

Всемирный день борьбы с акромегалией

Под таким названием 3 ноября в Киеве прошла научно-практическая конференция, целью которой было повысить осведомленность врачей о такой серьезной патологии, как акромегалия. В связи с тем, что акромегалия является достаточно редким заболеванием, мало кто из врачей обращает внимание на его ранние симптомы. Это приводит к прогрессированию болезни с развитием серьезных осложнений со стороны практически всех органов и систем. Ведущие украинские эндокринологи, которые выступили в рамках данного мероприятия, обсуждали основные проблемы своевременной диагностики и адекватного лечения акромегалии.



О ситуации, сложившейся на сегодняшний день в отношении верификации диагноза и терапии акромегалии, рассказал президент Ассоциации эндокринологов Украины, директор ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» (г. Киев), академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины, доктор медицинских наук, профессор Николай Дмитриевич Тронько.

— Акромегалия является серьезным нейроэндокринным заболеванием, которое без соответствующего лечения приводит к развитию тяжелых осложнений, инвалидизации и существенному снижению качества жизни пациентов.

До недавнего времени проблеме акромегалии в нашей стране уделялось очень мало внимания. У подавляющего большинства пациентов диагноз акромегалии ставили уже на этапе возникновения

серьезных осложнений. К счастью, в последние годы ситуация постепенно начинает меняться к лучшему.

Основная проблема заключается в том, что такие пациенты поначалу обращаются не к эндокринологу, а к специалистам другого профиля, недостаточно осведомленным об акромегалии и ее проявлениях. Поэтому так важно осуществлять просветительскую работу среди врачей разных специальностей. Только общими усилиями удастся кардинально изменить ситуацию. Отечественная медицина еще предстоит создать определенную стратегию скрининга и мониторинга таких больных исходя из реальных возможностей существующей системы здравоохранения.

Наиболее эффективным считается хирургический метод лечения акромегалии. Однако его не всегда можно применить, да и послеоперационные рецидивы заболевания вовсе не редкость. В таких случаях незаменимой остается медикаментозная терапия. Сегодня возможности консервативного ведения пациентов с акромегалией существенно расширились благодаря аналогам соматостатина пролонгированного действия. К сожалению, пока эти препараты малодоступны



для пациентов, поэтому без соответствующего бюджетного финансирования эту проблему вряд ли удастся решить.



О диагностике и клинических проявлениях акромегалии рассказал старший научный сотрудник ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», доктор медицинских наук Андрей Николаевич Кваченко.

— Согласно современному определению — акромегалия это тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста (соматотропного гормона) у лиц с закончившимся физиологическим диспропорциональным ростом костей скелета, мягких тканей и внутренних органов с нарушением практически всех видов обмена веществ. Смертность от акромегалии в 10 раз превышает таковую в общей популяции. Без лечения половина пациентов умирает в возрасте до 50 лет. Поэтому своевременная диагностика и адекватное комплексное лечение играют очень важную роль в ведении пациентов с акромегалией.

Наиболее частой причиной акромегалии является аденома гипофиза, секретирующая соматотропный гормон (СТГ). Аденома гипофиза считается одной из наиболее быстро прогрессирующих опухолей эндокринной системы. Более чем в 75% случаев диагностируют макроаденому гипофиза, когда имеются локальные симптомы компрессии лежащих структур головного мозга.

Распространенность акромегалии составляет 50-70 случаев на 1 млн населения в год. Ежегодно выявляют около 3 новых случаев заболевания на 1 млн населения. Средний возраст пациентов в момент диагностики составляет 40-60 лет, а средняя длительность заболевания на момент постановки правильного диагноза составляет 8 лет. На аденому гипофиза приходится до 15% от всех оперативных вмешательств, выполняемых по поводу внутричерепных опухолей. В то же время подавляющее большинство аденом протекают малосимптомно и не диагностируются при жизни. Новообразования гипофиза при выполнении аутопсий обнаруживают в 10% случаев.

В 95-98% случаев причиной акромегалии является опухоль гипофиза. Очень часто имеют место смешанные аденомы, состоящие не только из соматотрофных, но и лактотрофных клеток, которые выделяют пролактин и представляют собой одну из мишеней лечения акромегалии. В таком случае помимо аналогов

соматостатина важно назначать антагонисты дофаминовых рецепторов.

