



Регистры и мониторинг заболеваний гипоталамо-гипофизарной области

Аналізу современных данных регистров заболеваний гипоталамо-гипофизарной области и их мониторинга было посвящено научное заседание, организованное при поддержке компании «Ипсен Фарма» в рамках II Всероссийского конгресса «Инновационные технологии в эндокринологии» (27 мая 2014 г.). В ходе мероприятия были озвучены основные результаты Всероссийского регистра больных опухолями гипоталамо-гипофизарной области, регистра акромегалии Московской области, проанализированы клинико-лабораторные и анамнестические данные пациентов с болезнью Иценко – Кушинга. Эксперты дали оценку клиническим, гормональным, морфологическим и иммунофенотипическим особенностям нейроэндокринных опухолей гипофизарной и внегипофизарной локализации, продуцирующих адренокортикотропный гормон, а также представили проект российских рекомендаций по ведению пациентов с инциденталомами гипофиза.



Профессор
Л.Я. Рожинская

Темой доклада руководителя отделения нейроэндокринологии и остеопатий Эндокринологического научного центра (ЭНЦ) Минздрава России, д.м.н., профессора Людмилы Яковлевны РОЖИНСКОЙ стал анализ последних данных созданного на базе этого отделения Всероссийского регистра больных с опухолями гипоталамо-гипофизарной области (ОГГО).

Всего на начало мая 2014 г. в регистре значилось 5794 пациента. В структуре заболеваний ОГГО ведущее место занимают акромегалия (51%), пролактинома (25%) и неактивная опухоль гипофиза (9%) – в общей сложности 85%

Регистр опухолей гипоталамо-гипофизарной области: высокая инвалидизация пациентов с акромегалией

всех зарегистрированных случаев. Значительно меньший процент приходится на долю болезни Иценко – Кушинга (БИК) (8%), смешанную опухоль гипофиза (3%) и прочие опухоли (3%). Как правило, у россиян первые признаки ОГГО проявляются в трудоспособном возрасте: средний возраст пациентов на момент установления диагноза – 38,3 года. Первой среди ОГГО дебютирует пролактинома, которая поражает пациентов в возрасте 33,5 года, а последней – акромегалия – 45,2 года.

Впервые в регистр была внесена информация о 90 случаях беременности у 322 женщин с ОГГО. Причем в 51% случаев беременность наступила у больных пролактиномой, в 21% – у пациенток с акромегалией, в 18% – с БИК.

Благодаря созданию регистра у врачей появилась возможность оценивать жизненный статус пациентов на текущий момент. Между тем, по словам профессора Л.Я. Рожинской, это направление требует более тщательного сбора информации, в частности данных об установлении инвалидности, стадии заболевания и сопутствующих патологиях.

В настоящее время наибольшая доля случаев установленной инвалидности зарегистрирована среди пациентов с БИК (152 человека) и другими опухолями (55 человек). В количественном соотношении следует отметить пациентов с установленной инвалидностью при акромегалии (883 человек) и пролактиноме (156 человек). На стадии ремиссии находятся 7% больных, столько же на стадии неполной ремиссии без медицинского контроля, у 33% ремиссия отсутствует. Сведения о стадии заболеваний у 53% пациентов с ОГГО до сих пор не получены.

Среди способов лечения лидирует медикаментозная терапия. Она назначается больным ОГГО в 51% случаев. Немедикаментозная терапия применяется у 39% пациентов, 18% больных получают сочетанную терапию, но 62% больных неактивными опухолями гипофиза и 58% пациентов с инфильтративными заболеваниями центральной нервной системы вовсе не получают лечения.

Фармакотерапия в основном назначается пациентам с пролактиномой и акромегалией, а наиболь-



Сателлитный симпозиум компании «Ипсен Фарма»

ший пул нейрохирургического лечения принадлежит БИК.

Регистр позволяет проводить систематический мониторинг назначаемой фармакотерапии больным с ОГГО. При лечении пролактинемии чаще используются агонисты дофаминовых рецепторов (бромокриптин, каберголин), реже – аналоги соматостатина (октреотид). Схемы лекарственной терапии акромегалии более разнообразные, но и в них, по словам профессора Л.Я. Рожинской, преобладают агонисты дофаминовых рецепторов. «Слишком высок процент терапии бромокриптином, хотя мы знаем, что при акромегалии это не препарат первого выбора. Тем не менее все чаще используются аналоги соматостатина, в частности ланреотид, хотя процент применения Соматулина Аутожеля пока невысок. Думаю, в ближайшем будущем мы и этот препарат широко внедрим в клиническую практику», – отметила докладчик.

