



Халимова Замира Юсуповна, Иссаева Саодат Сайдуллаевна
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени акад.
Ё.Х. Туракулова, Республика Узбекистан, г. Ташкент

АКРОМЕГАЛИЯДА НУР ТЕРАПИЯСИНИНГ УЗОҚ МУДДАТЛИ КЛИНИК НАТИЖАЛАРИ

Халимова Замира Юсуповна, Иссаева Саодат Сайдуллаевна
Академик Ё.Х.Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт
маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

LONG-TERM CLINICAL OUTCOMES OF RADIATION THERAPY FOR ACROMEGALY

Khalimova Zamira Yusupovna, Issaeva Saodat Saydullaevna
Republican Specialized Scientific-and-Practical Medical Centre of Endocrinology named after academician
Yo.Kh.Turakulov, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: dr.saodat01@mail.ru

Резюме. Тадқиқот мақсади. Радиотерапиядан (РТ) сўнг эрта ва узоқ муддатда соматотропик гипофиз аденомаси бўлган беморларнинг клиник ва гормонал кўрсаткичларини баҳолаш. Тадқиқотлар таҳлили шуни кўрсатдики, акромегалия билан оғриган беморларнинг 9,6%да РТ олдида гипопитуитаризм аниқланган, Радиотерапиядан бир йил ўтгач, унинг соғломлашганлар орасидаги фоизи 19,2% га кўтарилди ($p < 0,05$), 2-5 йилдан сўнг 57,1% га ($p < 0,001$), ва 5-10 йилдан сўнг 68,1% га ($p < 0,001$) кўтарилди. Бу кўрсаткичлардан, гипопитуитаризм даражаси пострадиотерапия даврининг узоқлиги билан ижобий корреляцияга эга эканлиги ($r = 0,57$ Спирман бўйича) ва гормонларнинг ўрнини тўлдириши терапиясини талаб этиши аён бўлди. Бизнинг тадқиқотларимиз, гипофиз аденомасининг турли хил хужайралари турлича радиосезувчанликка эга эканлигини кўрсатади. Тиреотрофлар юқори даражада сезиларли, кортикотрофлар эса камроқ сезиларли, бу акромегалия билан касалланган беморлар учун менежментни режалаштиришида ва радиотерапиянинг натижалари ва узоқ муддатли прогнозларни аниқлашда муҳим аҳамиятга эга.

Калим сўзлар: соматотроп гормон, инсулинга ўхшаш ўсиши омили-1, акромегалия, гипофиз аденомаси.

Abstract. Objective of the study. To evaluate the clinical and hormonal parameters in patients with somatotrophic pituitary adenomas in the early and long-term periods after radiotherapy. The analysis of the studies showed that hypopituitarism before radiotherapy (RT) was observed in 9.6% of patients with acromegaly. One year after RT, its frequency increased to 19.2% ($p < 0.05$), after 2-5 years to 57.1% ($p < 0.001$), and after 5-10 years to 68.1% ($p < 0.001$). As seen, the degree of hypopituitarism positively correlates ($r = 0.57$, Spearman) with the duration of the post-radiotherapy period, requiring the use of replacement hormone therapy. Our research suggests that different cells of the adenohypophysis have varying radiosensitivity. Thyrotrophs are highly sensitive, while corticotrophs are more resistant, which plays an important role in planning the management of patients with acromegaly and determining the outcomes of RT and long-term prognosis.

Keywords: growth hormone, insulin-like growth factor-1, acromegaly, pituitary adenoma.

Акромегалия - это хроническое заболевание, характеризующееся гиперсекрецией гормона роста (ГР), в основном вызванной аденомой гипофиза [4].

Выбор метода лечения аденомы гипофиза должен осуществляться индивидуально, в зависимости от распространенности и инвазивности образования, его гормональной активности, тяжести зрительных нарушений и общего соматического статуса пациента [2, 6]. Лучевую терапию (ЛТ) для лечения аденом гипофиза целесообразно использовать в качестве основного метода лечения, а также при рецидивирующих новообразованиях, неэффективности хирургического и медика-

ментозного лечения [1]. ЛТ является высокоэффективным методом лечения пациентов с персистирующей активной акромегалией после хирургического вмешательства и/или во время консервативной терапии [3]. ЛТ существенно уменьшает частоту рецидивов аденом гипофиза гигантских размеров [5].

Более того, в условиях нашей республики до настоящего времени не принят алгоритм обследования и ведения пациентов с соматотропными аденомами гипофиза в постлучевом периоде.

Цель исследования. Оценить клинико – гормональных показателей больных с соматотропными аде-

номами гипофиза в ближайшие и отдаленные сроки после лучевой терапии.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования стали 94 пациента с соматотропными аденомами гипофиза, получавшие лучевую терапию (ЛТ). Все пациенты прошли клинические, гормональные, биохимические и визуализационные исследования в ходе мониторинга. Средняя длительность заболевания составила $9,2 \pm 7,8$ года, срок наблюдения после ЛТ — $7,36 \pm 8,1$ года. Из 94 пациентов 26 (27,7%) составили мужчины и 68 (72,3%) — женщины.

