл, во 2-й — $43,3 \pm 7,7$ нг/мл, тогда как в 3-й — $20,2 \pm 4,7$ нг/мл (соответственно $p_{1-2} = 0,018$, $p_{2-3} = 0,055$, $p_{1-3} = 0,000$). Причем в 3-й группе отсутствовали различия по уровню ГР между больными с макро- и микроаденомами гипофиза ($20,2 \pm 4,7$ и $20,6 \pm 4,9$ нг/мл соответственно).

Показательно, что по мере увеличения возраста увеличивается промежуток времени, необходимый для развития макроаденомы гипофиза. В 1-й группе этот период составил $4,9 \pm 1,1$ года, во 2-й — $7,0 \pm 0,9$ года, в 3-й — $9,3 \pm 0,8$ года ($p_{1-3} = 0,006$), что также, на наш взгляд, свидетельствует о снижении с возрастом секреторной и пролиферативной активности соматотропином. На биологическом уровне это подтверждается прогрессирующим (по мере увеличения возраста) уменьшением про-

дукции ГР, что проявляется соответствующим снижением содержания ГР и ИРФ-I в крови.

При оценке эффективности ранее проведенного лечения акромегалии мы исходили из критериев, согласованных международным консенсусом [12], согласно которым на достижение клинко-биохимической ремиссии указывают: снижение базального уровня ГР ниже $2,5$ нг/мл, подавление содержания ГР ниже $1,0$ нг/мл на фоне приема 75 г глюкозы, нормализация уровня ИРФ-I в соответствии с возрастной нормой, нормализация гемодинамических и обменных нарушений, предупреждение развития неврологических, кардиоваскулярных, респираторных и обменных осложнений.

Данные, свидетельствующие о характере и эффективности проведенного лечения, приведены в табл. 1 и 3.

Эффективность хирургического лечения в данной группе составила $68,7\%$, хирургического лечения в сочетании с лучевой терапией — 75% , хирургического лечения в сочетании с АД — $29,6\%$, хирургического лечения в сочетании с лучевой терапией и назначением АД — 30% . Эффективность лучевой терапии в качестве первоначального метода лечения составила всего 33% , а в сочетании с назначением АД — 35% . Наименьший процент ремиссии наблюдался при назначении АД — $11,9\%$.

Таким образом, наибольший процент ремиссии, согласно международным критериям, отмечен у больных при использовании хирургического метода лечения.

Ниже приведены результаты лечения в различных клинических группах. Из 14 больных 1-й группы 13 пациентам было проведено следующее лечение: 6 — только хирургическое вмешательство, 1 — в сочетании с лучевой терапией, 4 — в сочетании с назначением АД, 1 — в сочетании с лучевой терапией и АД. Таким образом, оперативное вмешательство выполнено 12 из 13 пациентов. Один больной получал лишь АД в качестве монотерапии (см. табл. 1).

Исходный уровень ГР у больных 1-й группы в среднем составлял $58,6 \pm 15,3$ нг/мл. На фоне проведенного лечения у всех больных отмечалось достоверное снижение уровня ГР, однако полная ремиссия выявлена только у 8 ($61,5\%$) из 13 больных, у которых уровень ГР в сыворотке составил $1,2 \pm 0,26$ нг/мл, ИРФ-I — $161,4 \pm 27,5$ нг/мл. У больных с сохраненной активностью заболевания содержание ГР составило $11,9 \pm 5,0$ нг/мл, ИРФ-I — $488,8 \pm 57,7$ нг/мл ($p < 0,001$) (см. табл. 3).

Сравнительно высокий процент больных с нерадикальной аденомэктомией, по-видимому, объясняется, во-первых, большим объемом опухоли гипофиза с инвазивным ростом ко времени диагностики заболевания, во-вторых — более молодым возрастом пациентов, у которых более активна клеточная пролиферация.

Во 2-й группе лечение было проведено 63 из 72 больных: хирургическое лечение в качестве монотерапии — 8, в сочетании с лучевой терапией — 2, с использованием АД — 19, в сочетании с лучевой терапией и АД — 9 пациентам. Лучевая терапия, дополненная приемом АД, была назначена 6 пациентам, первичное лечение АД — 19 больным.

