

Учитывая высокую частоту (87,5%) двустороннего поражения ЩЖ, частое и раннее регионарное метастазирование (46,9%) при ПМРЩЖ, минимальным объемом оперативного вмешательства должна быть тиреоидэктомия, дополненная различными вариантами лимфодиссекции шеи. Результаты лечения напрямую зависят от стадии заболевания. Благодаря генетическому исследованию стала возможной ранняя, даже доклиническая диагностика НМРЩЖ. Так, мы выявили 8 носителей RET-мутации на доклиническом этапе и у 3 из них выполнили ТТЭ. Во всех 3 случаях были обнаружены микроочаги медуллярной карциномы без регионарных метастазов.

Учитывая редкость семейных случаев ПРЩЖ (4,3%), низкую выявляемость при клиническом скрининге (4 из 24 семей) и отсутствие данных в пользу большей агрессивности семейных случаев, проводить клиническое обследование кровных родственников больных СПРЩЖ нецелесообразно. Лечебная тактика при СПРЩЖ не должна отличаться от стандартной, так как сравнительный анализ семейного и спорадического ПРЩЖ свидетельствует об их сходном клиническом течении.

Выводы

1. Рак ЩЖ носил семейный характер в 6,6% случаев. МРЩЖ был наследственным у 26,5% больных, ПРЩЖ — у 4,3% обследованных.

2. Генетический скрининг среди кровных родственников больных МРЩЖ позволил диагностировать заболевание на доклинической стадии опухоли и провести превентивное хирургическое лечение. Скрининг компонентов синдрома МЭН 2 повысил его выявляемость в 1,8 раза.

3. RET-мутации у больных НМРЩЖ чаще локализовались в 634-м кодоне (в 63,6% случаев). При данной мутации отмечено наиболее агрессивное течение заболевания.

4. Мультицентричность и билатеральность опухолевых очагов (в 87,5% случаев), частое метастатическое поражение регионарных лимфоузлов (в 46,9% наблюдений) при НМРЩЖ оправдывают выполнение ТТЭ с различными вариантами лимфодиссекций. Отсутствие различий в клиническом течении семейного и спорадического ПРЩЖ предопределяет для них единую лечебную тактику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амосенко Ф. А., Калинин В. Н., Козлова В. М. и др. // Вестн. ОНЦ им. Н. И. Блохина РАМН. — 2000. — № 1. — С. 20–26.
2. Бржезовский В. Ж., Гарькавцева Р. Ф., Шенталь В. В. и др. // Материалы X (XII) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. — Смоленск, 2002. — С. 70–71.
3. Гарькавцева Р. Ф., Лиснянский И. Е. // Вopr. онкол. — 1998. — № 6. — С. 63–68.
4. Ильин А. А., Румянцев П. О. // Пробл. эндокринол. — 2000. — № 4. — С. 19–23.
5. Ильин А. А., Румянцев П. О., Медведев В. С. и др. // Пробл. эндокринол. — 2003. — № 5. — С. 45–48.
6. Козлова В. М., Амосенко Ф. А., Шишков Р. В. и др. // Дет. онкол. — 2005. — № 1. — С. 11–16.
7. Arts C. H., Bax N. M., Jansen M. et al. // Ned. Tijdschr. Geneesk. — 1999. — Vol. 143, N 2. — P. 98–104.
8. Ball D. W., Baylin S. B., De Bustras A. C. Medullary thyroid carcinoma. In: Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. — Philadelphia, 2000. — P. 930–943.
9. Dralle H., Gimm O., Simon D. et al. // Wld J. Surg. — 1998. — Vol. 22, N 7. — P. 744–750.
10. Hassett S., Costigan C., McDermott M. et al. // Eur. J. Pediatr. Surg. — 2000. — Vol. 10, N 5. — P. 334–336.
11. Hemminki K., Dong C. // Int. J. Cancer. — 2000. — Vol. 85, N 16. — P. 201–205.
12. Lips C. J. M., Hoppener J. W. M., Thijssen J. H. H. // Ann. Clin. Biochem. — 2001. — Vol. 38. — P. 168–179.
13. Machens A., Gimm O., Hinze R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 3. — P. 1104–1109.
14. Schlumberger M. // Thyroid Int. — 2000. — N 4.
15. Takami H., Ozaki O., Ito K. // Arch. Surg. — 1996. — Vol. 131, N 6. — P. 676.
16. Uchino S., Noguchi S., Kawamoto H. et al. // Wld J. Surg. — 2002. — Vol. 26. — P. 897–902.

