Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

# Эффективность лечения акромегалии и коморбидной патологии

А.Ю. Жулидова, И.И. Дубинина, А.Ю. Филимонова, А.А. Никифоров

Адрес для переписки: Анна Юрьевна Жулидова, anya.zhulidova@yandex.ru

***Цель исследования:*** *оценить эффективность современных методов лечения акромегалии, а также состояние углеводного обмена до и после лечения основного и коморбидного заболеваний.*
***Материал и методы.*** *Проанализирован регистр больных акромегалией (n = 65). У них изучен гормональный спектр (уровень соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИРФ-1)), а также нарушения углеводного обмена после транссфеноидальной аденомэктомии, медикаментозной и лучевой терапии.*
***Результаты.*** *После оперативного лечения клинико-гормональная ремиссия акромегалии была достигнута у 38,4% больных: уровень СТГ – 1,2 ± 0,2 нг/мл, ИРФ-1 – 198,4 ± 12,2 нг/мл. В группе получавших первичную медикаментозную терапию полная клинико-гормональная ремиссия отмечена у трех (17,6%) больных (СТГ – 1,46 ± 0,15 нг/мл, ИРФ-1 – 205,0 ± 21,7 нг/мл), неполная – у двух (11,7%) (СТГ – 1,8 ± 0,1 нг/мл, ИРФ-1 – 382,8 ± 7,0 нг/мл). Лучевая терапия способствовала достижению полной ремиссии патологии у восьми (36,4%) пациентов, шесть из них – после стереотаксической радиохирургии (СТГ – 1,50 ± 0,18 нг/мл, ИРФ-1 – 152,8 ± 15,0 нг/мл). Нарушение углеводного обмена отмечалось у 37 (56,9%) лиц с впервые выявленной акромегалией. У семи (18,9%) установлено нарушение гликемии натощак, у трех (8,1%) – нарушение толерантности к глюкозе, у 27 (73,0%) – сахарный диабет. У всех пациентов с нарушениями углеводного обмена проводилась интенсификация сахароснижающей терапии. Согласно данным 2018 г., индивидуальных целевых значений гликированного гемоглобина статистически чаще достигали больные, которым была проведена транссфеноидальная аденомэктомия.*
***Выводы.*** *Анализ данных подтверждает эффективность транссфеноидальной аденомэктомии в лечении акромегалии. Кроме того, пациенты с нарушением углеводного обмена, которым было проведено такое лечение, чаще достигали индивидуальных целевых значений гликированного гемоглобина (87,5%).*

***Ключевые слова:*** *акромегалия, коморбидная патология, сахарный диабет*

Акромегалия – тяжелое нейроэндокринное заболевание, которое характеризуется избыточной секрецией гормона роста (соматотропного гормона – СТГ) и его действием через инсулиноподобные факторы роста (ИРФ) 1 и 2 на ткани [1, 2].

Данная патология развивается у лиц с законченным физиологическим ростом. У пациентов отмечаются диспропорциональные периостальные деформации костей, суставов, рост мягких тканей, внутренних органов, а также разные метаболические нарушения [2].

Распространенность акромегалии достигает 40–70 случаев на 1 млн. По данным московского регистра больных акромегалией, на июль 2016 г. таковых насчитывалось 506, из них 138 (27%) мужчин и 368 (73%) женщин [3].

Течение акромегалии отягощается множественной коморбидностью. Особое место среди сочетанных состояний занимают нарушения углеводного обмена. Речь, в частности, идет о нарушении гликемии натощак, толерантности к глюкозе, сахарном диабете.

В настоящее время выделяют два вида факторов риска развития вторичного сахарного диабета при акромегалии:

1) общепопуляционные (возраст, женский пол, артериальная гипертензия, отягощенный анамнез по сахарному диабету 2 типа, нарушение липидного обмена и др.);
2) специфические для акромегалии (длительность и активность заболевания, проводимое лечение) [4, 5].

Основной этиологический фактор развития разных нарушений угле-

водного обмена – инсулинорезистентность.

Нарушения углеводного обмена подразделяются на три стадии:

- первая стадия (гиперинсулинемическая) – нормальная толерантность к глюкозе и тощаковая гиперинсулинемия с повышением секреции инсулина после введения глюкозы;
- вторая стадия (задержка инсулинового ответа) – нормальная или нарушенная толерантность к глюкозе;
- третья стадия – максимальная секреция инсулина в тощаковом состоянии и отсутствие постпрандиальной выработки инсулина.