Оценивались уровни ГР, инсулиноподобного фактора роста I (ИФР-I), пролактина, тиреотропного гормона (ТТГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), кортизола, свободных фракций тироксина (Т3, Т4), эстрадиола и тестостерона. Кроме того, больные разделялись на 3 группы в зависимости от сроков их наблюдения при проведении лучевой терапии: 1-я группа через год после ЛТ, 2-я группа 2-5 лет после ЛТ, 3-я группа 6-10 лет после ЛТ (табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от сроков и наблюдения на фоне ЛТ

Давность	Через год		2-5 лет		6-10 лет и более	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Мужчины (n=26)	9	9.57	9	10	8	8,52
Женщины (n=26)	17	18.09	12	28	39	41.49
Всего (n=94)	26	27.66	21	38	47	50.01

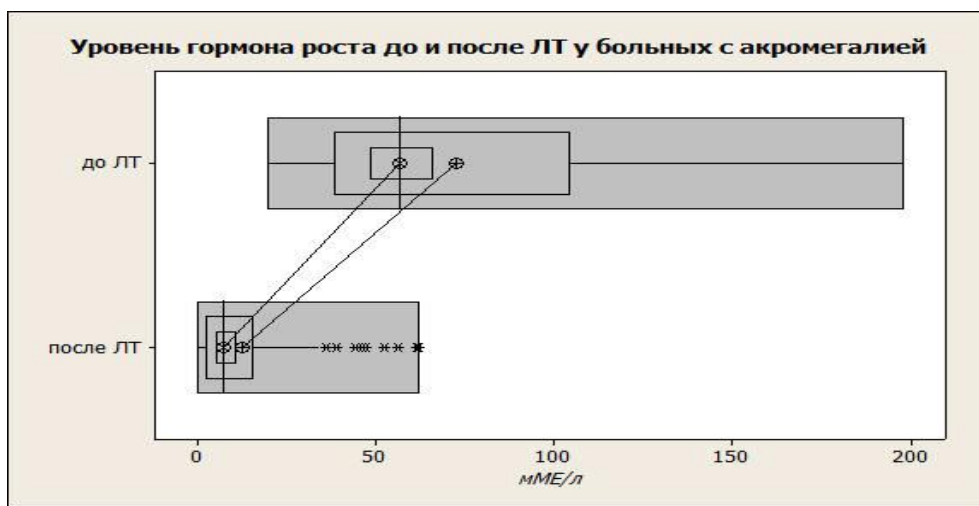


Рис. 1. Уровень ГР до и после ЛТ у больных с акромегалией

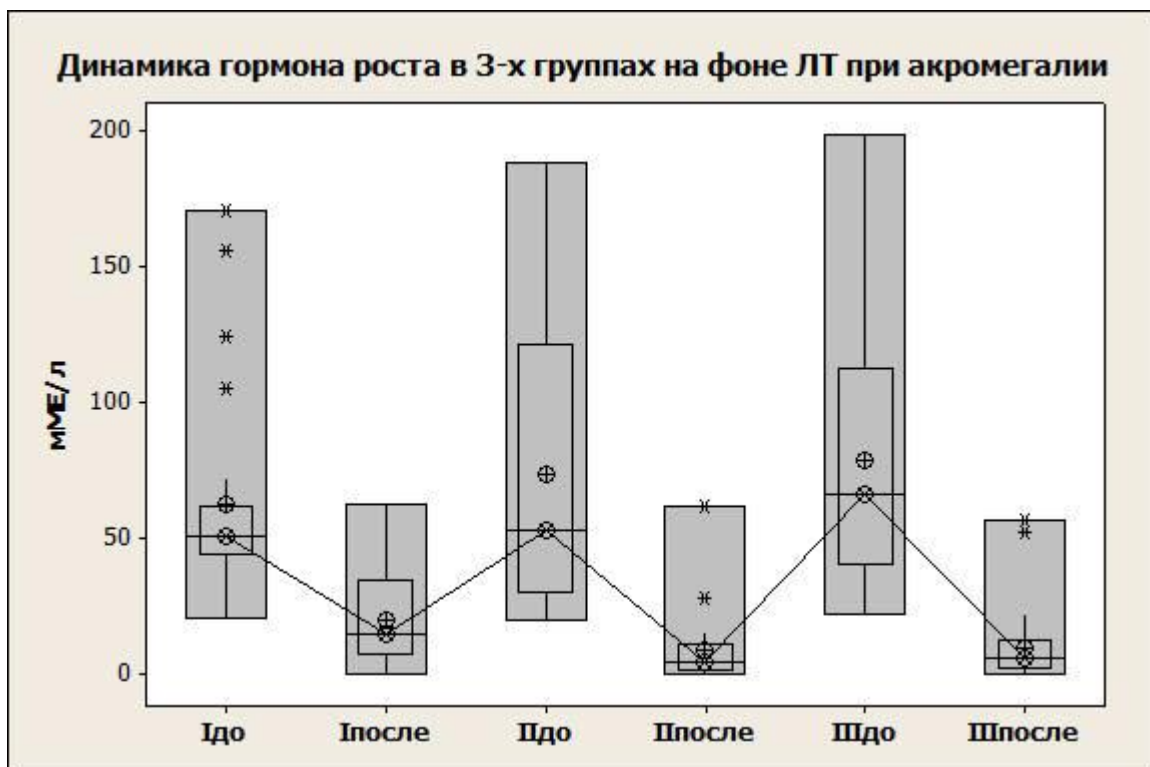


Рис. 2. Среднесуточные уровни ГР в различные сроки после лучевой терапии ($p=0,001$)

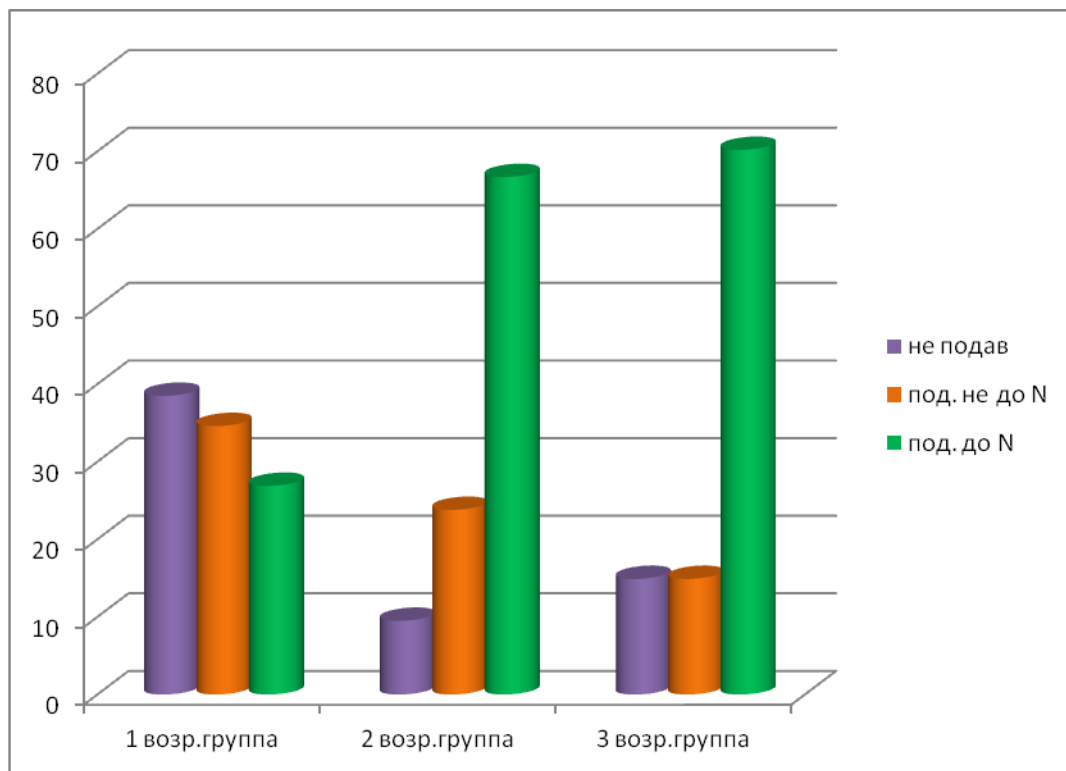


Рис. 3. Показатели соматотропного гормона на фоне ЛТ при акромегалии

Примечание: процентное соотношение больных в третьем, пятом и седьмом столбиках дано по отношению к общему числу больных.

Результаты исследования. Известно, что нормализация уровня СТГ и ИФР-1 должна сопровождаться с соответствующими нейрогормональными, клиническими изменениями. В виду этого, следующим этапом наших исследований явилось изучение динамики нейрогормональных и клинических показателей в различные сроки ЛТ.