Поступила 09.01.97

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616-007.61-02:616.831.41-06:616.4321-07-08

Н. Н. Молитвослова, Л. Я. Рожинская, Г. А. Мельниченко

РОССИЙСКИЙ КОНСЕНСУС ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И МОНИТОРИНГУ АКРОМЕГАЛИИ (проект)

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Акромегалия — тяжелое заболевание гипоталамо-гипофизарной системы, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста (СТГ) у лиц с завершенным физиологическим ростом, поражающее в основном людей трудоспособного возраста. Заболевание характеризуется значительной инвалидизацией пациентов и сокращением продолжительности жизни, главными причинами которых являются осложнения, обусловленные длительной гиперсекрецией СТГ. К ним относятся в первую очередь поражение сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, метаболические нарушения, злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта. В то же время своевре-

менная диагностика и адекватное лечение позволяют в несколько раз сократить смертность, значительно улучшить качество жизни пациентов.

До сих пор проблема оптимизации диагностики акромегалии, особенно так называемой "мягкой" формы, а также выбора максимально эффективно и безопасного метода лечения является актуальной во всем мире и в нашей стране в частности.

На V Всероссийском конгрессе по эндокринологии обсуждался проект консенсуса по ведению пациентов с акромегалией. С учетом положений международного соглашения и российского опыта предлагаются рекомендации по диагностике, лечению и мониторингу данного заболевания для даль-

нейшего обсуждения с последующим принятием окончательного консенсуса.

Диагностика акромегалии

Диагноз акромегалии основывается на выявлении характерных клинических признаков, а также нарушения секреции главных маркеров активности заболевания: СТГ и инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИРФ-1).

Клинические проявления. Как правило, уже при первичном осмотре пациента и при тщательном опросе, диагноз не вызывает сомнений. При этом заболевании в патологический процесс вовлекаются практически все органы и системы. Поражение кожи и мягких тканей: грубые кожные складки, огрубение черт лица, утолщение пальцев, себорея, вульгарные угри, гирсутизм, профузная потливость, бородавки, гидраденит. Характерны изменения костной системы: диастема, прогнатизм, фронтальный гиперостоз, заболевания височно-нижнечелюстного сустава, остеоартриты, дорзальный кифоз. В патологический процесс вовлекаются эндокринные железы, что проявляется нарушением менструального цикла, аменореей у женщин, снижением либидо и потенции у мужчин. При дополнительном обследовании может выявляться лакторея с гиперпролактинемией и без нее, узловой зоб с нарушениями функции и без них. Поражение центральной и периферической нервной системы проявляется нарушением зрения, главным образом в виде сужения полей (при супраселлярной аденоме), появлением синдрома карпального канала, проксимальной миопатии. До 50% пациентов имеют поражение сердечно-сосудистой системы, для которого характерны артериальная гипертензия и кардиомиопатия (гипертрофия левого желудочка, нарушения сердечного ритма, сердечная недостаточность и др.). Ночные апноэ, повышенная дневная сонливость — типичные признаки поражения системы органов дыхания при акромегалии. Выявляются характерные нарушения метаболизма: гипертриглицеридемия, нарушение толерантности к глюкозе и диабет, гиперкальциурия с уrolитиазом, холелитиаз.

К сожалению, в некоторых случаях при торпидном течении заболевания, так называемой "мягкой" акромегалии, диагноз устанавливается лишь через 10 и даже 20 лет с момента начала болезни.

