

РАЗВИТИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ АКРОМЕГАЛИИ У ОПЕРИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ



Холикова Адлия Омонуллаевна, Халимова Замира Юсуповна, Негматова Гулзода Шухратовна, Халимова Наргиза Юсуповна
Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

ЖАРРОХЛИК АМАЛИЁТИ ЎТКАЗИЛГАН БЕМОРЛАРДА АКРОМЕГАЛИЯ АСОРАТЛАРИНИНГ РИВОЖЛАНИШИ

Холикова Адлия Омонуллаевна, Халимова Замира Юсуповна, Негматова Гулзода Шухратовна, Халимова Наргиза Юсуповна
Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

DEVELOPMENT OF COMPLICATIONS OF ACROMEGALY IN OPERATED PATIENTS

Kholikova Adlia Omonullaevna, Khalimova Zamira Yusupovna, Negmatova Gulzoda Shukhratovna, Khalimova Nargiza Yusupovna
Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: info@sammu.uz

Резюме. *Акромегалия - бу гипофиз безининг аденомасида ўсиш гормонининг (ЎГ) секрецияси ошиши билан характерланувчи касаллик бўлиб, ушбу касалликда ўз навбатида ЎГ ошиши ва инсулинга ухшаш омил-1 (ИУО-1) даражасининг ошишига олиб келади. Акромегалия билан касалланиш ва ўлим даражаси юқорилиги сабабли биз ушбу касалликка чалинган бир неча гуруҳ беморларни текширувдан ўтказишимиз адекват даволаш чораларини ишлаб чиққан ҳолда асоратларни прогнозлашга энгиллик яратади.*

Калит сўзлар: акромегалия, ўсиш гормони, гипофиз.

Abstract. *Acromegaly is an insidious disease caused by excessive secretion of growth hormone (GH) in pituitary adenoma, which in turn leads to a significant increase in the level of circulating GH and insulin-like factor-1 (IFR-1) (1). Acromegaly is associated with significant morbidity and increased mortality compared to the general population, therefore, we will study a group of patients for further prediction of complications and selection of adequate treatment.*

Key words: acromegaly, growth hormone, pituitary gland.

Актуальность. Прогрессирующие соматические изменения (в основном с поражением лица и конечностей) и системные осложнения, такие как артериальная гипертензия, кардиомиопатия, застойная сердечная недостаточность, аритмии, апноэ во сне и дисфункция дыхательных путей, полинодульный зоб, нарушения менструального цикла, гиперпролактинемия, сахарный диабет, артропатия являются основными клиническими проявлениями акромегалии [3, 4]. Рассматривается повышенный риск развития рака (особенно рака толстой кишки) [5, 6, 7]. Акромегалия связана со значительной заболеваемостью и повышенной смертностью по сравнению с населением в целом [8, 9, 10]. Смертность от неконтролируемой активности заболевания в 2–4 раза выше, чем среди населения в целом, главным образом из-за более высокого риска сердечно-сосудистых заболева-

ний [9]. Этот коэффициент смертности может быть снижен, если повышенные уровни ГР и ИФР-1 успешно нормализованы. Критериями диагностики акромегалии являются: повышенная концентрация ГР и ИФР-1 в сыворотке крови выше нормального диапазона для возраста и пола и отсутствие ингибирования концентрации ГР и ИФР-1 при проведении орального теста толерантности к глюкозе (ОТТГ) (75 г глюкозы) ниже 1,0 мкг / л.

Главными целями терапии, вне зависимости от метода, является снижение уровня ГР до значения < 1 мкг/л после ОТТГ, нормализация уровня IGF-1 в соответствии с половыми и возрастными нормами, удаление или уменьшение объема опухолевой массы и профилактика рецидивов и смягчение клинически значимых осложнений, в особенности со стороны сердечно-сосудистой

системы, легких и метаболических нарушений, восстановление биохимических параметров до уровня, позволяющего снизить повышенный уровень смертности [2].

К сожалению, термин «контроль над заболеванием» в отношении больных акромегалией является расплывчатым. Результаты проанализированных исследований показывают, что контроль над заболеванием достигается лишь у 50% больных акромегалией [14]. К сожалению, ни один из существующих на сегодняшний день методов терапии в отдельности не позволяет добиться полного контроля над заболеванием и его клиническими проявлениями, и каждому из применяемых методов терапии присущи свои побочные эффекты и клинические недостатки (12). Хирургическое лечение, облучение и медикаментозная терапия позволяют добиться снижения гиперсекреции ГР и ИФР-1 — контролировать рост и давление опухолевой массы, и приводят к улучшению состояния пациентов [13]. Трансфеноидальная резекция опухоли является методом выбора при проведении терапии первой линии. (1, 12).