Необходимо отметить, что на третьей стадии нарушений углеводного обмена нормализовать секрецию инсулина невозможно даже после лечения основного заболевания [5–7].

В связи со сказанным выше комплекс диагностических мероприятий должен быть направлен на выявление не только основного заболевания, но и сопутствующих [8]. Для оценки функции поджелудочной железы используют стандартные диагностические маркеры нарушений углеводного обмена: гликированный гемоглобин (HbA1c), гликемия натощак и в ходе перорального глюкозотолерантного теста, инсулин и С-пептид [9].

По данным ряда авторов, ремиссия акромегалии способствует нормализации углеводного обмена. Данный эффект особенно выражен у пациентов после хирургического лечения: снижение инсулинорезистентности и нормализация секреции инсулина. В то же время на фоне терапии аналогами соматостатина подавляется секреция инсулина и, как следствие, нарушается углеводный обмен [9, 10].

Согласно принятому в 2013 г. консенсусу по лечению акромегалии, терапия вторичного СД должна проводиться в соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2 типа. На сегодняшний день препаратом выбора при впервые выявленном вторичном сахарном диабете признан метформин. В отсутствие нормализации углеводного обмена на фоне его применения сахароснижающую терапию необходимо интенсифицировать [5, 11, 12].

*Целью* исследования стала оценка эффективности современных методов лечения акромегалии, а также состояния углеводного обмена (нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет) у пациентов с впервые выявленной акромегалией и после лечения основного и коморбидного заболеваний.

## Материал и методы

В Рязанской области на базе эндокринологического отделения областной клинической больницы создан регистр больных акромегалией, в котором на данный момент времени числится 65 человек.

Первая группа – 26 больных акромегалией, которым проведено нейрохирургическое лечение – эндоназальная транссфеноидальная аденомэктомия. Из них пять (19,2%) мужчин и 21 (80,8%) женщина в возрасте 49,7 ± 2,4 года. Дебют заболевания пришелся на 42,54 ± 2,7 года. Базальный уровень СТГ – 15,7 ± 1,2 нг/мл, ИРФ-1 – 1215,4 ± 205,2 нг/мл. Вторая группа – 17 пациентов, которым проводилась первичная медикаментозная терапия. Из них трое (17,6%) мужчин и 14 (82,4%) женщин в возрасте 54 ± 4,9 года. Средний возраст дебюта заболевания – 49,4 ± 4,7 года. Базальный уровень СТГ – 16,1 ± 2,4 нг/мл, ИРФ-1 – 1305,0 ± 211,3 нг/мл. В качестве первичной медикаментозной терапии использовали аналоги соматостатина (Октреотид-депо, Октреотид-лонг в дозе 20–40 мг один раз в 28 дней) в виде монотерапии, а также в сочетании с агонистами рецепторов дофамина. Третья группа – 22 больных, которым проведена лучевая терапия. Из них трое (13,7%) мужчин и 19 (86,3%) женщин в возрасте 57,9 ± 2,4 года. Дебют заболевания наблюдался в 52,7 ± 3,5 года. Базальный уровень СТГ – 12,5 ± 0,5 нг/мл, ИРФ-1 – 1166,7 ± 110,5 нг/мл. У 16 (72,7%) больных в качестве первичного метода лечения проведена лучевая гамма-терапия, у шести (27,3%) из-за отсутствия ремиссии после транссфеноидальной аденомэктомии – стереотаксическая радиохирургия с применением линейного ускорителя Novalis.

Уровни соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста 1 определяли с помощью иммуноферментного анализа сэндвичевого типа (Der Mediagnost ELISA E20) с двумя видами высокоспецифичных моноклональных антител.

Активность акромегалии оценивалась по критериям консенсуса-2013. Так, ремиссию акромегалии констатировали при уровне СТГ ≤ 2,5 нг/мл и ИРФ-1, соответствующем половозрастной норме, неполную ремиссию – при нормальном уровне СТГ и повышенном уровне ИРФ-1, отсутствие ремиссии – при СТГ ≥ 2,5 нг/мл и значениях ИРФ-1, превышающих половозрастную норму.