Профессор Л.Я. Рожинская констатировала, что эффективность и безопасность Соматулина Аутожеля доказаны в ряде исследований. В одном из них (LEAD – эффективность и переносимость ланреотида Аутожель® 120 мг с увеличенным интервалом дозирования у пациентов с биохимически контролируемой акромегалией, получавших терапию октреотидом ЛАР 10-20 мг)

принимали участие сотрудники ЭНЦ. Постер (P912) по результатам данного исследования был представлен на 16-м Европейском Эндокринологическом конгрессе, проходившем в Польше, в Варшаве, с 3–7 мая 2014 г. В исследовании участвовали пациенты с нормальным контролем акромегалии (ИФР-норма) на фоне применения 10–20 мг октреотида ЛАР по схеме один раз в 4 недели в течение как минимум 6 месяцев. Все участники были переведены на ланреотид Аутожель® 120 мг с увеличенным интервалом дозирования. На первой фазе пациенты получали инъекции ланреотид Аутожель® каждые шесть недель в течение 24 недель (всего 5 инъекций). После первой фазы пациенты в зависимости от показателя ИФР-1 были разделены на группы: 12% пациентов получали терапию Соматулином Аутожель® один раз в 4 недели, 64% пациентов – один раз в 6 недель, 24% пациентов – один раз в 8 недель. Результаты исследования продемонстрировали, что у пациентов с акромегалией сохраняется нормальный уровень ИФР-1 после прекращения на ланреотид Аутожель® с увеличенным интервалом дозирования без неблагоприятных моментов со стороны безопасности и переносимости получаемой терапии. Далее профессор Л.Я. Рожинская ознакомила участников заседания с новейшей информацией,

впервые представленной на Европейском конгрессе по эндокринологии – 2014. В частности, она озвучила результаты длительного наблюдения за так называемыми вылеченными больными акромегалией. У большинства пациентов, несмотря на достижение биохимической ремиссии, сохраняются жалобы на здоровье и сниженное качество жизни. В большей степени это обусловлено артропатией, переломами позвонков, психологическими факторами. На основании полученных данных были сделаны выводы, что пациенты с акромегалией даже во время ремиссии нуждаются в лечении и длительном наблюдении различными специалистами, включая эндокринологов, ортопедов, физиотерапевтов и психологов.

Завершая выступление, профессор Л.Я. Рожинская кратко сформулировала приоритетные направления работы регистра на текущий год:

- ✓ совершенствование ведения регистра;
- ✓ его расширение с включением новых регионов;
- ✓ внесение торговых названий препаратов и данных о пациентах с известными исходами, данных о случаях беременности на фоне заболевания и лечения и сведений о родственниках (это позволит выявлять семейные формы заболеваний для будущего генетического тестирования).

Проблемы и решения технического сопровождения базы данных пациентов

В начале выступления ведущий сотрудник ЭНЦ Минздрава России Михаил Валерьевич ЧЕРНИКОВ кратко описал три основных этапа развития регистра пациентов с ОГГО. Первый этап – с момента создания регистра в 2003 г. до 2007 г. По словам докладчика, к концу 2007 г. в регистре содержалась достаточно путаная информация о 2368 больных с ОГГО. Во время второго этапа

(2008–2012 гг.) было предпринято несколько попыток модифицировать регистр, но они не увенчались успехом из-за административно-технических сложностей. Тем не менее база данных расширилась, и на тот момент в регистре содержались сведения о 4750 пациентах. Третий период, стартовавший в 2013 г., оказался самым результативным. За это время удалось не только собрать информацию



М.В. Черников

Эндокринология



II Всероссийский конгресс с участием стран СНГ «Инновационные технологии в эндокринологии»

о 5846 больных с ОГГО, но и модифицировать карту регистра, перейти к online-версии, организовать горячую телефонную линию для врачей и обеспечить контур защиты данных.