Лабораторная диагностика. В настоящее время в повседневной практике лабораторным стандартом диагностики акромегалии является оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ), так как прием глюкозы (75 г) вызывает снижение уровня СТГ вплоть до минимального определяемого у 94% здоровых лиц, но не у больных акромегалией. При проведении теста кровь берут натощак, а также через каждые 30 мин в течение 2 ч после приема глюкозы. При активной стадии акромегалии тест считается положительным, если уровень СТГ не падает ниже 1 нг/мл (2,7 мЕд/л). Более того, до 30% людей имеют парадоксальный подъем уровня СТГ. Проблема возникает, когда тест проводится у больных с минимально выраженными клиническими признаками акромегалии, базальным уровнем СТГ от 1 до 3

нг/мл. Благодаря техническому прогрессу созданы новые высокочувствительные методики, в частности иммунолюминиметрический и флюориметрический методы с чувствительностью до 0,05 нг/мл, реально определяющие базальный уровень СТГ у нормальных лиц. Предварительные результаты обследования здоровых лиц показали, что у молодых женщин в течение ОГТТ уровень СТГ снижается ниже 0,2 нг/мл, у молодых мужчин — ниже 0,1 нг/мл. Дальнейшее расширение исследований с включением больных с акромегалией в конечном результате позволит использовать ОГТТ для диагностики "мягкой" акромегалии.

Если у пациента заподозрена акромегалия, необходимо определить уровень ИРФ-1 в крови. Этот показатель отражает суточную продукцию СТГ. Чрезвычайно редки случаи акромегалии без повышения уровня ИРФ-1, что делает его высокоинформативным скрининговым тестом. Для правильной интерпретации результатов необходимо помнить следующие положения:

1. Связь между СТГ и ИРФ-1 носит логарифмический характер. В частности, при уровне СТГ более 20 нг/мл кривая содержания ИРФ-1 представлена в виде "плато". Возможно, такой уровень СТГ максимально эффективен в отношении способности печени синтезировать ИРФ-1. В определенной мере это позволяет объяснить сходную активность заболевания со значительно различающимися уровнями СТГ.

2. Концентрация ИРФ-1 зависит от пола и возраста, а также от характера питания. Ложное снижение уровня ИРФ-1 (вплоть до нормы), возможно при недостаточности питания, голодании, тяжелых заболеваниях печени.

В настоящее время приняты следующие критерии исключения акромегалии:

- случайный уровень СТГ < 0,4 нг/мл;
- нормальный уровень ИРФ-1;
- минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ < 1 нг/мл (2,7 мЕд/л),
- средний интегрированный уровень СТГ за сутки < 2,5 нг/мл.

Методы визуализации аденомы гипофиза. Как известно, более чем в 95% случаев акромегалия обусловлена первичной гиперпродукцией СТГ аденомой гипофиза. Оптимальным методом визуализации опухоли гипофиза, позволяющим определить ее размер, характер распространения, степень вовлечения в патологический процесс латеро- и супраселлярных структур, является магнитно-резонансная томография (МРТ). Данный метод незаменим при наличии аденомы гипофиза с кистозным компонентом, в сочетании с "пустым" турецким седлом, а также в случае микроаденомы. Отсутствие лучевой нагрузки и возможность многократного применения МРТ особенно ценны для динамического наблюдения на фоне проводимого лечения. С целью наилучшей визуализации возможной остаточной аденоматозной ткани в послеоперационном периоде желательно проведение МРТ с контрастным усилением.

При наличии противопоказаний к проведению МРТ (присутствие металла в теле пациента, клаус-

трофобия) применяется компьютерная томография (КТ) с обязательным контрастным усилением.

Лечение акромегалии

В первую очередь лечение акромегалии должно быть максимально ранним и активным (по выражению некоторых авторов — агрессивным). Это в первую очередь предполагает достижение полной ремиссии заболевания с жестким гормональным контролем. Для выполнения указанной цели требуется: 1) нормализации секреции СТГ и ИРФ-1, что означает снижение уровня СТГ в ходе ОГГТ ниже 1 нг/мл (или 2,7 мЕд/л) и нормализацию уровня ИРФ-1 в соответствии с половыми и возрастными нормами; 2) ликвидация источника избыточной продукции СТГ, каковым более чем в 95% случаев является аденома гипофиза. При невозможности полного удаления опухоли необходимо провести частичное ее удаление с последующей профилактикой рецидива и/или продолженного роста; 3) ликвидация основных клинических проявлений и осложнений заболевания. Применяя методы терапии, необходимо соблюдать важнейшее требование безопасности и комфорта для пациента в каждом конкретном случае.