Встречаются и плейогормональные аденомы гипофиза, которые помимо соматотропина выделяют адренокортикотропный и фолликулостимулирующий гормон и др. Очень редко встречаются карциномы гипофиза.

В 2% случаев СТГ секретируется опухолью внегипофизарной локализации (в поджелудочной железе, глотке, средостении, легких), происходящих из клеток APUD-системы. Акромегалия может развиваться и в случае гиперсекреции соматолиберина при опухолях гипоталамуса (гартнома, ганглионеврома). Описаны случаи безопухолевой гиперсекреции соматолиберина вследствие воспалительных процессов в ЦНС, например при арахноидите. К другим причинам акромегалии относят наследственные синдромы: синдром McCune-Albright, множественная эндокринная неоплазия (MEN) I типа, наследственная акромегалия, синдром Carney.

Основные клинические проявления акромегалии связаны с повышенной секрецией СТГ (морфологические изменения, метаболические осложнения), а также с ростом опухоли (компрессия передней доли гипофиза, внутричерепная гипертензия, нарушения зрения).

Избыток СТГ оказывает анаболический эффект, который отражается на функции практически всех тканей организма. Это увеличение мышечной массы и практически всех внутренних органов (сердце, легкие, почки, поджелудочная железа, кожа, соединительная ткань). У таких пациентов часто происходит развитие акромегалоидной кардиомиопатии и сердечной недостаточности на фоне повышенного артериального давления, которое увеличивается вследствие роста периферического сопротивления кровотоку вследствие усиленной пролиферации клеток интимы и мышечной оболочки артериол. Именно кардиоваскулярные осложнения являются основной причиной смерти пациентов с акромегалией.

СТГ стимулирует рост костей. У детей отмечается их линейный рост, который приводит к развитию гигантизма. У взрослых происходит деформация, расширение и утолщение костей. Усиленный рост хрящевой ткани сопровождается развитием суставной боли, скованностью и деформацией суставов.

Поскольку СТГ является одним из контринсулиновых гормонов, он вызывает выраженное увеличение уровня глюкозы в крови и существенно повышает риск развития сахарного диабета (СД). Следует отметить, что этот диабет резистентный к действию сахароснижающих препаратов и инсулина. Для него характерны изменения в центральной регуляции секреции инсулина и глюкагона в сочетании с нарушениями транспорта

ДЕРЖИ В УЗДЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ

Соматулин Аутожель 120 мг имеет показание для лечения гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей (ГЭП-НЭО) 1 и 2 степени (Ki-67 до 10%) у взрослых пациентов с местно-распространенным либо метастазирующим типом заболевания¹



Соматулин Аутожель 120 мг, применяемый в качестве противоопухолевой терапии 1-ой линии, способен значительно улучшить течение заболевания²

**ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ
УТВЕРЖДЕННЫЙ***
АНАЛОГ СОМАТОСТАТИНА ДЛЯ КОНТРОЛЯ
НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И СРЕДНЕЙ КИШКИ

1. Соматулин Аутожель 120 мг, инструкция к применению препарата. Утверждено приказом МЗ Украины №67 от 23.01.2014 г.; изменения внесены приказом МЗ Украины №614 от 21.09.2015 г.
2. Caplin M. et al., NEJM 2014, 371(3): 224-233.
* значительно улучшает выживаемость без прогрессирования заболевания у пациентов с метастатическими энтеропанкреатическими нейроэндокринными опухолями.

Информация о лекарственном средстве для использования медицинскими и фармацевтическими работниками в профессиональной деятельности. **Соматулин Аутожель 120 мг.** Регистрационное свидетельство № UA/13432/01/01. Сокращенная инструкция для медицинского использования препарата Соматулин Аутожель 120 мг. **Состав.** Действующее вещество: lanreotide, 1 предварительно наполненный шприц содержит ланрестид (в виде ланрестид ацетата) 120 мг; вспомогательные вещества: кислота уксусная ледяная, вода для инъекций. **Лекарственная форма.** Раствор для инъекций пролонгированного высвобождения в предварительно наполненном шприце. Для глубокого подкожного введения. **Фармакотерапевтическая группа.** Гормоны, замедляющие рост. Код АТС H01C B03. **Клинические характеристики. Показания:** Лечение акромегалии при повышенном уровне циркулирующего гормона роста (GH) и инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) после оперативного вмешательства и/или радиотерапии, или в случае, если противопоказаны оперативное вмешательство и/или радиотерапия. Лечение клинических симптомов, вызванных акромегалией. Лечение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта или поджелудочной железы (GEP-NEO) 1-й степени дифференцирования и подмножества опухолей 2-й степени дифференцирования (индекс Ki67 до 10%) с первичной локализацией в средней кишке, поджелудочной железе или с неизвестной первичной локализацией, при исключении локализации с участков задней кишки, у взрослых пациентов при нерезектабельных местнораспространенных или метастатических опухолях. Лечение клинических симптомов карциноидных опухолей. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к соматостатину или родственным пептидам, а также к любому из компонентов препарата. **Производитель:** ИПСЕН ФАРМА БИОТЕК (IPSEN PHARMA BIOTECH). Место происхождения: Parc d'activités du Plateau de Signes chemin départemental N° 402 83870 SIGNES, France. Более детальная информация о препарате Соматулин Аутожель 120 мг приведена в инструкции по применению препарата.