По мнению М.В. Черникова, непосредственно отвечающего за техническую поддержку регистра, на современном этапе основной и непременной задачей остается работа над качеством и полнотой данных. К сожалению, активность врачей в сборе, предоставлении и регулярном обновлении информации в регионах различна. В 2013–2014 г. из 36 российских регионов поступила информация о 77% пациентов с ОГГО. Обновленные сведения о 23% больных из остальных регионов пока отсутствуют.

В настоящее время удалось решить проблемы, связанные с двойным

наблюдением пациентов, ведением справочника лекарственных средств и справочников лечебно-профилактических учреждений и врачей. Незамедлительного решения требуют задачи, связанные с актуализацией данных о жизненном статусе пациентов, применяемой терапии, визитах.

Докладчик более детально остановился на каждой из задач, продемонстрировав участникам заседания, насколько упростилась процедура внесения изменений. «Исходя из фактических данных базы, пациенты с акромегалией живут дольше, чем здоровые люди. Поэтому, чтобы облегчить работу врача, мы упростили процедуру внесения изменений в регистр. Если раньше для изменения статуса требовалось внести визит, то сегодня достаточно нажать кноп-

ку „Изменить статус пациента“ в карте пациента», – пояснил М.Ю. Черников. Он также констатировал, что информация о последнем визите 75% пациентов с ОГГО, внесенных в регистр, имеет как минимум трехлетнюю давность. Необходимо, чтобы региональные специалисты представили актуальные сведения. Кроме того, теперь вносить данные достаточно просто. В списке пациентов есть графа «Последний визит», в которой по каждому пациенту отображается дата последнего внесенного визита. Он и считается ориентиром для своевременного наблюдения. В заключение М.Ю. Черников отметил, что проект «Регистр опухолей гипоталамо-гипофизарной области» открыт для сотрудничества, и пригласил к участию и работе всех заинтересованных лиц.



Ю.Г. Покрамович

Регистр больных акромегалией в Московской области был создан в 2005 г. на базе отделения терапевтической эндокринологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ). По данным, представленным сотрудником отделения терапевтической эндокринологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского Юлией Геннадьевной ПОКРАМОВИЧ, в настоящее время на диспансерном учете в Московской области (МО) состоит 180 больных акромегалией. «Учитывая, что предполагаемая распро-

Регистр акромегалии Московской области

страненность заболевания в МО из расчета 50–70 случаев на 1 млн населения может быть в пределах 340–470 больных, количество выявленных на сегодняшний день больных акромегалией составляет лишь половину от предполагаемой цифры», – уточнила она.

Докладчик ознакомила участников заседания с последними данными регистра акромегалии МО и сравнила их с показателями регистра 2007 г. Согласно данным регистра 2014 г., из 180 больных акромегалией большинство составляют женщины (женщин – 148, мужчин – 32). Средняя медиана возраста – 55 лет (20–82 года), возраст на момент установления диагноза – 49 лет. Аналогичная тенденция прослеживалась и в регистре 2007 г.: из 70 больных 56 были женщины, средняя медиана возраста составляла 53 года, а возраст на момент установления диагноза – 45 лет. Одинаковым и постоянным для обоих регистров является и период от момента возникновения первых признаков заболевания до диагностирования акромегалии – 6 лет.

При оценке жалоб пациентов было установлено, что основными были и остаются жалобы на потливость, головную, мышечную слабость, отечность, которые отмечаются более чем у 80% больных. Отличительная особенность регистра 2014 г. – существенный рост больных, предъявляющих жалобы на апноэ (82%) и нарушение менструального цикла (89%). Как показали результаты обследования 47 пациенток с акромегалией, по частоте встречаемости первых симптомов лидирует изменение внешности (47%). За ним следует нарушение менструального цикла (36%). Кроме того, высок процент жалоб, связанных с нарушением менструального цикла (63,8%). Анализ нарушений менструального цикла выявил наличие у больных акромегалией аменореи (56,7%), опсоменореи (53%), меноррагии (23%). Гиперпролактинемия выявлена у 24 больных акромегалией как с нарушением менструального цикла (17), так и без нарушения. Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) гипофиза двух



Сателлитный симпозиум компании «Ипсен Фарма»

регистров (2007 и 2014 г.) продемонстрировали отсутствие достоверной разницы между ростом частоты микроаденомы (18,6 против 23,2%) и макроаденомы (64,4 против 77,8%). Анализ направления роста соматотропиномы показал превалирование экстраселлярного роста опухоли – 90% случаев.