Цель исследования: изучение развития осложнений акромегалии после оперативного вмешательства.

Материалы и методы. Нами были обследованы 30 больных с СТГ секретирующей аденомой гипофиза, обратившихся в РСНПМЦ Эндокринологии с 2015 по 2018 года. Из них 12 мужчин и 18 женщин. Возраст больных колебался от 20 до 65 (средний возраст 42,4 лет). Давность болезни была от 1 года до 28 лет. Всем больным проводились общеклинические и биохимические исследования; РИА методом изучались базальные уровни гормонов гипофиза и периферических желез; проводили КТ/МРТ гипофиза; УЗИ внутренних органов и щитовидной железы и нейроофтальмологические методы исследования (поля зрения, глазное дно, острота зрения), изучался неврологический статус больных.

Мы наблюдали всех наших больных в течение 3 лет. При этом каждые 3, 6 месяцев они проходили обследования и в год один раз - стационарное лечение в клинике РСНПМЦЭ. Выбор метода терапии основывался, согласно общепринятым стандартам. Критериями излечения для оценки эффективности всех подходов являются средние суточные уровни ГР ниже 2,5мкг/л (5 mUI/L) или не более 1 мкг/л после введения глюкозы вместе с нормализацией циркулирующих уровней ИФР-1 для данного возраста и пола (12). Выявленные осложнения акромегалии были сгруппированы следующим образом: сердечно-сосудистые осложнения (ССО), респираторные, костно-

суставно-нейромышечные (КСНМ), новообразования и эндокринно-метаболические. Всем больным была произведена трансфеноидальная аденомэктомия в условиях нейрохирургического отделения Военно-Медицинской Академии г.Санкт-Петербурга и в РСНПМЦЭ им. Акад.Я.Х. Туракулова МЗРУз.

По срокам операции всех больных мы также разделили на две группы: 1 гр.(16 больных) - послеоперационный период был 6 месяца, 2 гр. (14 больных) – 5 лет и более.

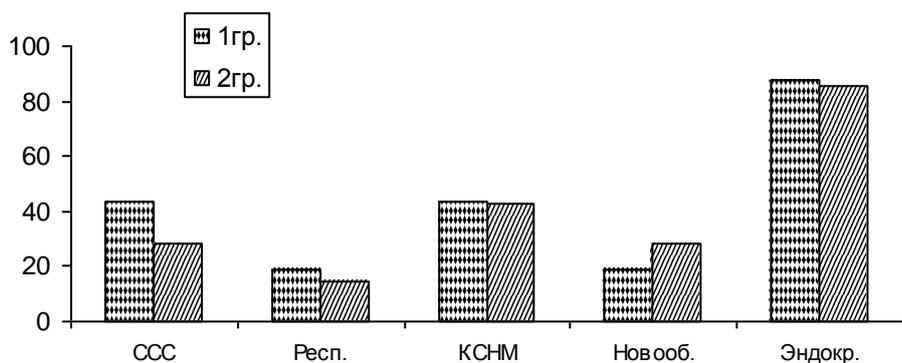
Результаты исследования. Для выяснения причин развития осложнения акромегалии мы изучили нейроэндокринный статус больных, прошедших оперативное удаление аденомы гипофиза. Итак, в первой группе клиника гиперсоматотропинемии имела место в 5-х случаях (20%) в виду продолженного роста аденомы через 6 месяцев или наличия остаточной ткани опухоли. Эти больные дополнительно принимали курс лучевой терапии. Через 6 месяца после операции в первой группе уровень ГР составил $10,8 \pm 1,4$ mUI/L у жен и $8,5 \pm 1,11$ mUI/L (до операции у этих больных была установлена активная акромегалия с уровнем ГР $43,6 \pm 8,9$ mUI/L в группе). У больных уменьшились отеки, но в целом, клиника гиперсоматотропинемии сохранялась. Уровень пролактина в группе был у женщин $9,52 \pm 2,15$ pg/ml, у двух еще держалась лакторея, а у мужчин $8,32 \pm 2,07$ pg/ml. Всем больным мы назначили достинекс в дозе 1,0 мг в неделю. До операции у четырех женщин была аменорея, а у шести дисменорея. Через 6 месяца после операции менструация восстановилась лишь у четырех пациенток. Гипотиреоз был установлен у всех больных. И, хотя, после операции уровень ТТГ в группе составил в среднем $2,15 \pm 0,15$ mM/L, но все же клиника гипотиреоза сохранялась. Признаки относительной недостаточности функции коры надпочечников после операции отмечались у двух больных (уровень кортизола был 296,2 нмоль/л, 318,2 нмоль/л), а в среднем в группе уровень кортизола составил $455,6 \pm 48,56$ нмоль/л (табл. 1).