Представительство «Ипсен Фарма»
Украина, 01004, г. Киев, ул. Пушkinsкая, 36
Тел./факс: +38 044 502 65 29; www.ipsen.ua
SOM-UA-000006

Соматулин Аутожель
ланрестид

IPSEN
Innovation for patient care

глюкозы на уровне рецепторов, нарушение образования метаболитически активных форм инсулина.

При акромегалии нарушается фосфорно-кальциевый обмен с развитием гиперфосфатемии наряду с повышенным содержанием активных форм витамина D. На этом фоне повышается риск развития мочекаменной болезни.

Акромегалия часто сочетается с патологией тиреоидной системы. Наиболее часто отмечается многоузловой зоб с развитием первичного гипотиреоза и в некоторых случаях при значительном увеличении размеров щитовидной железы — частичной компрессии трахеи и/или пищевода. При гигантских аденомах может развиться вторичный гипотиреоз.

При акромегалии существенно возрастает риск развития опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые, по данным различных авторов, становятся причиной смерти приблизительно 10% пациентов. Поэтому больным акромегалией рекомендуется раз в год проводить соответствующее обследование.

Пациенты с акромегалией предъявляют жалобы на увеличение размеров языка, носа, губ, надбровных дуг, утолщение кожи, потливость, снижение работоспособности, повышенную утомляемость, боли в суставах и позвоночнике. При прогрессировании заболевания отмечается увеличение размеров нижней челюсти, развитие диастемы, прогнатизма, нарушение прикуса, увеличение кистей и стоп преимущественно в ширину, парестезии, онемение пальцев кистей и стоп.

С перечисленными жалобами пациенты с акромегалией могут обращаться к многим узким специалистам, которые в большинстве не могут поставить верный диагноз и назначают симптоматическое лечение. Например, к дерматологу такие больные могут обратиться с жалобами на утолщение и субиктеричность кожных покровов, чрезмерную потливость, папилломы; к ревматологу или ортопеду — на скованность и припухлость суставов; к оториноларингологу — на осиплость голоса, расширение околоносовых и лобных пазух, затруднение дыхания на вдохе, увеличение языка; к стоматологу — на боль в височно-нижнечелюстном суставе, увеличение межзубных промежутков, нарушение прикуса, невропатологу — парестезии, онемение пальцев кистей и стоп.

При подозрении на акромегалию рекомендуется оценить форму кистей и стоп. При их увеличении преимущественно в ширину, а также при наличии артропатий и патологического кифоза необходимо направить пациента на консультацию к эндокринологу.

Раннее установление диагноза и своевременное терапевтическое вмешательство имеют большое значение для прогноза пациентов с акромегалией. При отсутствии своевременного и адекватного лечения продолжительность жизни пациентов с акромегалией существенно сокращается.

Поэтому при наличии даже маловыраженных симптомов акромегалии пациента необходимо направить на консультацию к эндокринологу.

Диагностика акромегалии должна обязательно включать гормональные исследования в комбинации с методами визуализации (МРТ или КТ головного мозга). В плане обследования обязательным является осмотр офтальмолога с проведением периметрии.

Гормональная диагностика должна обязательно включать определение базального уровня СТГ, базального уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), проведение теста с нагрузкой глюкозой (определение содержания СТГ исходно и через 30-60-90-120 мин после приема 75 г глюкозы), определение содержания пролактина.