Нарушение углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия натощак) и сахарный диабет устанавливали в соответствии с рекомендациями экспертов Всемирной организации здравоохранения.

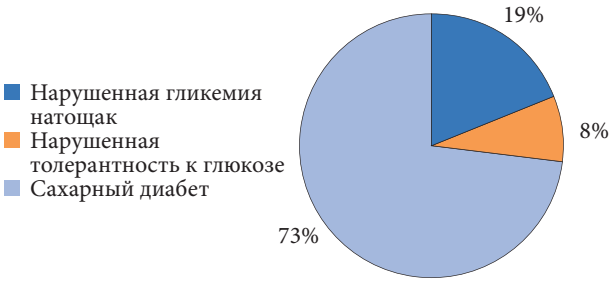
Состояние углеводного обмена у пациентов с впервые выявленной акромегалией оценивалось по уровню глюкозы в крови натощак и при проведении перорального глюкозотолерантного теста, а также HbA1c. Их определяли с помощью NicoCard Reader II методом боратного аффинного анализа.

Для статистической обработки полученных результатов использовали программы Statistica 8.0.550 и Excel.

Данные представлены в виде показателей описательной статистики расчета относительных величин (M ± m), анализа произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат Пирсона и U-критерия Манна – Уитни.

## Результаты

Оценка гормонального спектра, проведенная в ноябре 2018 г. на базе центральной научно-исследовательской лаборатории Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, свидетельствует, что в первой группе клинико-гормональная ремиссия после транссфеноидальной аденомэктомии достигнута у десяти (38,4%) больных. В частности, нормализовался уровень СТГ (1,2 ± 0,2 нг/мл) и ИРФ-1 (198,4 ± 12,2 нг/мл). Неполная ремиссия достигнута у восьми (30,8%) больных.




***Структура нарушений углеводного обмена у больных с впервые выявленной акромегалией***

Уровень СТГ составил 1,65 ± 0,4 нг/мл при повышенном уровне ИРФ-1 – 1004,1 ± 23,8 нг/мл. У восьми (30,8%) пациентов в связи с гормональной активностью заболевания продолжена вторичная медикаментозная терапия аналогами соматостатина в сочетании с каберголином.

Во второй группе полная клинико-гормональная ремиссия наблюдалась у трех (17,6%) больных (СТГ – 1,46 ± 0,15 нг/мл, ИРФ-1 – 205,0 ± 21,7 нг/мл), неполная – у двух (11,7%) (СТГ – 1,8 ± 0,1 нг/мл, ИРФ-1 – 382,8 ± 7,0 нг/мл). У 12 (70,7%) больных первичная медикаментозная терапия была продлена с указанием на необходимость решения вопроса о дальнейшем методе лечения. В третьей группе полная ремиссия акромегалии достигнута у восьми (36,4%) пациентов, у шести из них – после стереотаксической радиохирургии (СТГ – 1,5 ± 0,18 нг/мл, ИРФ-1 – 152,8 ± 15 нг/мл). Неполная ремиссия отмечена у пяти (22,7%) (СТГ – 1,85 ± 0,40 нг/мл, ИРФ-1 – 825,0 ± 31,3 нг/мл). У девяти (40,9%) пациентов в отсутствие ремиссии продолжена вторичная медикаментозная терапия аналогами соматостатина в сочетании с каберголином.

При анализе произвольных таблиц сопряженности с использованием хи-квадрата Пирсона статистически значимые различия получены при сравнении результатов групп больных после проведенного хирургического и медикаментозного лечения ($p = 0,038$).

Нарушение углеводного обмена встречалось у 37 (56,9%) больных с впервые выявленной акромегалией. У большинства из них – сахарный диабет (рис.). На момент установления диагноза «акромегалия» двое пациентов находились на интенсифицированной инсулинотерапии, 17 – на пероральной сахароснижающей терапии. Среди данных больных хирургическое вмешательство выполнено у 16 (50%) пациентов. Лучевая терапия проведена у двух (5,4%). Первичную медикаментозную терапию аналогами соматостатина в виде моно- и комбинированной терапии с агонистами дофаминовых рецепторов получали 19 (44,6%) больных.