Отдаленные результаты хирургического лечения мы изучали при обследовании 2-ой группы. Послеоперационный период у них составил от 5 до 15 лет. У мужчины были низкие показатели тропных гормонов (ср. ГР - $0,30 \pm 0,09$ mUI/L, ФСГ - $4,04 \pm 0,35$ mM/L, ЛГ - $3,40 \pm 1,12$ mM/L). В клинике отмечалась соматотропная недостаточность, снижение половой функции и относительная недостаточность функции надпочечников. У женщин уровни ГР были в пределах нормы (ГР $2,63 \pm 1,05$ mUI/L), менструальная функция была нормальной, хотя некоторые отмечали снижение либидо.

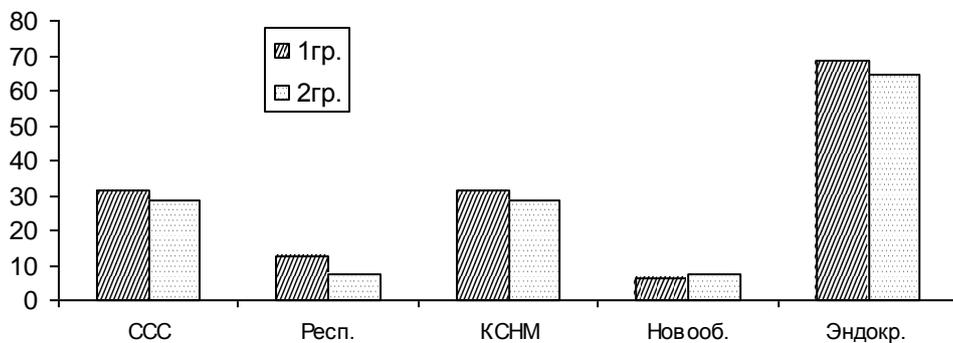
Таблица 1. Оценка эндокринного статуса у оперированных больных в ближайшие и отдаленные сроки после операции

Эндокринный статус		В момент первого осмотра		Через 3 года	
		1 гр. n=16	2 гр. n=14	1 подгр. n=16 (комбин.)	2 подгр. n=14
ГРmU/l	муж	8,2±1,11	0,3±0,09	2,05±0,15*	1,1±0,08
	жен	10,8±1,4	2,63±1,05	2,18±0,21*	2,23±0,09
ПРЛ pg/ml	муж	8,32±2,07	4,70	7,12±1,12	4,4±0,36
	жен	9,52±2,15	5,88±1,17	8,32±1,09	4,38±0,44
ФСГ mM/L	муж	2,04±1,22	4,04±0,35	3,10±1,09	4,8±1,5
	жен	14,04±4,22	8,58±1,93	16,08±1,70	11,2±1,2
ЛГ mM/L	муж	2,92±1,65	3,40±1,12	3,82±0,98	4,2±1,26
	жен	6,82±1,92	5,53±1,66	9,78±1,77	10,20±1,26
ТТГ mM/L		2,15±0,15	2,94±0,48	1,90±0,23***	0,04±0,01***
кортизол, нмоль/л		455,6±48,56	462,4±27,85	533,98±127,46***	510,02±109,96***

Примечание: * P-<0,05; ** P-<0,01; *** P-0,001 статистическая разница между группами до лечения и после лечения.



а)



б)

Рис. 1. Развитие осложнений акромегалии в ближайшие (а) и отдаленные (б) сроки после операции

Таблица 2. Результаты ТФА больных акромегалией

Критерии ремиссии	1 группа (%)	2 группа (%)
отсутствие признаков клинической активности	62,5	92,8
ГР базальный < 5 mU/l	62,5	85,7
минимальный уровень ГР на фоне ОГТТ < 2 mU/l	50	71,4
нормальный уровень ИФР-1	62,5	71,4
развитие гипопитуитаризма	18,7	28,6

При изучении осложнений (рис.1,а) акромегалии в 1 группе у 43,7% больных были выявлены сердечно-сосудистые осложнения и поражения КСНМ, а эндокринные осложнения составили 87,5%. В течение трех лет наблюдения больные получали симптоматическую и по необходимости,

гормональную заместительную терапию. Через 3 года во второй группе были малозаметные изменения, как эндокринного статуса, так и со стороны органов и систем. А в первой группе уровень ГР снизился до 2,18±0,21 mU/l у женщин и 2,05±0,15 mU/l у мужчин (p<0,05). Увеличились уровни гона-

дотропных гормонов (ФСГ - $16,08 \pm 1,7$ мМ/Л у женщин и $3,10 \pm 1,09$ мМ/Л у мужчин; ЛГ - $9,78 \pm 1,77$ мМ/Л у женщин и $3,82 \pm 0,98$ мМ/Л у мужчин) (табл.1). Изучение динамики осложнений акромегалии в данной группе показало снижение осложнений КСНМ и ССС до 31,2%, но при этом сохранились осложнения эндокринной (68,7%) (рис.1б).