В норме выработка гормона роста стимулируется гипогликемией и подавляется

при поступлении глюкозы в кровоток. У пациентов с акромегалией происходит угнетение секреции гормона роста в ответ на прием глюкозы. Диагноз акромегалии подтверждается в том случае, если после приема 75 г глюкозы внутрь через 2 ч уровень СТГ не превышает 1 нг/л.

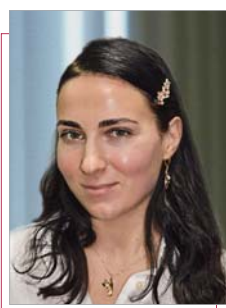
У пациентов с акромегалией рекомендуется дополнительно определять содержание в крови всех гипофизарных гормонов (тиреотропного, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона, пролактина), поскольку могут встречаться плюригормональные аденомы гипофиза, которые требуют соответствующего лечения.

Не всегда повышенное содержание СТГ свидетельствует о наличии у пациента акромегалии. Следует помнить о ряде состояний, сопровождающихся увеличением уровня СТГ: стресс, беременность, пубертат, хроническая почечная и хроническая сердечная недостаточность, СД в состоянии хронической декомпенсации, длительное голодание, гипогликемия, нарушение питания, прием некоторых лекарственных средств (β-блокаторы, прогестерон, тиреоидные гормоны, эстрогены).

Диагностический маркер ИФР-1 ответствен за большинство клинических проявлений акромегалии. Его содержание отображает средний уровень СТГ за предшествующий день. Содержание ИФР-1 в крови в отличие от СТГ не подвержено колебаниям в течение короткого времени благодаря длительному периоду полужизни. Поэтому даже наличие нормального уровня СТГ на фоне повышения концентрации ИФР-1 может свидетельствовать об акромегалии. Определение уровня ИФР-1 играет большую роль в оценке эффективности лечения и долгосрочного прогноза.

Проведение МРТ гипофизарной области у пациентов с акромегалией в 95% случаев позволяет выявить аденому гипофиза и назначить адекватное лечение. Если аденома не визуализируется, необходимо направить диагностический поиск на другие возможные источники СТГ. Это могут быть опухоли APUD-системы, секретирующие СТГ или соматолиберин. Эти опухоли локализируются в кишечнике, поджелудочной железе, параганглиях, реже в области шеи, мочевом пузыре. Если при выполнении КТ или МРТ соответствующих зон опухоль не удается визуализировать, необходимо выполнить сцинтиграфию с применением радиоактивно меченных аналогов соматостатина. В данном исследовании нуждаются не более 0,5% пациентов с акромегалией.

Терапия акромегалии считается эффективной, если уровень СТГ после нагрузки глюкозой составляет менее 1 нг/л, а уровень ИФР-1 соответствует возрасту и полу при отсутствии клинической активности.



Аспекты хирургического лечения акромегалии стали темой доклада **врача клиники трансназальной хирургии аденом гипофиза ГУ «Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины» (г. Киев), кандидата медицинских наук Лилы Александровны Даневич.**

— Впервые трансназальную операцию при акромегалии (удаление опухоли и частичную гипофизэктомию) выполнил в 1909 г. американский нейрохирург Н. Cushing. Таким образом была установлена этиология данного заболевания и ее возможный метод лечения. Сегодня, в соответствии с международными эндокринологическими протоколами, хирургическое удаление секретирующей СТГ аденомы гипофиза трансназальным

доступом остается основным методом лечения у большинства пациентов с акромегалией. Консервативная терапия аналогами соматостатина или блокаторами рецепторов СТГ может быть рекомендована больным с тяжелыми проявлениями акромегалии, требующим подготовки к хирургическому вмешательству, либо пациентам, которым из-за тяжелых эндокринологических осложнений невозможно провести хирургическое лечение.

Следует понимать, что итогом такого лечения не всегда бывает стойкая ремиссия заболевания. И эндокринолог должен определять, в каком объеме может быть проведено оперативное вмешательство в соответствии с существующими стандартами и на какой результат можно рассчитывать.

Каковы же цели хирургического лечения пациентов с акромегалией? Это:

- быстрое устранение масс-эффекта опухоли, являющегося причиной неврологических расстройств (снижение остроты зрения, глазодвигательные нарушения, головные боли);
- нормализация уровней СТГ и ИФР-1;
- уменьшение клинических проявлений сопутствующих заболеваний, сопровождающих акромегалию, — кардиомиопатии, артериальной гипертензии, артритов, апноэ во время сна;
- сохранение функции гипофиза и устранение эндокринного дефицита, развивающегося вследствие стеснения гипофиза опухолью;
- предупреждение рецидивов аденомы гипофиза;
- получение материала опухоли для гистологического и иммуногистохимического исследования;
- уменьшение объема больших опухолей, которые невозможно удалить totally для улучшения результатов дальнейшей медикаментозной либо лучевой терапии.