Уровень ГР в целом на фоне ЛТ показали следующие изменения: средний показатель ГР до ЛТ $72,9 \pm 45,8$ мМЕ/л (range=178,3; max=198; min=19,7; квантили Q1=38,5; median=57,1; Q3=104,6), после ЛТ этот показатель достоверно снизился до $12,6 \pm 14,4$ мМЕ/л ($p=0,001$). Полученные результаты статистического анализа говорят о том, что в 93 случаях значения переменной СТГ после ЛТ оказались меньшими, чем значения переменной СТГ после ЛТ и 1 раз было установлено равенство значений обеих переменных. Стандартизованное значение (Z) составляет $-8,374$, которая значительно превосходит по модулю соответствующее значение, полученное ранее для критерия знаков. Уровень значимости $p = 0,001$, что говорит о статистической достоверности различий. Теперь рассмотрим динамику СТГ и ИФР-1 в разные периоды наблюдения. Как видно в диаграммах во всех группах после ЛТ выявлено достоверное снижение уровня СТГ ($p=0,001$). В I группе до ЛТ медиана СТГ составила 50,5 мМЕ/л, средний показатель $62 \pm 36,6$ мМЕ/л (range=150,1; max=170,5; min=20,4; квантили Q1=44; median=50,5; Q3=61,4). Через год средний показатель снизился до $20 \pm 16,8$ мМЕ/л (range=61,9; max=62,1; min=0,24; квантили Q1=7,4; median=14,5; Q3=34,6). Во II группе выявлено достоверное снижение СТГ после ЛТ до 8 раз и составило $9,08 \pm 13,8$ мМЕ/л ($p=0,001$). В III группе

до и после ЛТ уровень СТГ составило $78,7 \pm 46,2$ мМЕ/л и $10,04 \pm 11,9$ мМЕ/л ($p=0,001$) соответственно. Из за отсутствия медикаментозного лечения и отсутствия контроля после ЛТ наблюдался рецидив у 2 больных в отдаленные сроки после ЛТ при акромегалии. Поэтому в III группе снижение значения гормона роста не превышает от II группы.

Анализ показывает, что в целом до ЛТ уровень ГР не подавлен всего у 20,2% больных ($p=0,005$), подавился не до нормы у 22,3% ($p=0,008$), и достигли ремиссии 57,5% ($p=0,018$).

При этом через год у 38,4% больных уровень ГР не подавился ($p=0,005$), у 34,6% подавлялся не до нормы и составил среднем $12,1 \pm 6,54$ мМЕ/л ($p=0,008$). Ремиссия наблюдалась лишь только в 27% больных ($p=0,018$). Через 2-5 лет в 9,5% случаях ГР не подавился ($p=0,10$), в 23,8% ($p=0,04$) подавлялся не до нормы и в 66,7% установлена ремиссия ($p=0,001$).

Через 6-10 лет после ЛТ уровень ГР снизился следующим образом: не подавлен и подавлялся не до нормальных значений у 7 (15%) больных и составил $32,6 \pm 26,89$ мМЕ/л и $13,7 \pm 8,7$ мМЕ/л соответственно ($p=0,005$ и $p=0,008$), у 70,2% пациентов достигнута ремиссия и уровень ГР составил $1,4 \pm 1,2$ мМЕ/л ($p=0,001$). Как показывает рис. 4 во всех периодах наблюдения обнаружено достоверно значимое снижение результаты ИФР-1. В I группе до ЛТ уровень ИФР-1 составил $763,8 \pm 206,3$ нг/мл, а после ЛТ выявлено снижение его уровня более 2 раза и составил $321,7 \pm 165,4$ нг/мл ($p=0,001$).

Во II группе до и после ЛТ $837,9 \pm 289,1$ нг/мл и $243,4 \pm 105,1$ нг/мл соответственно. В III группе наблюдалось снижение ИФР-1 более чем 4 раза и составило $213,4 \pm 99,6$ нг/мл. Также в обеих группах уровень ИФР-1 достоверно значимо снижался в 3-4 раза ($p=0,001$). Таким образом, через год после ЛТ имеется тенденция к положительным результатам.