У пациентов с акромегалией и нарушением углеводного обмена помимо лечения основного заболевания проводилась постоянная интенсификация сахароснижающей терапии (согласно консенсусу по лечению сахарного диабета 2 типа).

У 62,5% больных, которым проведено хирургическое лечение, углеводный обмен нормализовался через шесть месяцев после операции (HbA1c – 5,9 ± 0,4%). У 37,5% была продолжена сахароснижающая терапия, которая интенсифицировалась в случае превышения индивидуального целевого уровня HbA1c. Пациенты получали метформин в виде монотерапии, а также в сочетании с препаратами сульфонилмочевины, ингибиторами дипептидилпептидазы 4, ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2.

Согласно данным на 2018 г., индивидуальных целевых значений HbA1c достигли 87,5% больных акромегалией после проведенного оперативного вмешательства при постоянной интенсификации сахароснижающей терапии. У 12,5% больных уровень HbA1c составлял 6,9 ± 0,7%. Коррекция терапии у этих пациентов была продолжена.

Среди получавших первичную медикаментозную терапию индивидуальных целевых значений HbA1c достигли 26,3%. У 73,7% пациентов (HbA1c – 8,3%) проводится интенсификация сахароснижающей терапии (пероральные сахароснижающие препараты, пероральные сахароснижающие препараты и инсулин, интенсифицированная инсулинотерапия).

При сравнении результатов данных групп критическое значение U-критерия Манна – Уитни при заданной численности сравниваемых групп составило 92. Следовательно, различия уровня признака в сравниваемых группах статистически значимы ($p < 0,05$).

У пациентов, которым проведена лучевая терапия, достижение индивидуального целевого уровня HbA1c зафиксировано только в одном случае. Во втором случае пациент получал комбинированную сахароснижающую терапию. Интенсификация лечения у него продолжается.

## Обсуждение результатов

Проведенная оценка гормонального спектра (СТГ, ИРФ-1) у больных акромегалией подтверждает эффективность транссфеноидальной аденомэктомии и целесообразность использования ее в качестве первой линии лечения (ремиссия достигнута в 38,4% случаев). Первичная медикаментозная и лучевая терапии могут применяться при наличии противопоказаний к хирургическому лечению, а также в качестве предоперационной подготовки.

Согласно данным регистра больных акромегалией Рязанской области, у пациентов с акромегалией отмечается высокая частота встречаемости сахарного диабета. По данным ряда авторов, развитие указанной патологии обусловлено снижением чувствительности к инсулину, подавлением поступления глюкозы в периферические ткани, стимуляцией глюконеогенеза в печени в результате действия СТГ.

Частота достижения индивидуальных целевых значений HbA1c была значительно выше в группе пациентов, которым проведено оперативное лечение (87,5%). В группе пациентов, получавших первичную медикаментозную терапию, индивидуальных целевых уровней HbA1c достигли лишь 26,3%, что согласуется с данными литературы [5, 7].

## Выводы

Транссфеноидальная аденомэктомия может стать первой линией лечения акромегалии в силу высокой эффективности. При этом первичная медикаментозная и лучевая терапии могут быть использованы при отказе пациента от оперативного вмешательства, при наличии противопоказаний к таковому и в качестве предоперационной подготовки.

Пациенты, которым проведено оперативное вмешательство, достигают индивидуальных целевых

значений HbA1 статистически значимо чаще (87,5%). В отсутствие достижения целевых показателей углеводного обмена необходимо интенсифицировать сахароснижающую терапию.

***Источник финансирования***
*Исследование выполнено при финансовой поддержке (финансовом обеспечении) ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (внутривузовский грант, договор № 2/18 от 24.01.2018).*