Критериями эффективности хирургического лечения акромегалии считаются: снижение уровня СТГ до менее чем 2,5 нг/мл в течение 14 дней после операции; нормализация уровня ИФР-1 соответственно возрасту в течение 6 нед после операции; отсутствие опухоли по данным МРТ через 6 мес.

Этих показателей можно достичь только при условии тотального удаления аденомы гипофиза, секретирующей СТГ. Для этого необходимо осуществить непосредственное удаление железистой части аденомы гипофиза, капсулы опухоли, а также зоны инфильтрированного опухолью гипофиза. Оставляют только интактный гипофиз.

К сожалению, не всегда возможно произвести удаление опухоли в пределах здоровых тканей. Препятствием на пути тотального удаления аденомы гипофиза может быть ее разрастание в окружающие структуры, распространение на латеральные отделы внутренней сонной артерии или ее полное обрастание опухолью (III и IV стадии по классификации Knosp).

За период с 2012 по 2016 год в клинике трансназальной хирургии аденом гипофиза ГУ «Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины» было прооперировано 230 пациентов с акромегалией (163 женщины и 67 мужчин), средний возраст которых составлял 38 лет. Все вмешательства выполнены из трансназального доступа, в 164 (71,3%) случаях были применены эндоскопические, а в 66 (28,7%) — микрохирургические методики. В 195 (85%) случаях это были первичные вмешательства, в 35 (15%) — повторные. Эти данные позволяют сделать вывод, что за последние пять лет частота повторного роста аденом гипофиза существенно снизилась.

Общий уровень ремиссии (СТГ <2,5 нг/мл, ИФР-1 в пределах возрастной нормы и отсутствие опухоли по данным МРТ) был достигнут в 173 (75%) случаях.

Учитывая, что в наиболее крупных мировых сериях хирургического лечения акромегалии частота ремиссии

составляет от 38 до 83%, полученные результаты свидетельствуют о достаточном уровне оперативного лечения данной патологии в нашей клинике.

57 (25%) пациентам с инвазивными аденомами III и IV стадии по классификации Knosp, у которых не было возможности выполнить тотальное удаление опухоли, была назначена адьювантная терапия. Из них у 30 пациентов была проведена радиохирургия, 10 больным назначены аналоги соматостатина, 6 — радиохирургия в комбинации с аналогами соматостатина. К сожалению, у 11 пациентов, нуждавшихся в проведении адьювантной терапии, не было финансовой возможности получить лучевую терапию или аналоги соматостатина.

Залогом эффективного хирургического лечения считается опыт хирурга (не менее 50 трансназальных операций в год), современное оборудование (НД-эндоскоп, микроскоп, хирургический доплер, микроинструментарий), наличие специализированного хирургического центра с возможностью мультидисциплинарного взаимодействия нейрохирургов, эндокринологов, радиологов.



О современных возможностях медикаментозного лечения акромегалии рассказала **заведующая отделом клинической эндокринологии ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины» (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Оксана Олеговна Хизняк.**

Цель лечения акромегалии — устранение и предотвращение дальнейшего роста опухоли, коррекция зрительных нарушений, сохранение по возможности функции аденогипофиза, нормализация уровня СТГ и ИФР, устранение клинических симптомов заболевания, снижение риска ранней смертности и инвалидизации таких пациентов.

Выделяют несколько основных направлений терапии акромегалии — хирургическое и консервативное. Традиционно считается, что хирургическое лечение является более эффективным, экономически оправданным и позволяет получить быстрый клинический эффект у большинства пациентов. В случае возможности проведения радикального хирургического вмешательства нормализация уровня СТГ происходит уже в раннем послеоперационном периоде, а ИФР-1 снижается до нормальных значений уже через месяц после последнего. Прямым показанием к проведению хирургического лечения является наличие у больного хиазмального синдрома.

Сегодня все большее значение приобретают новые методы лучевой терапии (стереотаксическая радиотерапия или радиохирургия), обеспечивающие высокую точность воздействия и эффективность лучевой методики. Это позволяет сузить размеры облучаемого поля и уменьшить продолжительность лучевого воздействия.