Оценка эффективности того или иного метода лечения должна проводиться с помощью критериев, принятых в мае 2000 г. на основании интегрированного опыта 68 лидирующих нейроэндокринологов и нейрохирургов мира (см. таблицу). При этом надо отметить, что в связи с совершенствованием лабораторных методик определения концентрации СТГ и введением высокочувствительного иммунометрического метода, в ближайшем будущем возможно ужесточение критериев ремиссии акромегалии. В частности, при использовании вышеуказанного метода показателем нормализации секреции СТГ будет снижение его уровня ниже 0,4 нг/мл в ходе ОГГТ.

В настоящее время основными методами лечения акромегалии являются: хирургический (в большинстве случаев трансфеноидальная, значительно реже транскраниальная аденомэктомия), медикаментозный (агонисты дофамина, длительно дей-

ствующие аналоги соматостатина, антагонист рецепторов СТГ) и, наконец, лучевая терапия (дистанционная гамма-терапия, фокусированные методы: протонотерапия, техника линейного ускорения, гамма-нож). К сожалению, нередко ни один из существующих на сегодняшний день методов терапии в отдельности не позволяет добиться полного клинко-гормонального контроля над заболеванием, и каждому из них присущи свои побочные эффекты и недостатки. В ходе проведенных исследований были разработаны рациональные подходы, позволяющие контролировать гиперсекрецию СТГ и ИРФ-1 — главных факторов, обуславливающих высокий уровень смертности больных акромегалией.

Хирургическое лечение

Данный вид лечения по-прежнему является 1-м методом терапии практически всех больных акромегалией. В большинстве случаев проводится трансфеноидальная аденомэктомия. Транскраниальный доступ показан в крайне редких случаях. Целью хирургического лечения является полное удаление опухолевой ткани в случае микроаденомы или максимальное ее удаление при наличии макроаденомы.

Абсолютными показаниями к проведению оперативного вмешательства являются наличие у пациента признаков компрессии перекреста зрительных нервов (хиазмального синдрома), установленных в результате осмотра глазного дна и периметрии; обширное кровоизлияние в аденому, подтверждаемое результатами КТ головного мозга.

Абсолютные противопоказания для проведения аденомэктомии: декомпенсация акромегалической кардиомиопатии с развитием нарушений сердечного ритма с высоким риском смерти, декомпенсированной сердечной недостаточности и др.; высокий анестезиологический риск ввиду развития у пациента тяжелых обструктивных заболеваний органов дыхания; неконтролируемый сахарный диабет. В свою очередь назначение адекватной медикаментозной терапии (длительно действующих аналогов соматостатина), особенно при высокой чувствительности к ней, может свести к минимуму перечисленные выше противопоказания и перевести их в ранг относительных.

Относительными противопоказаниями к проведению аденомэктомии, кроме того, являются категорический отказ пациента, а также наличие у него психических нарушений.

Хирургическое лечение имеет ряд преимуществ по сравнению с другими методами лечения акромегалии. Так, в случае полного удаления опухоли гипофиза происходит быстрая нормализация секреции СТГ (в ближайшие недели после операции). Аденомэктомия позволяет ликвидировать так называемые масс-эффекты развившиеся у пациента вследствие давления опухолевой массы, зрительные, различные неврологические нарушения, головные боли, нередко являющиеся основной жалобой. Более того, как показали последние исследования ведущих центров мира, оперативное вмешательство оптимизирует (усиливает) эффект после-

Критерии ремиссии акромегалии

Степень контроля	Критерии
Полная ремиссия	Отсутствие клинических признаков активности СТГ базальный < 2,5 нг/мл Минимальный уровень СТГ на фоне ОГГТ < 1 нг/мл (2,7 мЕд/л) Нормальный уровень ИРФ-1 соответственно полу и возрасту
Неполная ремиссия	Отсутствие клинических признаков активности Минимальный уровень СТГ на фоне ОГГТ > 1 нг/мл (2,7 мЕд/л) или повышенный уровень ИРФ-1
Отсутствие ремиссии	Наличие клинических признаков активности Минимальный уровень СТГ на фоне ОГГТ < 1 нг/мл (2,7 мЕд/л) Повышенный уровень ИРФ-1

дующей дополнительной терапии, в частности аналогами соматостатина, назначаемой в случае неполного удаления опухоли в силу ее значительных размеров и/или особенностей расположения.