«Чтобы отслеживать развитие осложнений у больных акромегалией, мы проанализировали у них наличие сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний щитовидной железы, желудочно-кишечного тракта», – пояснила Ю.Г. Покрамович. Выяснилось, что артериальной гипертонией страдают 64% больных акромегалией. Согласно данным эхо-кардиографического исследования, 61% из них имеют диастолическую дисфункцию, 55% – гипертрофию миокарда.

В структуре заболеваний щитовидной железы преобладают узловой

зоб (46,7%), в меньшей степени – диффузный (14,3%). В отличие от регистра 2007 г. в последнем регистре у пациентов с акромегалией впервые отмечены случаи рака щитовидной железы (9,5%).

Что касается заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов с акромегалией, если в 2007 г. лишь 4% больных имели полипы желудка, то в 2014 г. уже 30%. За последние 7 лет (с 2007 по 2014 г.) среди больных акромегалией увеличилось число пациентов с полипами кишечника – с 26 до 53%.

Современное лечение больных акромегалией включает хирургическое вмешательство, медикаментозную, лучевую и комбинированную терапию. Согласно анализу результатов двух регистров по применению комбинированной терапии у больных акромегалией существенно возрос процент пациентов,

получающих оперативное лечение в комбинации с аналогами соматостатина, – с 30,3 (2007 г.) до 46,2% (2014 г.). Не зафиксировано ни одного случая применения оперативного лечения агонистами дофамина. Завершая выступление, Ю.Г. Покрамович отметила, что за годы функционирования московского областного регистра в него включено 180 больных, которым оказана современная медицинская помощь, оптимизированы диагностика и лечение акромегалии, а также организовано систематическое наблюдение за пациентами. В ходе симпозиума было уделено внимание анализу базы данных МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского пациентов, страдающих болезнью Иценко – Кушинга, а также представлен проект российских рекомендаций по ведению пациентов с неактивными аденомами гипофиза – инциденталомами.

Инциденталома гипофиза: клиника, диагностика, лечение

Ведущий научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ЭНЦ, д.м.н. Лариса Константиновна ДЗЕРАНОВА представила участникам заседания проект российских рекомендаций по ведению пациентов с неактивными аденомами гипофиза – инциденталомами. По ее словам, актуальность проблемы заключается в том, что инциденталома является распространенными образованиями гипоталамо-гипофизарной области, для которых характерны отсутствие специфической клинической симптоматики, чувствительных и специфичных маркеров заболевания, манифестация заболевания на поздних стадиях, сложность динамического контроля и выбора лечебной тактики, а также отсутствие прогностических критериев. Как правило, эти объемные образования, не сопровождающиеся явными клиническими симптомами нарушения гормональной секреции, случайно выявляются

при проведении МРТ или компьютерной томографии. По данным аутопсии, среди лиц без указания на данную патологию встречаемость аденом может достигать от 1,5 до 31%. При выполнении хирургического вмешательства по поводу образования в области турецкого седла в 91% случаев причиной становится аденома гипофиза, а в 9% – образование негипофизарного происхождения.

При разработке отечественных рекомендаций экспертной группой было проанализировано большое количество данных литературы, а за основу взяты Международные рекомендации по инциденталамам гипофиза 2011 г. Экспертный совет считает, что, несмотря на отсутствие клинической симптоматики, все пациенты с гипофизарной инциденталомой должны проходить лабораторное обследование (определение уровня пролактина, ИФР-1, проведение ночного теста с 1 мг дексаметазона либо определение уровня кортизола в суточ-



Д.м.н.
Л.К. Дзеранова

ной моче или слюне по отлаженной методике) для диагностики синдрома гормональной гиперсекреции. Проведение лабораторного обследования для диагностики гипопитуитаризма рекомендуется пациентам с микроинциденталомами гипофиза, размер которых превышает 6 мм в диаметре, и макроинциденталомами, несмотря на отсутствие клинической симптоматики. Пациентам с впервые выявленной инциденталомой гипофиза в случае, если она диа-



гностирована только на основании компьютерной томографии, рекомендуется проведение МРТ для более точной оценки размера и характера роста инциденталомы.