Лучевая терапия показана при неэффективности хирургического лечения, невозможности выполнения радикальной операции или при отсутствии показаний к проведению хирургического лечения, наличии противопоказаний к проведению медикаментозной терапии или ее неэффективности.

Важным преимуществом медикаментозной терапии по сравнению с хирургическим лечением является возможность сохранить функциональную активность аденогипофиза. В настоящее время для лечения больных акромегалией применяют несколько групп лекарственных средств.

Продолжение на стр. 18.

Всемирный день борьбы с акромегалией

Продолжение. Начало на стр. 16.

Препаратами первой линии для консервативного медикаментозного лечения акромегалии являются аналоги соматостатина: Ланреотид, Октреотид и пролонгированные аналоги — Соматулин Аутожель и Сандостатин Лар. При смешанных опухолях, продуцирующих СТГ, дополнительно назначают агонисты допамина пролонгированного действия (каберголин).

Препаратами второй линии лечения акромегалии являются антагонисты рецепторов гормона роста (пегвисомант натрия).

Следует учитывать, что эффективность агонистов допамина существенно зависит от уровня ИФР-1. Так, если уровень ИФР-1 составляет <750 нг/мл, препараты данной группы эффективны примерно у 50% пациентов. Если уровень ИФР-1 превышает возрастные нормы в 3-5 и более раз, эффективность терапии агонистами допамина значительно снижается. Как уже было сказано выше, агонисты допамина рекомендуется применять только при смешанных опухолях. В случае изолированных соматотропном использовании препаратов данной группы считается нецелесообразным (уровень доказательности I, класс A).

Соматостатин был впервые открыт в 1973 г. Он был описан как гипоталамический полипептид, который ингибирует синтез гипофизарного гормона роста. Соматостатин подавляет не только секрецию СТГ, но и других тропных гормонов гипофиза, а также снижает секрецию некоторых гормонов поджелудочной железы (инсулин и глюкагон).

Аналоги соматостатина показаны:

- для первичной терапии больных акромегалией, отказавшихся от нейрохирургического лечения или имеющих противопоказания к нему;
- при неэффективности агонистов допамина при смешанных опухолях или их непереносимости;
- для терапии в послеоперационном периоде в случае недостижения адекватного гормонального контроля;
- для лечения больных после лучевой терапии до достижения ее результата (результат после проведения лучевой терапии наступает через 1,5-2 года, в течение которых опухоль остается гормонально активной);
- с целью предоперационной подготовки больного (назначение аналогов соматостатина за 3-6 мес перед проведением хирургического лечения повышает его эффективность).

На сегодняшний день наиболее распространенным аналогом соматостатина является препарат ланреотид, который применяют в более чем 50 странах мира для лечения акромегалии и нейроэндокринных опухолей. В 2008 г. в нашей стране была зарегистрирована и активно используется пролонгированная форма ланреотида — Соматулин Аутожель, который имеет ряд важных преимуществ.

Соматулин Аутожель характеризуется медленным и равномерным высвобождением из подкожного депо, что обеспечивает большую длительность действия (до 56 дней) при минимальном количестве побочных эффектов со стороны ЖКТ. Снижение риска побочных эффектов происходит за счет медленной и равномерной диффузии препарата из подкожного депо.

Соматулин Аутожель выпускается в дозировке 60, 90 и 120 мг в виде готового водного раствора для инъекций в объеме 0,5 мл, в Украине зарегистрирована

форма 120 мг. Короткая игла встроена в шприц, что исключает потерю препарата во время выполнения инъекции.

Антипролиферативный эффект ланреотида способствует регрессии аденомы гипофиза. Известно, что адекватно подобранная терапия пролонгированными аналогами соматостатина приводит к уменьшению размеров опухоли, особенно при микроаденомах. Так, первичная терапия ланреотидом в течение года сопровождалась уменьшением аденомы более чем на 10% у 87% пациентов с макроаденомой и более чем на 50% у 43% больных с микроаденомой. На фоне лечения агонистами допамина уменьшения размера опухоли не происходит.

Доказано, что предоперационная терапия пролонгированными аналогами соматостатина в течение 6 мес значительно улучшает долгосрочную ремиссию больных с инвазивными макроаденомами. Поэтому по возможности мы должны назначить ланреотид длительного действия в качестве предоперационной подготовки, что особенно показано пациентам с макроаденомами гипофиза.