***Конфликт интересов***
*Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.*

## Литература

1. *Дедов И.И., Молитвословова Н.Н., Рожинская Л.Я. и др.* Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии // Проблемы эндокринологии. 2013. Т. 59. № 6. С. 4–18.
2. *Katznelson L., Atkinson J.L., Cook D.M. et* al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 update // Endocr. Pract. 2011. Vol. 17. Suppl. 4. P. 1–44.
3. *Анциферов М.Б., Алексеева Т.М., Пронин В.С.* Московский регистр больных акромегалией: отдаленные результаты наблюдения // Фарматека. 2016. № 16. С. 62–66.
4. *Древаль А.В., Триголосова И.В., Виноградова А.В. и др.* Нарушения углеводного обмена при акромегалии: пособие для врачей. М., 2012.
5. *Триголосова И.В., Виноградова А.В., Круглякова М.В.* Сахарный диабет при нейроэндокринных заболеваниях // Альманах клинической медицины. 2014. № 32. С. 89–96.
6. *Colao A., Ferone D., Marzullo P., Lombardi G.* Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management // Endocr. Rev. 2004. Vol. 25. № 1. P. 102–152.
7. *Древаль А.В., Триголосова И.В., Виноградова А.В.* Механизмы нарушений углеводного обмена при акромегалии в зависимости от лечения // Проблемы эндокринологии. 2015. Т. 61. № 1. С. 23–30.
8. *Urbani C., Sardella C., Calevro A. et al.* Effects of medical therapies for acromegaly on glucose metabolism // Eur. J. Endocrinol. 2013. Vol. 169. № 1. P. 99–108.
9. *Kreze A., Kreze-Spirova E., Mikulecky M.* Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly // Braz. J. Med. Biol. Res. 2001. Vol. 34. № 11. P. 1429–1433.
10. *Melmed S., Colao A., Barkan A. et al.* Guidelines for acromegaly management: an update // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. № 5. P. 1509–1517.
11. *Дедов И.И., Молитвословова Н.Н., Марова Е.И.* Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения: пособие для врачей. Тверь: Триада, 2003.
12. *Жулидова А.Ю., Дубинина И.И.* Акромегалия и коморбидные состояния. Новые возможности диагностики и лечения // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2018. Т. 26. № 1. С. 117–132.

## The Effectiveness of Treatment of Acromegaly and Comorbid Pathology

A.Yu. Zhulidova, I.I. Dubinina, A.Yu. Filimonova, A.A. Nikiforov

*Ryazan State Medical University*

Contact person: Anna Yuryevna Zhulidova, anya.zhulidova@yandex.ru

***The Purpose of the Study:*** *to evaluate the effectiveness of modern methods of treatment of acromegaly and carbohydrate metabolism in the first identified acromegaly and after treatment of the main and comorbid diseases.*
***Material and Methods.*** *A register of patients with acromegaly consists of 65 people. There were made the analysis of the hormonal spectrum (STG, IRF-1) and disorders of carbohydrate metabolism after three methods of treatment – transsphenoidal adenomectomy, drug therapy, radiation therapy.*
***Results.*** *After surgical treatment, clinical and hormonal remission was achieved in 38.4% of patients with normalization of STG (1.2 ± 0.2 ng/ml) and IRF-1 (198.4 ± 12.2 ng/ml). In the group of patients receiving primary medical therapy complete clinical and hormonal remission was achieved in 3 (17.6%) of patients with acromegaly – GH of 1.46 ± 0.15 ng/ml, IGF-1 205.0 ± 21,7 ng/ml. Partial remission – 2 (11,7%) patients with the level of STG 1.8 ± 0.1 ng/ml, IGF-1 382,8 ± 7 ng/ml. After the left therapy, complete remission of acromegaly was achieved in 8 (36.4%) patients, 6 of them – after stereotactic radiosurgery (STG 1.50 ± 0.18 ng/ml, IRF-1 152.8 ± 15.0 ng/ml). Violation of carbohydrate metabolism was revealed in 37 (56.9%) patients with newly diagnosed acromegaly. In 7 (18.9%) revealed impaired fasting glycemia, 3 (8.1%) – impaired glucose tolerance, 27 (73.0%) – diabetes. In addition to the treatment of the underlying disease, all patients with impaired carbohydrate metabolism underwent continuous intensification of hypoglycemic therapy. As of 2018 achievement of individual target values of glycated hemoglobin is statistically higher in the group of patients who underwent transsfenoidal adenomectomy.*
***Conclusions.*** *The analysis confirms the effectiveness of transsphenoidal adenomectomy in the treatment of acromegaly as a first-line method. The achievement of individual HbA1c targets is statistically significantly higher in the group of patients who underwent surgery treatment (87.5%).*

***Key words:*** *acromegaly, comorbid pathology, diabetes mellitus*