По итогам проведенного лечения, полная ремиссия во 2-й группе отмечена у 15 (23%) больных из 63. Уровень ГР у пациентов с ремиссией составил $1,26 \pm 0,2$ нг/мл, ИРФ-I — $144,2 \pm 22,1$ нг/мл. У больных с сохраняющейся активностью заболевания содержание ГР составило $21,7 \pm 3,4$ нг/мл, ИРФ-I — $592,6 \pm 44,8$ нг/мл. Различия между подгруппами статистически достоверно, $p < 0,001$ (см. табл. 3). Обращает на себя внимание, что во 2-й группе по сравнению с 1-й выявлена значительная доля пациентов с нерадикальной аденомэктомией (89,4% против 58,3%; $p = 0,044$), которым дополнительно требовалось лучевое или медикаментозное лечение. Напомним, что во 2-й группе наблюдался наибольший процент макроаденом с инвазивным ростом, что, возможно, объясняется более продолжительным активным периодом акромегалии. Отмечена низкая эффективность использования лучевой терапии при сравнительно продолжительном ($6,2 \pm 0,9$ года) постлучевом периоде и АД в качестве монотерапии, так и комбинированного лечения.

Пациенты 3-й группы (60 лет и старше) представляли для нас интерес в силу того, что при акромегалии декларируется относительно низкая продолжительность жизни. В связи с этим были предприняты усилия по изучению характера развития заболевания в пожилом возрасте. Как уже отмечалось, примерный дебют заболевания у 54 больных 3-й группы приходился на возраст $51,2 \pm 1,2$ года с продолжительностью латентного периода в среднем $9,3 \pm 0,8$ года.

Как следует из анамнестических данных, лечение данной группы пациентов характеризовалось низкой хирургической активностью — 7 (13%) больных, преимущественным назначением лучевой терапии — 20 (37%) больных и АД — 36 (66,7%) больных. Согласно результатам исследования, эффективность хирургического лечения составила 28,6%, радиотерапии — 10%, АД в качестве монотерапии — 13%. Эти неутешительные результаты указывают на необходимость пересмотра лечебной тактики у больных старшего возраста.

В целом по 3-й группе, несмотря на достоверное снижение уровня ГР с $20,5 \pm 3,5$ до $9,3 \pm 1,1$ нг/мл, полная биохимическая ремиссия заболевания (содержание ГР $1,4 \pm 0,2$ нг/мл; $p = 0,000$) наблюдалась лишь в 33% случаев (у 16 из 49 больных). Уровень ИРФ-I у больных с сохраняющейся активной акромегалией составил $461,1 \pm 60,5$ нг/мл, у больных в стадии ремиссии — $112,4 \pm 20,7$ нг/мл ($p = 0,000$) (см. табл. 3).

При оценке общих результатов ранее проведенного лечения обращает на себя внимание, что у 86 (68,8%) из 125 больных сохранялась активная стадия заболевания. Несмотря на некоторое снижение, уровни ГР и ИРФ-I находились выше возрастной нормы, что, как известно, является основным фактором, способствующим дальнейшему прогрессированию органых и системных осложнений и снижению выживаемости больных.

Среди факторов риска, существенно влияющих на выживаемость больных при акромегалии, выделяют предикторы преждевременной смерти и предикторы, усугубляющие течение заболевания.

К первым относятся артериальная гипертензия (АГ), декомпенсированный сахарный диабет, сохраняющийся после неадекватного лечения, высокий уровень ГР, длительность латентного периода и возраст пациентов. Усугубляют течение заболевания большие размеры опухоли гипофиза, ее супраселлярное распространение, высокий до- и послеоперационный уровень ГР и продолжительность периода от начала заболевания до его диагностики [13]. Таким образом, пожилой возраст пациентов, большая продолжительность скрытого периода акромегалии негативно влияют как на продолжительность предстоящей жизни больных, так и на ее качество.

Из характерных осложнений акромегалии следует выделять как локальные, обусловленные агрессивным ростом опухоли, так и системные, характеризующиеся полиорганной патологией. Локальные осложнения, прежде всего, проявляются воздействием быстро и инвазивно растущей опухоли гипофиза на окружающие структуры, что приводит к развитию тропной недостаточности, зрительных и неврологических нарушений. Степень выраженности данных осложнений непосредственно зависит от активности и направленности опухолевого роста.