Назначая аналоги соматостатина, важно предупредить пациента о таких возможных побочных эффектах, как диарея, метеоризм, боли в животе, стеаторея. Чаще всего они нивелируются после первой инъекции. В большинстве случаев эти побочные эффекты незначительные и не являются поводом к отмене долгосрочной терапии. В первую очередь необходимо соотносить выраженность данных побочных явлений со степенью пользы от назначения препарата. При этом необходимо объяснять пациентам, что с каждой последующей инъекцией частота побочных эффектов будет снижаться, а лечение — переноситься лучше.

Следует учитывать, что чем больше промежуток между инъекциями препарата, тем выше частота и выраженность побочных эффектов. При использовании препарата Соматулин Аутожель в дозировке 120 мг, который можно назначать 1 раз в 2 мес, частота побочных явлений со стороны ЖКТ минимальна, и они не требуют медикаментозной коррекции.

Начальная доза Соматулина Аутожеля составляет 120 мг. Для более точного подбора дозы и периодичности введения препарата рекомендуется после каждой инъекции проводить определение уровня СТГ.

Если уровень СТГ >2,5 нг/мл, дозу необходимо повысить. Если уровень СТГ находится в пределах 2-2,5 нг/мл, доза препарата остается прежней. Если уровень СТГ составляет <2 нг/мл, дозу необходимо снизить или же увеличить интервал между введениями.

Препаратом второй линии терапии акромегалии является пегвисомант. Препарат связывается с рецепторами гормона роста на поверхности клеточных мембран, тем самым блокируя связывание гормона роста с рецепторами, и отмечается снижение уровня ИФР-1. Эффективность препарата не зависит от размеров опухоли. Пегвисомант можно применять в виде монотерапии при неэффективности аналогов соматостатина. Однако в таком случае необходимо проводить МРТ-мониторинг состояния аденомы гипофиза каждые 6 мес, поскольку по принципу обратной связи может происходить стимуляция роста опухоли. Добавление пегвисоманта к аналогам соматостатина рекомендуется использовать в том случае, если на фоне нормализации показателей СТГ уровень ИФР-1 продолжает оставаться повышенным.

Во второй части своего доклада Оксана Олеговна представила клинический случай акромегалии у подростка.

Клинический случай акромегалии у подростка

Пациент 18 лет обратился с жалобами на высокий рост (203 см), повышенную утомляемость, головные боли, искривление позвоночника. Считает себя больным на протяжении 5 лет. Уже в 13 лет он начал обращать внимание на увеличение конечностей, ускоренный рост, боли в позвоночнике, коленных и тазобедренных суставах. Родился в положенный срок с нормальной массой тела и ростом 50 см. В 8 лет перенес закрытую ЧМТ, по поводу которой был госпитализирован в детское неврологическое отделение.

В 14 лет пациенту был поставлен диагноз «ювенильный асептический эпифизеолиз головки левой бедренной кости». Мальчик был прооперирован, но без эффекта. Послеоперационная реабилитация длилась в течение года.

В 16 лет был поставлен диагноз «остеохондроз грудного отдела позвоночника, левосторонний сколиоз, выраженный грудной кифоз, вертеброгенная артралгия и миофасциальный болевой синдром».

Впервые был обследован эндокринологом в 2016 г. по направлению ортопеда-травматолога. На МРТ обнаружена гигантская аденома гипофиза. Размеры опухоли 37-36-28 мм (объем гипофиза до 29 см³) с компрессией хиазмы, гипоталамуса, переднего отдела третьего желудочка. Контур опухоли четкие, бугристые. Рекомендована консультация нейрохирурга.

В сентябре 2016 г. в Институте нейрохирургии было проведено удаление аденомы гипофиза. Как стало известно позже, радикальное оперативное вмешательство провести не удалось.

После выписки из стационара пациент не был направлен к эндокринологу для дальнейшего наблюдения. Через 5 мес пациент впервые после операции попал к эндокринологу по поводу оформления инвалидности. На МРТ определяется опухоль гипофиза с четкими контурами, несколько отесняющая хиазму кверху. На момент обследования уровень СТГ составил 316 нг/мл, ИФР-1 — 1500 нг/мл. Гипопитуитарный синдром: низкий уровень ТТГ, свободного тироксина, кортизола, признаки вторичного гипогонадизма. Стадия полового развития по Таннеру соответствует 13-14 годам.