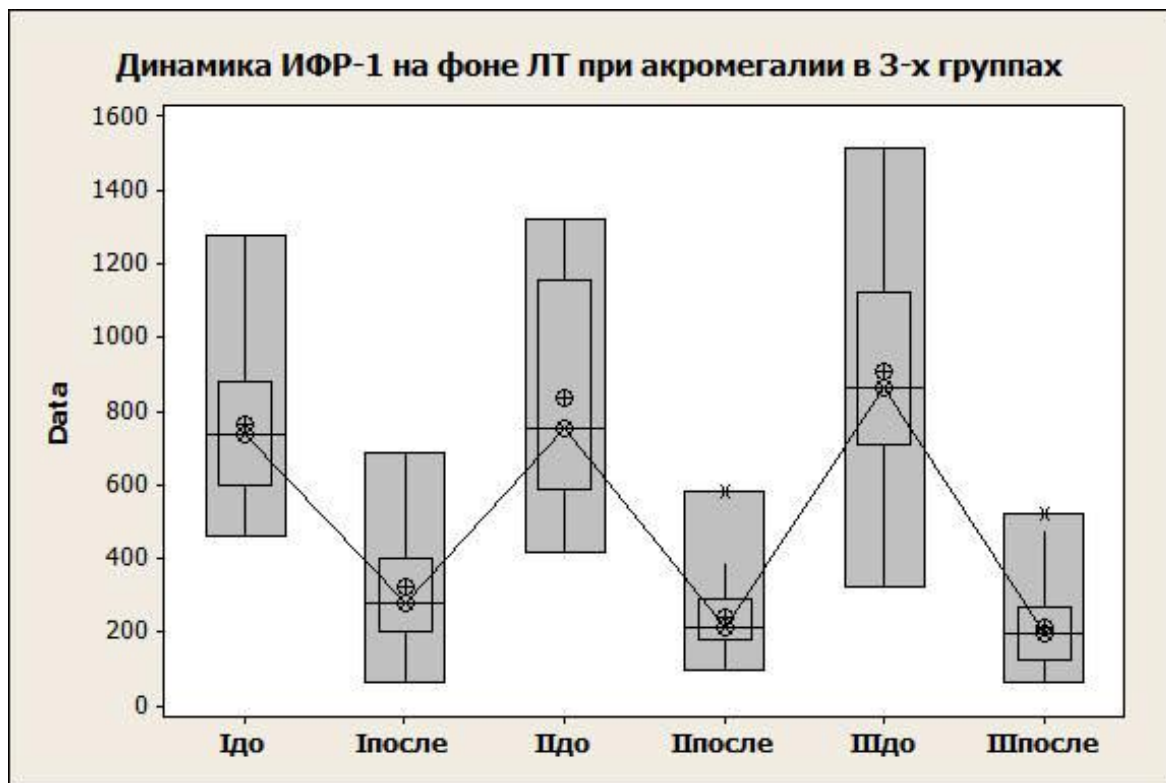


Рис. 4. Среднесуточные уровни ИФР-1 в различные сроки после лучевой терапии (p=0,001)

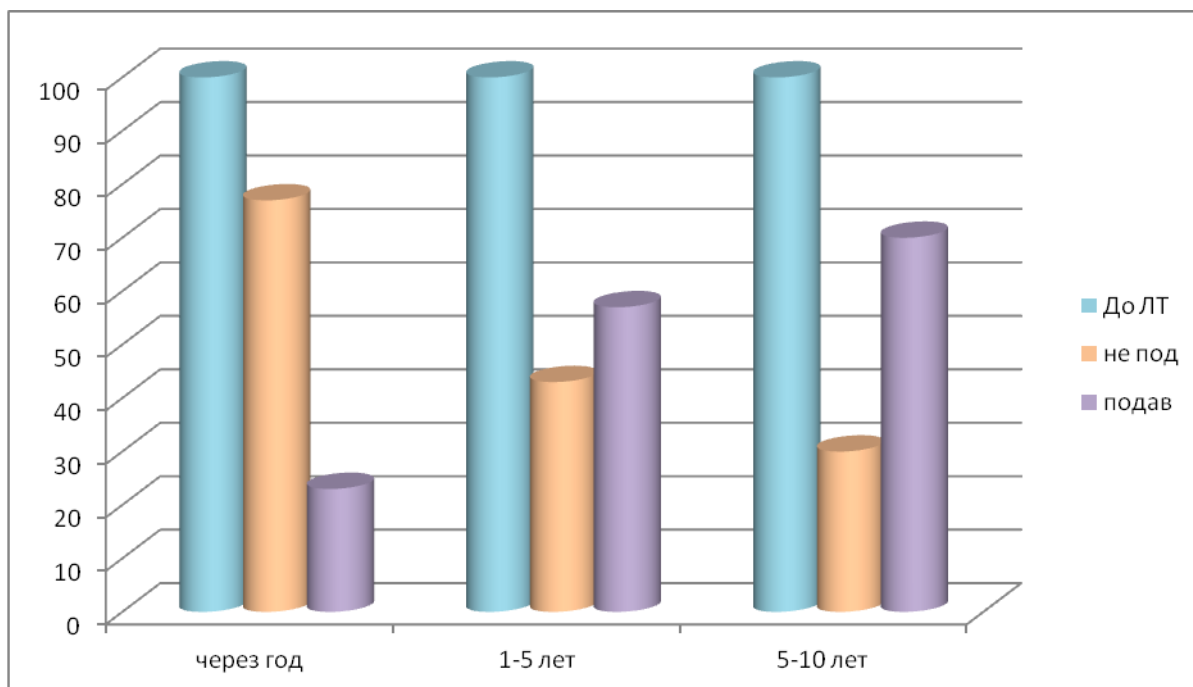


Рис. 5. Показатели ИФР-1 в различные сроки ЛТ при акромегалии

Таблица 2. Динамика гормональных показателей на фоне ЛТ

	1 группа, n=26		2 группа, n=21		3 группа, n=47	
	До ЛТ	После ЛТ	До ЛТ	После ЛТ	До ЛТ	После ЛТ
ТТГ (мМЕ/л)	2,2±1,4	2±1,2	2,8±1,5	0,7±0,5*	2,4±1,9	0,5±0,4**
Тироксин (нг/дл)	1,47±0,6	1,3±0,9	1,5±0,4	1,2±0,5	1,6±0,4	1,1±0,8*
Пролактин (нг/мл)	20,8±7,6	31,7±16,8	11,5±5,2	26±15,3*	28,7±11,3	59,9±17,3**
ФСГ (МЕ/л)	5,4±5	3,3±2,5*	4,4±2,5	2,6±1,3*	3,5±1,9	1,6±0,7**
ЛГ (МЕ/л)	3,2±2,4	2,9±1,8	2,7±1,9	1,7±0,9*	1,9±0,3	0,8±0,4**
Кортизол (нмоль/л)	484±195	403,8±123	382,3±171	289,1±88,6	591,9±99,6	197,4±53***