К системным осложнениям акромегалии относятся кардиоваскулярные, респираторные, суставные, обменные нарушения, а также неопластические процессы. По данным различных авторов, среди наиболее часто встречающихся причин смерти больных акромегалией в 30—62% случаев выделяют кардиоваскулярные, в 14—25% — респираторные нарушения, в 11—50% случаев — онкологические процессы [7, 19].

У 78% обследованных нами пациентов выявлена различной степени выраженности кардиопатия, проявляющаяся концентрической гипертрофией левого и правого желудочков, развитием клапанной недостаточности, признаками ишемии миокарда с нарушением ритма и проводимости. В основе развития кардиомиопатии лежит продолжительная гиперсекреция ГР и ИРФ-I, приводящая к увеличению размеров и числа кардиомиоцитов с последующим их интерстициальным фиброзом в результате усиленного апоптоза [11].

При межгрупповом сравнении было отмечено, что индекс массы левого желудочка значительно повышается у пациентов более старших возрастных групп с большей продолжительностью заболевания. У 60% больных обнаружен атеросклеротический кардиосклероз с дилатацией сердечных камер и развитием относительной клапанной недостаточности. Поскольку выраженность поражения клапанного аппарата сердца положительно коррелирует с продолжительностью активной стадии заболевания [8], то неудивительно, что эти изменения наиболее часто наблюдаются у больных 3-й группы.

У 65% больных 3-й группы выявлена АГ, которая, как известно, существенно влияет на развитие гипертрофии левого желудочка. При этом нередко отмечалось повышение диастолического давления, которое считается предиктором кардиальной гипертрофии [19].

Доказано, что факт длительного повышения уровней соматотропного гормона и ИРФ-I является самостоятельным фактором, влияющим на развитие кардиальной гипертрофии, дополнительно к АГ и сахарному диабету. Согласно результатам фрамингемского кардиологического исследования, гипертрофия левого желудочка является предиктором высокого риска развития серьезных кардиальных нарушений, включая внезапную смерть. Соотношение между реальной и ожидаемой смертностью у леченых больных в 1,2—1,3 раза превышает таковую в среднем в популяции. Предикторами снижения выживаемости являются продолжительность активной фазы акромегалии, уровень ГР (особенно после ОГТТ) и содержание ИРФ-I. Тяжесть ситуации усугубляют пожилой возраст, высокое диастолическое и пульсовое давление, курение, сахарный диабет, ожирение, гиперлипидемия [6, 9].

У 50,7% больных выявлены различной степени выраженности респираторные нарушения, проявляющиеся хронической гиповентиляцией и развитием обструктивного апноэ во сне. Возникающая в результате этих процессов хроническая гипоксия является дополнительным фактором, способствующим поддержанию АГ и прогрессированию кардиопатии. У 64,5% пациентов обнаружен диффузный или узловой зоб. Акромегалоидная артропатия, проявляющаяся деформациями суставов, снижением их подвижности и артралгиями, отмечена у 93% больных. У 30% обследованных имеет место нарушение толерантности к глюкозе или манифестный сахарный диабет. Нарушения липидного обмена с высоким коэффициентом атерогенности сыворотки зафиксированы у 43% больных с активной акромегалией, более выражены они при сопутствующем нарушении углеводного обмена.

У женщин миома матки, фиброзно-кистозная мастопатия, рак молочных желез зарегистрированы в 40; 31 и 4,6% случаев соответственно. В 11,4% случаев выявлены полипы толстого кишечника. Отмечена прямая корреляция между числом и степенью выраженности представленных осложнений, продолжительностью активной фазы акромегалии и содержанием ГР и ИРФ-I в крови. Выраженность системных осложнений подчас бывает настолько велика, что даже достижение биохимической ремиссии не гарантирует ожидаемого повышения выживаемости [6, 16].

Исходя из того, что ведущими факторами в патогенезе системных осложнений при акромегалии являются продолжительность гиперсоматотропинемии и выраженность секреторной активности, можно сделать вывод, что вклад каждого из этих патологических факторов меняется в зависимости от возраста больного.