Артериальное давление 100/60 мм. рт. ст. — очень низкое для пациента такого роста.

На рентгенограмме кистей зоны роста открыты.

Пациенту был назначен тироксин в начальной дозе 50 мкг/сут, преднизолон 40 мг/сут, достинекс 2 таблетки по 0,5 мг 1 р/нед, Соматулин Аутожель 120 мг 1 раз в 2 мес. Через 2 мес к терапии был добавлен тестостерона пропионат пролонгированного действия с целью коррекции вторичного гипогонадизма и максимально быстрого закрытия зон роста. После двух инъекций препарата Соматулин Аутожель уровень СТГ и ИФР-1 существенно снизился. Уровень пролактина находится в пределах нормы. Состояние пациента значительно улучшилось. Продолжает получать патогенетическую и заместительную терапию.



Опыт создания регионарной программы обеспечения пациентов с акромегалией лекарственными препаратами поделилась **главный эндокринолог Закарпатской области Ольга Томовна Олесик**.

— При поддержке компании «Ипсен» в Закарпатской области было проведено клиническое исследование, в которое вошли пациенты, нуждающиеся в лечении аналогами соматостатина. Из 30 пациентов с заболеваниями гипофиза

было отобрано 8 пациентов, которым был показан соматостатин. В течение двух лет эти больные получали Соматулин Аутожель или Соматостатин Лар. По окончании исследования остро встал вопрос: как продолжать дальнейшее лечение этих пациентов, учитывая высокую стоимость назначаемых препаратов?

Областной департамент здравоохранения нашел выход из этой ситуации. В соответствии с изменениями в законодательстве Украины с 1 января 2015 г. пациенты с орфанными заболеваниями получили возможность бесплатного обеспечения терапии и лечебного питания в утвержденном объеме. Сам порядок обеспечения прописан в постановлении Кабинета министров от 31.03.15 г. № 160. Перечень орфанных заболеваний утвержден приказом Министерства здравоохранения от 27.10.2014 г. № 778. Решением сессии областного совета в 2015 г. была утверждена «Программа обеспечения жителей области, которые страдают редкими болезнями, лекарственными средствами и соответствующими питательными продуктами для специального диетического употребления на период 2016-2020 гг.».

Кабинетом Министров Украины определен порядок создания и ведения государственного реестра. Однако в данном случае это был не реестр, а активные списки, дополнявшиеся по мере обнаружения новых случаев заболеваний гипофиза. Районным эндокринологом Закарпатской области была разослана установленная форма, в которую необходимо было внести количество пациентов (поименный список), результаты гормональных исследований, информацию об оперативных вмешательствах, контактные данные пациентов. В конечном итоге все эти мероприятия должны способствовать замедлению прогрессирования заболевания, снижению уровня смертности и улучшению качества жизни пациентов.

Целью программы было обеспечить за счет бюджетных средств лечение, разработать систему ранней диагностики редких заболеваний, организовать качественное диспансерное наблюдение и мониторинг показателей в процессе лечения, обеспечить современное комплексное лечение и реабилитацию пациентов. Безусловно, все вышеперечисленное требует немалых финансовых вложений, однако следует учитывать, что качественная патогенетическая терапия способна даже сэкономить средства, которые будут необходимы для лечения осложнений орфанных заболеваний.

На сегодняшний день все пациенты с акромегалией, проживающие в Закарпатской области и нуждающиеся в аналогах соматостатина пролонгированного действия (в общей сложности 14 человек), получают Соматулин Аутожель в дозе 120 мг за счет областного бюджета. Выбор в пользу данного препарата именно в такой дозировке был сделан отнюдь не случайно. Фармакоэкономический анализ показал, что терапия по схеме — 1 инъекция препарата Соматулин Аутожель (120 мг) 1 раз в 2 мес приблизительно на 40% дешевле по сравнению с терапией Соматостатином Лар.

Инъекции препарата Соматулин Аутожель пациенты получают в эндокринологическом отделении областной больницы. Процедуру проводит медсестра в присутствии врача. Один раз в полгода осуществляется мониторинг уровня СТГ, ИФР-1, пролактина, проводится МРТ гипофизарной области. Терапия демонстрирует высокую эффективность у больных с рецидивом заболевания после операции и у пациентов с противопоказаниями к проведению оперативного лечения акромегалии. Не было отмечено случаев отказа пациентов от лечения вследствие развития побочных эффектов.

Подготовил **Вячеслав Клиимчук**