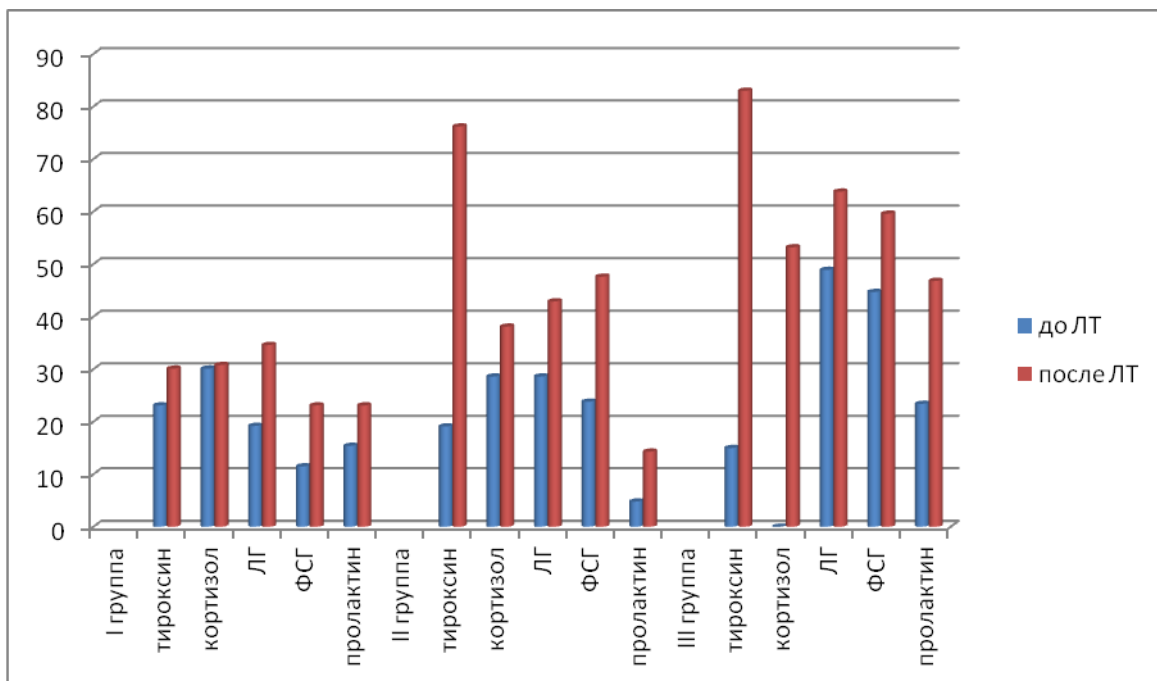


Рис. 6. Динамика снижения уровня гормонов (повышение пролактина) (%) в различные сроки после ЛТ

Как видно из диаграммы (рис. 5) через год после ЛТ у 77% больных уровень ИФР-1 не подавился до целевых значений ($p=0,001$), у 23% - выявлено снижение ИФР-1 до возрастных норм ($p<0,01$). Во II группе 43% и 57% ($p<0,05$); в III группе 30% и 70% ($p<0,01$) соответственно. Как показали результаты исследования, применение лучевой терапии приводит к значительному снижению уровня СТГ и ИФР-1 во всех периодах и особенно достоверно снижение наблюдалось у пациентов III групп ($p=0,001$).