Оптимальный результат хирургического лечения может быть получен при удалении микроаденомы либо эндоселлярной макроаденомы, с предоперационным уровнем СТГ не более 45 нг/мл. На исход оперативного вмешательства влияет применение в ходе операции эндоскопического контроля, нейронавигации, определения уровня гормонов, а также интраоперационной МРТ, что позволяет улучшить результаты, сократить количество осложнений. Важнейшим условием получения высокого результата оперативного вмешательства является выполнение его в условиях специализированного нейрохирургического стационара или отделения высококвалифицированным нейрохирургом, что подразумевает наличие предшествующего опыта не менее 100 операций с хирургической активностью более 25 операций в год. Обязательно наличие иммунологической лаборатории и опытного патоморфолога, специализирующегося на заболеваниях гипофиза, для точной оценки результатов оперативного лечения.

С целью оценки радикальности проведенной аденомэктомии и определения необходимости дополнительной терапии акромегалии всем пациентам показан послеоперационный мониторинг. В частности, на 5–7-е сутки определяется содержание СТГ как базального, так и в ходе ОГТТ. Контроль уровня ИРФ-1 проводится через 2–3 мес после операции. Если в предоперационном периоде больному проводили терапию длительно действующими аналогами соматостатина, уровень ИРФ-1 определяют через 4 мес после их отмены. После операции контрольную МРТ делают через 6 мес, далее, по показаниям, в среднем 1 раз в год. Если у пациента в ходе ОГТТ выявлен СТГ менее 1 нг/мл, а уровень ИРФ-1 превышает данную возрастную норму, необходимо назначить дополнительную терапию. С другой стороны, у ряда пациентов при повторных исследованиях определяется нормальный уровень ИРФ-1, а показатели СТГ в ходе ОГТТ незначительно превышают норму. При отсутствии МРТ-признаков остаточной аденоматозной ткани и клинических симптомов заболевания дополнительного лечения не требуется, рекомендуется активное наблюдение.

Кроме оценки эффективности проведенного оперативного вмешательства необходимо исключить развитие послеоперационного гипопитуитаризма и соответственно недостаточности функции периферических эндокринных желез. В связи с этим всем пациентам в раннем послеоперационном периоде необходимо определение суточного ритма кортизола, а также осмоляльности крови и мочи, а через 6–12 нед после операции — уровня свободного T_4 , ЛГ, ФСГ, Δ_2 , тестостерона.

При отсутствии после оперативного лечения ремиссии, определяемой в соответствии со строгими критериями, или рецидиве, подтвержденном результатами МРТ, возможно проведение повторной операции с целью удаления остаточной аденома-

тозной ткани. Она проводится лишь при наличии реального шанса на полное удаление аденомы.

Медикаментозная терапия

Медикаментозная терапия акромегалии занимает 2-е место по значимости и эффективности после хирургического вмешательства. В каждом конкретном случае необходимо определять как вид медикаментозной терапии, так и ее последовательность. Она может применяться как самостоятельный метод, так и в качестве дополнения к аденомэктомии и/или лучевой терапии.

Агонисты дофамина. В ряде случаев при акромегалии выявляется аденома гипофиза со смешанной гормональной активностью (СТГ-ПРЛ). При выявлении значительно повышенного уровня пролактина предпочтительно назначение агонистов дофамина. Желательно использовать пролонгированные формы, в частности каберголин достинекс в дозе от 1,5 до 3,5 мг в 1 нед. Комбинированная терапия с длительно действующими аналогами соматостатина нередко позволяет повысить эффективность лечения. При наличии у пациента макроаденомы, характер распространения которой не позволяет провести радикальную аденомэктомию, показано назначение агонистов дофамина как монотерапии либо в комбинации с длительно действующими аналогами соматостатина в качестве первичной терапии. Длительность лечения определяется в каждом конкретном случае и зависит от степени достигаемого гормонального контроля и динамики размеров аденомы гипофиза. При недостаточной эффективности терапии пациенту предлагается оперативное вмешательство.