При дебюте заболевания у пациентов моложе 30 лет ведущим в патогенезе является повышенная гормональная активность, способствующая прогрессивному увеличению клеточной массы тканей с развитием выраженных скелетных деформаций, органических и метаболических изменений. Для данного сценария развития событий характерным является быстрое увеличение объема опухоли гипофиза с экспансивным и инвазивным ростом, с вы-

ходом за пределы турецкого седла и развитием зрительных и неврологических нарушений. С одной стороны, стремительное развертывание клинической картины акромегалии с характерным изменением внешнего облика способствует более быстрой диагностике заболевания, с другой — агрессивный характер развития опухолевого процесса существенно снижает процент достижения клинико-биохимической ремиссии при проведении хирургического или лучевого лечения.

Как показали наши данные, в 1-й и 2-й группах выявлено более значительное повышение ГР и ИРФ-I по сравнению с 3-й группой, что положительно коррелировало с более высоким удельным весом макроаденом гипофиза и развитием неврологических осложнений у более молодых пациентов.

Таким образом, развитие болезни в возрасте от 30 до 50 лет представляется наиболее драматичным, поскольку тогда наиболее полно раскрываются негативные потенциалы повышенной гормональной активности и продолжительной гиперсоматотропинемии; поэтому течение заболевания осложняется как неврологическими нарушениями, вызванными экстраселлярным распространением опухолевого процесса, так и активным развитием органических и обменных нарушений. В нашем регионе это наиболее многочисленная группа больных с наибольшим удельным весом макроаденом (57%). Полагаем, что данная категория больных будет нуждаться в срочном комплексном хирургическом, медикаментозном и (при необходимости) радиологическом лечении.

При дебюте заболевания в более позднем возрасте (старше 50 лет) доминирующим фактором в сценарии развития патологических событий становится продолжительность активной фазы акромегалии, которая и вносит свой негативный вклад в развитие системных и органических осложнений, проявляющихся гипертензионными, кардиоваскулярными, гиповентиляционными, суставными, обменными, неопластическими и т. д. нарушениями. В данном случае можно сослаться на работу I. M. Nabarro [15], свидетельствующего, что у пациентов старше 50 лет латентный период от начала заболевания до его диагностики, как правило, в 2 раза продолжительнее по сравнению с 30-летними больными и составляет соответственно 12,3 и 6,0 года. Понятно, что чем выше продолжительность скрытого периода заболевания, тем больше осложнений выявляется при его диагностике. Как следует из приведенных нами данных, несмотря на сравнительно небольшое увеличение уровня ГР в старшей возрастной группе, содержание ИРФ-I существенно превышало физиологическую возрастную норму, что собственно и являлось основной причиной поступательного развития морфофункциональных нарушений.

Представленные данные согласуются с выводами клинико-эпидемиологического исследования, проведенного Е. А. Найденовым, в котором упоминаются возрастные особенности клинического течения акромегалии в зависимости от того, когда (моложе или старше 45 лет) наступил дебют заболевания. Отмечается, что в отличие от скорого раз-

вития патологического процесса у молодых лиц с повышенной гормональной активностью и преваляцией макроаденом, течение акромегалии с началом в пожилом возрасте характеризуется медленным развитием, отсутствием выраженности клинических признаков активности процесса и небольшим увеличением размеров турецкого седла [3].

Известно, что при активной акромегалии риск кардиоваскулярных нарушений существенно повышается при АГ, сахарном диабете, дислипидемии, ожирении, инсулинорезистентности [17]. Доказано, что нормализация содержания ИРФ-I способствует уменьшению гипертрофии желудочков сердца, снижению величины диастолического давления и уменьшению риска развития фатальных кардиальных нарушений [6, 18]. В связи с этим наиболее актуальной клинической проблемой на сегодняшний день является отработка лечебных алгоритмов, обеспечивающих достижение стойкой нормализации имеющихся гормональных нарушений, как неперемного условия профилактики прогрессирования системных и органических осложнений.

Применительно к пациентам с поздним дебютом заболевания следует отметить, что преваляция доли макроаденом гипофиза с отсутствием экстраселлярного распространения, сравнительно небольшие уровни ГР и ИРФ-I создают более благоприятные условия для радикального хирургического лечения.

Однако наличие в этом возрасте сочетанных осложнений, в первую очередь признаков сердечной и дыхательной недостаточности, нередко становится противопоказанием для проведения оперативного вмешательства даже при наиболее щадящем трансфеноидальном доступе. Эффективность использования лучевого лечения в этой возрастной группе также представляется сомнительной ввиду достаточно продолжительного периода ожидания полной ремиссии, достижение которого при сравнительно низкой выживаемости данной категории больных, становится нереальным.