Одним из ранних гормональных нарушений было гиперпролактинемическое состояние, которое было установлено до ЛТ в группах I, II и III у 15,4% (ср. $20,8\pm 7,6$ нг/мл), 4,8% ($11,5\pm 5,2$ нг/мл) и 23,4% ($28,7\pm 11,3$ нг/мл) больных соответственно. При этом прогрессивно увеличилась частота (до 2-х раз) гиперпролактинемических состояний после ЛТ, которая составила 23,1% ($31,7\pm 16,8$ нг/мл) ($p<0,10$), 14,3% ($31,7\pm 16,8$ нг/мл), и 46,8% ($59,9\pm 17,3$ нг/мл) ($p<0,05$) соответственно в трех группах. Это обусловлено с дозозависимым лучевым поражением ножки гипофиза, гипофизарных структур, приводящие к нарушению регуляции и секреции пролактина через транспорт допамина. Результаты анализа аденогипофизарных недостаточности показывают, что в группе I до ЛТ обнаружили следующие нарушения гормонального статуса: снижение уровня тироксина у 23,1% ($1,47\pm 0,6$ нг/дл), кортизола – у 30,1% (484 ± 195 нмоль/л), ЛГ в 19,2% ($3,2\pm 2,4$ МЕ/л) и ФСГ – у 11,5% ($5,4\pm 5$ МЕ/л) больных. А через год эти показатели изменились следующим образом: 30,1% ($1,3\pm 0,9$ нг/дл) ($p<0,01$), 30,8% ($403,8\pm 123$ нмоль/л), 34,6% ($2,9\pm 1,8$ МЕ/л) и 23,1% ($3,3\pm 2,5$ МЕ/л) ($p<0,05$) соответственно. В группе II до ЛТ снижение тиреотропной функции у 19,1% ($1,5\pm 0,4$ нг/дл), кортикотропной функции – у 28,6% ($382,3\pm 171$ нмоль/л), ЛГ – у 28,6% ($2,7\pm 1,9$ МЕ/л) и ФСГ – у 23,8% ($4,4\pm 2,5$ МЕ/л) больных. Через 2-5 лет снижение гормонов у 76,2% ($1,2\pm 0,5$ нг/дл) ($p<0,01$), 38,1% ($289,1\pm 88,6$ нмоль/л), 42,9% ($1,7\pm 0,9$ МЕ/л) ($p<0,001$) и 47,6% ($2,6\pm 1,3$ МЕ/л) ($p<0,01$) соответственно. В груп-

пе III до ЛТ: 15% ($1,6\pm 0,4$ нг/дл), 0% (не выявлено снижение кортизола и составило $591,9\pm 99,6$ нмоль/л), 48,9% ($1,9\pm 0,3$ МЕ/л) и 44,7% ($3,5\pm 1,9$ МЕ/л) и через 6-10 лет наблюдалось значительное снижение гормонов, особенно тироксина у 83% ($1,1\pm 0,8$ нг/дл) ($p<0,05$), 53,2% ($197,4\pm 53$ нмоль/л), 63,8% ($0,8\pm 0,4$ ме/л) и 59,6% ($1,6\pm 0,7$ ме/л) ($p<0,001$) соответственно.

Как показывают наши результаты, с увеличением длительности наблюдения после лучевого лечения частота развития гипопитуитаризма прогрессирует. При этом сохраняется закономерность выпадения тропных функций гипофиза при соматотропных аденомах гипофиза, что подтверждается и в наших случаях. При нем последовательно выпадают тиреотропная, гонадотропная и аденокортикотропная функции гипофиза.

Результаты наших исследований свидетельствуют о высокой частоте снижения уровня тироксина, которая свидетельствует о высокой чувствительности тиреотрофов гипофиза к действию луча. Кортикотрофы гипофиза наоборот являются радиорезистентными и сопровождаются с относительной сохраненной функцией, низкой частотой вторичной надпочечниковой недостаточности в постлучевом периоде.

В целом, лучевая терапия, с последующей медикаментозной терапией агонистами дофамина как в ближайшие, так и в отдаленные сроки после ее проведения, способствует стабилизации патологического процесса при акромегалии, которые рекомендуются Международным консенсусом (2011г).

Гипопитуитаризм является наиболее распространенным долгосрочным исходом ЛТ. Анализ проведенных исследований показал, что гипопитуитаризм до ЛТ был установлен у 9,6% больных с акромегалией, через год после ЛТ его частота увеличилась до 19,2% больных ($p<0,05$), через 2-5 лет - до 57,1% ($p<0,001$) и спустя 5-10 лет - 68,1% больных ($p<0,001$).

Таблица 3. Динамика выпадения гипофизарных функций и частота развития осложнений при акромегалии на фоне ЛТ

	1 группа, n=26				2 группа, n=21				3 группа, n=47			
	до ЛТ		после ЛТ		до ЛТ		после ЛТ		до ЛТ		после ЛТ	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Вт.гипотиреоз	6	23,1	8	30,8*	4	19	16	76,2***	7	14,9	39	83***
Вт.гипогонадизм	5	19,2	9	34,6*	6	28,6	10	47,6*	23	48,9	30	63,8**
Вт.гипокортицизм	8	30,8	8	30,8**	6	28,6	8	38**	0	0,0	25	53,2***
Гипопитуитариз	3	11,5	5	19,2	3	14,3	12	57,1*	3	6,4	32	68,1**
Гиперпролакт.	4	15,4	6	23,1**	1	4,8	3	14,3*	11	23,4	22	46,8**
СПТС	0	0	0	0	0	0	2	9,5**	0	0	11	23,4**
Част. оптичес. Нейропатия	12	46,2	12	46,2	13	61,9	15	71,4	23	49	25	53,2**