Длительно действующие аналоги соматостатина. К сожалению, агонисты дофамина эффективны не более чем у 20% больных акромегалией. Благодаря экспрессии СТГ-продуцирующими аденомами гипофиза нескольких подклассов соматостатиновых рецепторов, лиганды данных рецепторов, так называемые длительно действующие аналоги соматостатина, позволяют эффективно контролировать секрецию СТГ и ИРФ-1 у 70% пациентов, а также размер аденомы почти в 90% случаев с его уменьшением у 50% больных в среднем до 50% от исходного объема опухоли. В настоящее время — это препараты 1-й линии в медикаментозной терапии акромегалии, применяемые в качестве первичной терапии, предоперационной подготовки, а также как дополнительной терапии после неудачной аденомэктомии и/или лучевой терапии. К ним относятся: сандостатин ЛАР ("Новартис Фарма", Швейцария), ланреотид (соматулин) ("Ипсен", Франция), а также отечественный препарат октреотид—депо ("Фармсинтез"), уже зарегистрированный и прошедший клинические испытания.

В качестве средства предоперационной подготовки препараты данной группы рекомендовано применять:

- у лиц с относительными противопоказаниями к операции (ИБС, кардиомиопатия, тяжелые ночные апноэ, интубационные проблемы и др.);
- при СТГ—ТТГ-продуцирующих аденомах гипофиза.

Длительность терапии определяется индивидуально. Максимальный эффект достигается при наличии четко инкапсулированной аденомы.

В качестве первичной медикаментозной терапии препараты данной группы могут использоваться при условии достижения на фоне их применения стабильного клинко-гормонального контроля, а также отсутствия МРТ-признаков роста аденомы. Первичная медикаментозная терапия может быть проведена следующей категории больных:

- лицам с отсутствием риска зрительных нарушений, вызванных аденомой;
- при наличии абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению;
- при категорическом отказе от операции;
- в случае ожидаемого неудовлетворительного исхода операции (например, при выраженном латероселлярном росте аденомы);
- при необходимости гарантии сохранения всех функций гипофиза в случае планирования беременности.

Независимо от цели назначения первичная доза препарата, в частности сандостатина ЛАР и октреотида-депо, составляет 20 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней. Начальная доза ланреотида 30 мг внутримышечно 1 раз в 14 дней. Контроль уровня СТГ и ИРФ-1 должен проводиться после 3-й инъекции в случае терапии ланреотидом и через 3 мес от начала терапии сандостатином ЛАР и октреотидом-депо. Снижение уровней СТГ и ИРФ-1 не менее чем на 30% от исходного является показателем целесообразности последующей длительной терапии данными препаратами.

При отсутствии нормализации уровней СТГ и ИРФ-1 после 3 инъекций ланреотида либо через 3 мес терапии сандостатином ЛАР и октреотидом-депо показано увеличение дозы соматулина до 30 мг 1 раз в 10 дней, сандостатина ЛАР и октреотида-депо — до 30–40 мг 1 раз в 28 дней. Отсутствие нормализации уровней СТГ и ИРФ-1 через 3–6 мес терапии данными дозами является показанием к проведению оперативного вмешательства. При выраженном снижении уровней СТГ и ИРФ-1 допустимо уменьшение дозы сандостатина ЛАР и октреотида-депо до 10 мг. Последующий гормональный контроль проводится с частотой 1 раз в 3–6 мес. 1-я, контрольная МРТ головного мозга с целью определения возможной динамики размеров аденомы показана через 6 мес от начала терапии. При очень высокой чувствительности к терапии аналогами соматостатина уже через 3 мес возможно уменьшение объема опухоли гипофиза. В случае наличия у пациента выраженных побочных эффектов (изнуряющая диарея, появление камней в желчном пузыре с клинической картиной калькулезного холецистита) рассматривается вопрос об отмене препарата с учетом его эффективности.