Как показывают результаты исследований, даже при нормализации уровня ГР у оперированных больных, как в ближайшие, так и в отдаленные сроки операции, идет прогрессирование развития осложнений акромегалии. В виду этого, мы провели оценку эффективности лечения согласно международным критериям ремиссии (13). Как показывают результаты исследований, уже через 3 месяцев после операции у 62,5 % больных нормализовались базальные уровни ГР, у 50 % - снизились уровни ИФР-1 и другие признаки клинической активности заболевания. В более отдаленные сроки операции, у 92,8 % обследованных больных не было признаков активности процесса, нормализовались уровни ГР и ИФР-1, хотя у 28,6 % больных развился гипопитуитаризм (табл. 2).

Всем больным с высокими уровнями ГР и ИФР-1 была назначена медикаментозная (аналогами сандостатина) и/или лучевая терапия, и по необходимости гормональная заместительная терапия.

Заключение: Таким образом, мы видим, что после инициального хирургического лечения необходимо проведение дополнительной терапии, которая включает в себя хирургическое вмешательство нейрохирурга, фармакологическое лечение одним или несколькими доступными препаратами и/или лучевую терапию. Эти альтернативные методы лечения не являются взаимоисключающими, а дополняют друг друга, если они должным образом указаны в показаниях конкретного пациента.

Литература:

1. Абдувакилов Ж., Ризаев Ж. Биохимические маркеры соединительной ткани у больных хроническим воспалительным пародонтитом на фоне метаболического синдрома // *Stomatologiya*. – 2018. – Т. 1. – №. 1 (70). – С. 11-14.
2. Ризаев Ж. А., Шамсиев Р. А. Причины развития кариеса у детей с врожденными расщелинами губы и нёба (обзор литературы) // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2018. – Т. 1. – №. 2 (144). – С. 55-58.
3. Giustina, A. et all. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly// *Nat. Rev. Endocrinol.*- 2014.- № 10.- С. 243–248.
4. Mestron A, Webb SM, Astorga R et al (2004) Epidemiology clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish acromegaly registry (Registro Español de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol* 151:439–446.

5. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G (2004) Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev* 25:102–152.
6. Jenkins PJ, Besser M (2001) Clinical perspective: acromegaly and cancer: a problem. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2935–2941.
7. Jenkins PJ (2006) Cancers associated with acromegaly. *Neuroendocrinology* 83:218–223.
8. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G (2008) Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 14:3484–3489.
9. Loeper S, Ezzat S (2008) Acromegaly: rethinking the cancer risk. *Rev Endocrinol Metab Disord* 9:41–58.
10. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE (1998) Mortality and cancer incidence in acromegaly; a retrospective cohort study. United Kingdom acromegaly study group. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2730–2734
11. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD (2004) Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 89:667–674
12. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. S. Melmed, F.F. Casanueva, A. A. Klibanski, M. D. Bronstein, P. Chanson, S. W. Lamberts, C. J. Strasburger, J. A. H. Wass, and A. Giustina. *Pituitary*. 2013; 16(3): 294–302.
13. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, Trainer P, Ghigo E, Ho K, Melmed S. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):3141–3148.
14. Melmed S. et al. Consensus statement: medical management of acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(6):737–740.
15. Rizaev Z. A., Abdunosirovich R. R., Sharipovna N. N. Ways to improve the organization of dental services for chemical industry workers // *The American journal of medical sciences and pharmaceutical research*. – 2020. – Т. 2. – №. 12. – С. 35-39.

РАЗВИТИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ АКРОМЕГАЛИИ У ОПЕРИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Холикова А.О., Халимова З.Ю., Негматова Г.Ш., Халимова Н.Ю.

Резюме. Акромегалия - это коварное заболевание, обусловленное избыточной секрецией гормона роста (ГР) при аденоме гипофиза, что в свою очередь приводит к значительному повышению уровня циркулирующего ГР и инсулиноподобного фактора-1 (ИФР-1) (1). Акромегалия связана со значительной заболеваемостью и повышенной смертностью по сравнению с населением в целом поэтому нами будет исследована группа больных для дальнейшего прогнозирования осложнений и подбора адекватного лечения.

Ключевые слова: акромегалия, гормон роста, гипофиз.