Что касается применения АД в качестве как монотерапии, так и комбинированного лечения, то, как показали наши данные, целесообразность их использования представляется сомнительной, за исключением тех редких случаев, когда есть убедительные основания предполагать наличие у больных смешанных аденом (соматопролактином). Подтверждением этого факта являются сочетанное с ГР повышение уровня пролактина и парадоксальная реакция на внутривенное введение тиролиберина (достоверный секреторный выброс ГР) и прием парлодела (с нормализацией уровня ГР в сыворотке крови) [1].

Для данной категории больных наиболее показанным представляется широкое использование синтетических аналогов соматостатина (октреотид, ланреотид). Пролонгированные препараты этой группы хорошо зарекомендовали себя как эффективное средство, обеспечивающее не только стойкую клинико-биохимическую ремиссию, но и обратное развитие опухолевого процесса. В частно-

сти, использование нами для лечения больных с сохраняющейся активностью акромегалии препарата "Сандостатин Лар" в большинстве случаев приводило к стойкой нормализации содержания ГР и ИРФ-I, что сопровождалось значительным улучшением клинической симптоматики [2]. Хотелось бы отметить, что эффективная доза препарата непосредственно зависит от секреторной активности и потому должна быть тем выше, чем меньше возраст пациента. Если для больных моложе 45 лет средняя терапевтическая доза препарата должна составлять 20—30 мг и более, то для более пожилых пациентов доза 10 мг может являться достаточной для поддержания биохимической ремиссии.

Полагаем, что возраст пациента при начале заболевания может служить дополнительным прогностическим фактором, влияющим на последующую лечебную стратегию, поскольку косвенно свидетельствует об интенсивности гормональной активности и возможном характере развития патологического процесса.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что, независимо от особенностей клинического течения заболевания, ведущим принципом лечения акромегалии является своевременная и стойкая ликвидация активности патологического процесса. Только длительная биохимическая ремиссия является основой для профилактики специфических системных и органических нарушений и внезапной смерти, способствуя тому, чтобы продолжительность предстоящей жизни больных не отличалась от таковой в общей популяции [6].

Выводы

1. Отмечается низкая эффективность используемых методов лечения акромегалии, в результате чего большая часть пациентов (68,8%) длительно пребывает в активной стадии акромегалии, что негативно влияет на их выживаемость. В связи с этим требуется радикальный пересмотр лечебной концепции.
2. Наиболее эффективным методом лечения акромегалии является селективная аденомэктомия, проведенная на раннем этапе развития заболевания.
3. Представляется нецелесообразным широкое использование в лечении агонистов дофамина без предварительного проведения теста на чувствительность к препарату.
4. Более активное клиническое применение синтетических аналогов соматостатина позволяет достичь биохимической ремиссии у подавляющего числа больных с акромегалией.
5. Возрастные особенности развития заболевания следует учитывать при разработке диагностической и лечебной стратегии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиника и диагностика гипоталамо-гипофизарных заболеваний / Мельниченко Г. А., Пронин В. С., Романцова Т. И. и др. — М., 2005.
2. Марова Е. И., Молитвослова Н. Н., Пронин В. С. и др. // Врач. — 2004. — № 12. — С. 53—56.