Антагонисты рецепторов гормона роста. Антагонист рецепторов гормона роста — пегвисомант (сомаверт) пока в России не зарегистрирован. Препарат блокирует индукцию синтеза и секреции ИРФ-1 и тем самым предупреждает периферические эффекты избытка СТГ на клеточном уровне независимо от присутствия соматостатиновых или дофаминовых рецепторов в опухоли гипофиза. Терапия

пегвисомантом уже через 3 мес приводит к нормализации уровня ИРФ-1 у 82% пациентов, а через 12 мес — у 97% лиц при коррекции его дозы в процессе лечения.

Несмотря на высокую эффективность препарата, ввиду недостаточной изученности его безопасности и действия на размеры опухоли гипофиза, показаниями к его применению являются:

- отсутствие эффекта от хирургического и/или лучевого лечения;
- отсутствие эффекта терапии длительно действующими аналогами соматостатина,
- сохранение выраженных побочных эффектов после 6 мес и более лечения данными препаратами, несмотря на их клинко-гормональную эффективность.

Начальная доза составляет 10 мг 1 раз в сут подкожно. Максимальная ежедневная доза — 30 мг.

На фоне терапии пегвисомантом 1 раз в 6 мес необходимо проведение контроля размеров аденомы гипофиза (по данным МРТ), а также функции печени (уровня трансаминаз) с частотой 1 раз в месяц в течение первых 6 мес лечения.

Лучевая терапия

Лучевые методы лечения занимают 3-е место по значимости в терапии акромегалии ввиду ряда существенных недостатков, главными из которых являются значительная отсроченность производимого ими лечебного эффекта, а также развитие тяжелых осложнений (гипопитуитаризм до 70%, поражение сосудов головного мозга, индукция злокачественных опухолей мозга).

В настоящее время показаниями к проведению лучевой терапии являются:

- наличие остаточной аденоматозной ткани с гиперпродукцией СТГ и ИРФ-1;
- отсутствие гормонального контроля на фоне дополнительной медикаментозной терапии при наличии резистентности либо серьезных противопоказаний к ее применению;
- гистологические признаки "агрессивной", склонной к инвазии опухоли.

Противопоказания для проведения лучевой терапии:

- близкое расположение аденомы к перекресту зрительных нервов, особенно при наличии дефектов полей зрения, так как после проведения лучевой терапии возникает отек, способный усугублять имеющиеся нарушения зрения. Так, фокусированные методы лучевой терапии (техника линейного ускорения, гамма-нож, протонотерапия) допустимы при расположении остаточной аденоматозной ткани на расстоянии не менее 5 мм от хиазмы;
- наличие "пустого" турецкого седла.

После проведения лучевой терапии необходимо назначение медикаментозной терапии (в случае чувствительности к препарату). Каждые 6–12 мес рекомендуется отмена медикаментозной терапии с определением уровня СТГ в ходе ОГГГ и ИРФ-1, а также степени гипопитуитаризма с целью своевременной коррекции заместительной гормональной терапии.

Как во время, так и после проведения патогенетической терапии необходимо тщательное лечение и мониторинг сопутствующих осложнений и заболеваний. В частности, необходимо применение "агрессивной" тактики лечения в отношении сердечно-сосудистых осложнений (ИБС, артериальная гипертензия, аритмии, сердечная недостаточность) у лиц с поражением системы органов дыхания (ночные апноэ), сахарным диабетом. У пациентов с высоким риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы необходимо придерживаться следующих показателей: АД < 130/80 мм рт. ст., HbA_{1c} < 6,5%, уровень ЛПНП < 3,4 ммоль/л, ТГ < 2,2 ммоль/л, ЛПВП > 1,5 ммоль/л. Каждые 3—5 лет проведение колоноскопии ввиду повышенного риска развития аденоматозных полипов и опухолей кишечника при акромегалии с учетом семейного анамнеза и предшествующих эпизодов их обнаружения. Все другие осложнения также должны тщательно мониторироваться и лечиться (мандибулярная дисфункция, дегенеративные артриты, остеопороз и др.).