В отношении динамического наблюдения пациентов с инциденталомой гипофиза был разработан ряд рекомендаций. Длительное динамическое наблюдение осуществляется за больными в отсутствие показаний оперативного вмешательства. При макроинциденталоме повторное проведение МРТ назначается через 6 месяцев, а при микроинциденталоме – через 12 месяцев. В отсутствие признаков роста опухоли повторное МРТ при макроинциденталоме целесообразно проводить один раз в год, а при микроинциденталоме – один раз в 2–3 года на протяжении последующих 3 лет. Через 6 месяцев после первичного обследования пациентов с макроинциденталомой рекомендуется исключить у них гипопитуитаризм, обусловленный ростом инциденталомы. При отсутствии отрицательной динамики, по данным МРТ и клинического обследования, в течение длительного периода повторная диагностика гипопитуитаризма не обязательна. Исследование полей зрения нужно проводить при инциденталоме, граничащих со зрительными нервами, хиазмой или компримирующих их. В случае роста инциденталомы, по данным МРТ, или появлении клинической симптоматики необходимо направлять пациентов на обследование в специализированный стационар. Абсолютными показаниями к хирургическому лечению при инциденталоме являются:

- ✓ нарушение полей зрения, обусловленное компрессией хиазмы и зрительных нервов;
- ✓ близкое расположение образования к хиазме и зрительным нервам, по данным МРТ;
- ✓ неврологические нарушения вследствие патологической компрессии;
- ✓ апоплексия гипофиза с расстройствами зрения;

✓ нарушение ликворооттока, гидроцефалия, внутричерепная гипертензия, обусловленные внедрением опухоли в третий желудочек;

✓ ликворея, обусловленная одновременным разрушением опухолью диафрагмы и дна турецкого седла.

Относительными показаниями к хирургическому вмешательству считаются:

- ✓ клинически значимый рост инциденталомы;
- ✓ гипопитуитаризм;
- ✓ наличие инциденталомы с супраселлярным ростом при планировании беременности;
- ✓ интенсивные головные боли, трудно купируемые приемом анальгетиков.

Применение нейронавигации существенно облегчает ход операции, сокращает ее продолжительность, позволяет снизить риск послеоперационных осложнений, а главное – повышает радикальность лечения.

Критерием эффективности медикаментозной терапии считается уменьшение размеров опухоли более чем на 25–30%. Данные литературы о консервативном лечении инциденталомы пока немногочисленны. Тем не менее некоторые работы свидетельствуют об эффективности агонистов дофаминовых рецепторов, аналогов соматостатина и комбинированной терапии. Лучевую терапию можно применять у пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу инциденталомы, с целью предупреждения роста остаточной ткани.

Л.К. Дзеранова привела алгоритм диагностики и лечения инциденталомы. При обнаружении образований и отсутствии гормональной активности врач должен определить микроинциденталому или макроинциденталому. При микроинциденталоме проводится динамический контроль, а при отсутствии отрицательной динамики согласно МРТ – дальнейшее наблюдение. Увеличение разме-

ров образования и зрительные нарушения служат основанием для проведения оперативного лечения. При макроинциденталоме наличие зрительных или неврологических нарушений считается показанием к оперативному лечению. Отсутствие зрительных и неврологических нарушений у пациентов с макроинциденталомой требует только динамического контроля, но при увеличении размеров образования, зрительных нарушениях, а также проявлении гипопитуитаризма необходимо оперативное вмешательство.

Заключение

Данные, представленные докладчиками, продемонстрировали широкие возможности регистров заболеваний гипоталамо-гипофизарной области и их мониторинга в оптимизации диагностики и лечения больных ОГГО, а также в осуществлении систематического наблюдения за ними. Основными слагаемыми успешного лечения пациентов с ОГГО в современной практике считаются применение высокоэффективных хирургических и медикаментозных методов и оптимальных схем комбинированной терапии. В связи с этим, по мнению экспертов, необходимо активно внедрять в клиническую практику Соматулин® Аутожелъ® – аналог соматостатина для лечения акромегалии и симптомов карциноидных опухолей. Соматулин® Аутожелъ® не только отличается доказанной эффективностью и оптимальным профилем безопасности, но и имеет достаточно длительный интервал между инъекциями, а также технически простое подкожное введение с возможностью введения препарата в домашних условиях без медицинского персонала, что позволяет уменьшить кратность инъекций и выработать наиболее оптимальный и удобный, с точки зрения пациентов, терапевтический подход. ☼

Подготовила С. Евстафьева