Примечание: по Критерий МакНемара * - $p < 0,10$; ** - $p < 0,05$; *** - $p < 0,01$

Процент вторичного гипотиреоза по годам увеличивался и составил соответственно 30,8%, 76,2% и 83%. До ЛТ вторичный гипокортицизм обнаружен в целом у 14,9% больных. После ЛТ этот показатель увеличился до 30,8% ($p < 0,01$), 38% и 53,2% ($p < 0,001$) соответственно ($p < 0,05$) (табл.3). Результаты также показывают, что вторичный гипогонадизм до ЛТ в I группе наблюдался в 19,2% случаев, после ЛТ 34,6% ($p < 0,10$) случаев, через 5 лет - 28,6% и 47,6%, через 5-10 лет - ЛТ у 48,9% и 63,8% случаев соответственно ($p < 0,01$). Наши исследования свидетельствуют, что различные клетки аденогипофиза обладают разной радиочувствительностью. Тиреотрофы является высокочувствительными, а кортикотрофы, наоборот, более резистентными, что играет важную роль в планировании менеджмента больных с акромегалией и определения и исходов ЛТ и долговременных прогнозов. Следует отметить, что до ЛТ случаи частичной оптической нейропатии в I группе до и после ЛТ показали одинаковые результаты и составили 46,2%. Во II группе до и после ЛТ эти показатели составили 61,9% и 71,4%; в III 49% и 53,2% случаев соответственно. СПТС имел место у 9,5% и 23,4% больных во II и III группах соответственно.

Вывод. Оценка долгосрочных исходов ЛТ показала, что у 11,5% пациентов в долучевом периоде клиника заболевания сопровождалась развитием гипопитуитаризма. После ЛТ, с увеличением постлучевого периода показатели гипопитуитаризма увеличились; через год - на 19,2%, через 2-5 лет - на 57,1% ($p < 0,10$), и спустя 6-10 лет - на 68,1% ($p < 0,05$). При этом выявлена разная степень радиочувствительности аденогипофизарных клеток: высокочувствительными оказались тиреотрофы, затем гонадотрофы и более резистентными были кортикотрофы, что подтверждается высокой частотой вторичного гипотиреоза в 83% ($p < 0,01$), гипогонадизма - в 63,8% ($p < 0,05$), гипокортицизма - в 53,2% ($p < 0,01$) случаях через 6-10 лет.

Литература:

1. Vex M. [и др.]. Divergence between Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Concentrations in the Follow-Up of Acromegaly. – 2014. – № 2. – P. 204-209.
2. Bronstein M.D. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications // Pituitary. – 2013. – Vol.16. № August – P. 294-302.
3. Hannon M.J., Barkan A.L., Drake W.M. The Role of

Radiotherapy in Acromegaly // Neuroendocrinology. – 2016. – Vol.103, № 1. – P. 42-49.

4. Hayashi M. [и др.]. Gamma Knife robotic microradiosurgery of pituitary adenomas invading the cavernous sinus : Treatment concept and results in 89 cases Gamma Knife robotic microradiosurgery of pituitary adenomas invading the cavernous sinus : treatment concept and results established // J Neurooncol. – 2010. – №1. – P.185-194

5. Kosteljanetz M., Feldt-rasmussen U. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with acromegaly : An interim single- Pentre audit Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with acromegaly: an interim single- Pentre audit // European Journal of Endocrinology. – 2015. – № 12. –P. 685-694.

6. Ntali G., Karavitaki N. Recent advances in the management of acromegaly [version 1; peer review: 2 approved] // F1000Research. – 2019. – Vol.4, № 5. – P. 1-7.

ДОЛГОСРОЧНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ АКРОМЕГАЛИИ

Халимова З.Ю., Иссаева С.С.

Резюме. Цель исследования. Оценить клинику – гормональных показателей больных с соматотропными аденомами гипофиза в ближайшие и отдаленные сроки после лучевой терапии. Анализ проведенных исследований показал, что гипопитуитаризм до ЛТ был установлен у 9,6% больных с акромегалией, через год после ЛТ его частота увеличилась до 19,2% больных ($p < 0,05$), через 2-5 лет - до 57,1% ($p < 0,001$) и спустя 5-10 лет - 68,1% больных ($p < 0,001$). Как видно, степень гипопитуитаризма положительно коррелирует ($r = 0,57$ по Спирману) с длительностью постлучевого периода и требуют применения заместительной гормональной терапии. Наши исследования свидетельствуют, что различные клетки аденогипофиза обладают разной радиочувствительностью. Тиреотрофы является высокочувствительными, а кортикотрофы, наоборот, более резистентными, что играет важную роль в планировании менеджмента больных с акромегалией и определения и исходов ЛТ и долговременных прогнозов.

Ключевые слова: соматотропный гормон, инсулиноподобный фактора роста-1, акромегалия, аденома гипофиза.