В конечном итоге решение о выборе тактики лечения должно быть интегрированным и приниматься опытной командой эндокринологов, хирургов и радиологов. Необходимо тщательно взвесить все факторы риска и преимущества, противопоказания и побочные эффекты для каждого пациента. Выбор тактики со стороны пациента должен основываться на четком понимании всех возможных недостатков и преимуществ каждого из существующих методов лечения и их влияния на профилактику осложнений и уровень смертности.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- AACE: medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly // *Endocr. Pract.* — 2004. — Vol. 10, N 3. — P. 213—226.
- Abe T., Ludecke D. K. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 145. — P. 137—145.
- Ayuk J., Clayton R. N., Holder Y. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 1613—1617.
- Bari D., Gridly G., Ron E. et al. // *Cancer Causes Control.* — 2002. — Vol. 13. — P. 395—400.
- Barkan A. // *Clin. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 58. — P. 132—135.
- Ben-Shlomo A., Melmed S. // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 963—968.
- Bevan J. S., Atkin S. L., Atkinson A. B. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87, N 10. — P. 4554—4563.
- Bevan J. S. J. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90, N 3. — P. 1856—1863.
- Clemmons D. R., Chihara K., Freda P. U. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 4759—4767.
- Fahlbusch R., Buchfelder M., Kreutzer J. et al. // *Handbook of Acromegaly* / Ed. J. Wass. — Bristol, 2001. — P. 39—49.
- Giustina A., Barkan A., Casanueva F. F. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85, N 2. — P. 526—529.
- Holdaway I. M., Rajasoorya R. S., Gamble G. D. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 667—674.
- Ip M. S., Tan K. S., Peh W. C., Lam K. S. // *Clin. Endocrinol. (Oxford)*. — 2001. — Vol. 55. — P. 477—483.
- Kreutzer J., Vance M. L., Lopes M. B., Laws E. R., Jr. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 4072—4077.
- Melmed S., Jackson I., Kleinberg D., Klibanski A. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83, N 8. — P. 2646—2652.
- Melmed S., Casanueva F. F., Cavagnini F. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87, N 9. — P. 4054—4058.
- Michael O. // *Clin. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 58. — P. 136—137.
- Renahan A. G., Odwyer S. T., Shalet S. M. // *Clin. Endocrinol. (Oxford)*. — 2001. — Vol. 55. — P. 731—733.
- Trainer P. J. // 10-th Meeting of the European Neuroendocrine Association. Munich, Germany. — Sept. 12—14, 2002. — S. 11.
- Wass J. A. H. // *Clin. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 59. — P. 128—131.

Поступила 09.03.07

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© М. Л. КИРИЛЮК, О. А. СЛЫНЬКО, 2007

УДК 618.3-06:616.379-008.64+616-006.443]-036.1

М. Л. Кирилук^{1,2}, О. А. Слынько¹

ГИСТИОЦИТОЗ, ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ И БЕРЕМЕННОСТЬ

¹Одесский государственный медицинский университет, ²Городской андрологический центр "Андромед", Одесса

Нарушение функции гипоталамуса обуславливает значительный полиморфизм клинической симптоматики заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы, связанный с избытком или дефицитом гормонов гипофиза и соответствующей гипер- или гиподисфункцией периферических эндокринных желез. В частности, нарушение целостности гипоталамо-нейрогипофизарного тракта, синтеза, транспортировки и высвобождения вазопрессина приводит к расстройствам водного баланса в виде центрального несахарного диабета. В 15—30% всех случаев несахарного диабета выявляются его первичные (идиопатические) формы. Другими причинами нейрогенного несахарного диабета могут быть генетические аномалии, инфекции, сосудистые заболевания, операции на гипо-

физе, опухоли, черепно-мозговая травма, аутоиммунные и инфильтративные процессы. Мы представляем случай сочетания центрального несахарного диабета при гистиоцитозе из клеток Лангерганса (гистиоцитозе X) и беременности.

Гистиоцитоз X — заболевание кроветворной системы, при котором происходит локальная или диссеминированная аномальная пролиферация макрофагов без признаков атипии с формированием гранул, эозинофильной инфильтрации во внутренних органах, остеолитических очагов. Так как пролиферирующие макрофаги имеют структурное и функциональное сходство с клетками Лангерганса, то в 1986 г. был введен новый термин — гистиоцитоз из клеток Лангерганса [2]. Для гистиоцитоза X, проявляющего-