3. *Найденев Е. А.* Клинико-эпидемиологично проучване на акромегалията в НР България // Автореф. канд. дис. — София, 1978. — С. 50.
4. *Alexander L., Appleton D., Hall R.* // Clin. Endocrinol. — 1980. — Vol. 12. — P. 71–79.
5. *Bengtsson B.* et al. // Acta Med. Scand. — 1988. — Vol. 223. — P. 327–335.
6. *Biermasz N. R., Dekker F. W., Pereira A. M.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 6. — P. 2789–2796.
7. *Brunner J. E.* et al. // Clin. Endocrinol. — 1990. — Vol. 32. — P. 65–71.
8. *Clayton R. N.* // Endocr. Rev. — 2003. — Vol. 24, N 3. — P. 272–277.
9. *Colao A., Ferone D., Marzullo P., Lombardi G.* // Endocr. Rev. — 2004. — Vol. 25, N 1. — P. 102–152.
10. *Etzabe J., Gaztambide S., Latorre P., Vaazquez J. A.* // J. Endocrinol. Invest. — 1993. — Vol. 16. — P. 181–187.
11. *Frustaci A., Chimenti C., Setoguchi M.* et al. // Circulation. — 1999. — Vol. 99, N 11. — P. 1426–1434.
12. *Giustina A., Barcan A., Casanueva F. F.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 526–529.
13. *Holdaway I. M., Rajasoorya R.* // Pituitary. — 1999. — Vol. 2, N 1. — P. 29–41.
14. *Holdaway I. M., Rajasoorya R., Gamble G. D.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 2. — P. 667–674.
15. *Nabarro J. D.* // Clin. Endocrinol. — 1987. — Vol. 26, N 4. — P. 481–512.
16. *Orme S. M.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 2730–2734.
17. *Puder J. J., Nilavar S., Post K. D., Freda P. U.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, N 4. — P. 1972–1978.
18. *Serri O., Beauregard C., Hardy J.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 658–661.
19. *Van der Lely A. J., Beckers A., Daly A. F.* et al. // Acromegaly (Pathology, Diagnosis and Treatment). — 2005. — P. 40.
20. *Wright A. D.* et al. // Quart. J. Med. — 1969. — Vol. 39. — P. 1–16.

Поступила 20.12.05

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.453-008.61-06:616.64-007.17

Л. К. Дзеранова, Е. Н. Гиниятуллина, А. А. Пищулин, И. С. Яровая, А. Н. Тюльпаков БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО—КУШИНГА НА ФОНЕ СИНДРОМА ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ФЕМИНИЗАЦИИ

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

Синдром тестикулярной феминизации — СТФ (синонимы: тестикулярная феминизация, синдром нечувствительности к андрогенам, androgen insensitivity syndrome — AIS, синдром Морриса) представляет собой полную или частичную нечувствительность тканей к андрогенам при хорошей чувствительности к эстрогенам, обусловленную нарушением связывающей способности рецептора андрогенов. Синдром наследуется по X-сцепленному рецессивному типу [4, 7, 11, 15, 16].

Синдром впервые описан в 1817 г., а в 1953 г. Моррис предложил термин СТФ [2].

Патогенез СТФ обусловлен дефектом гена рецептора к андрогенам, расположенного на коротком плече X-хромосомы. В процессе эмбриогенеза у больных с этим синдромом под влиянием Y-хромосомы гонады дифференцируются как яички, секретирующие тестостерон и антимюллеровый фактор, приводящий к регрессии мюллеровых производных. Однако из-за дефекта гена андрогенных рецепторов (AR) отсутствует чувствительность к тестостерону и дигидротестостерону, ответственных за формирование мужского фенотипа (мужской уретры, предстательной железы, полового члена и мошонки). Таким образом, закономерно формируется женский фенотип при отсутствии производных мюллеровых протоков (маточных труб, матки и верхней трети влагалища). Всем больным с полной формой синдрома тестикулярной феминизации присваивается с рождения женский гражданский пол [1].

Ранее диагностика СТФ основывалась на результатах клинико-генеалогического, цитогенетического и гормонального исследований [3, 5]. В настоящее время широко используются методы молекулярно-генетического анализа.

Молекулярно-генетический анализ гена AR имеет важное практическое значение. Идентификация мутаций гена при наличии характерной клинической картины подтверждает диагноз СТФ с вероятностью, близкой к 100%. Кроме того, исследование гена AR может быть использовано для проведения пренатальной диагностики и выявления гетерозиготного носительства в семьях,отягощенных СТФ [13].

Выделяют полную и неполную формы синдрома. При полной форме синдрома наружные гениталии имеют правильное женское строение, при неполной форме — от интерсексуального до правильного мужского.

Для полной формы характерно отсутствие волосяного покрова на лобке и в подмышечных впадинах, типичное женское телосложение, хорошее развитие молочных желез, наружных женских половых органов. Влагалище нормальное или укороченное, заканчивается слепом; яички чаще всего располагаются у выхода из паховых каналов или в "больших половых губах" — расщепленной мошонке. Причиной обращения к врачу является отсутствие менструаций, при этом пациенты не сомневаются в своей принадлежности к женскому полу. В некоторых случаях они вынуждены обращаться к врачу из-за не-