

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ АКРОМЕГАЛИИ В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Ефимова И.В., Киселёва Т.П.

ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава РФ

ГБЗО Областная клиническая больница №1

МАУ Городская клиническая больница №40

Г.Екатеринбург, Россия

Распространенность акромегалии в мире 40- 60 человек на 1 миллион населения.

Количество жителей в Свердловской области 4,4 миллиона человек. В городе Екатеринбурге 1,3 миллиона человек. На 1 полугодие 2012 получали медикаментозное лечение и активно наблюдались 128 человек. (В Москве на 2010 г. На 10.6 млн человек было 362 больных акромегалией.)

В 2005-12 г.г. проводилась работа по выявлению больных с акромегалией и внедрению современных методов диагностики и лечения:

- Оценка клинической картины.
- Исследование соматотропного гормона (СТГ).
- Исследование инсулиноподобного фактора роста (ИРФ-1)
- При необходимости проведение анализа гормона роста с проведением ОГТТ.
- Исследование пролактина, по показаниям других гормонов.
- Консультация нейрохирурга, МРТ гипофиза.
- Консультация окулиста.
- По показаниям консультации других специалистов: кардиолога, гастроэнтеролога, проктолога, пульмонолога, гинеколога, уролога.

По регионам Свердловской области: Екатеринбург 33 чел., Нижний Тагил 11 чел., Каменск-Уральский 7 чел., Асбест 8 человек, В.Н. Салда 6 чел., Кировоград 6 чел., Ирбит 4 чел., Североуральск 4 чел., Березовский 4 чел., Остальные города 1-3 человека. По годам выявления (128 человек):

- 2007 – 12 годы 19 человек (15%)
- 2006 – 17 человек (14%)
- 2005 – 37 человек (25%)
- 2000-2004 – 16 человек (13%)
- 1995-1999 – 15 человек (12%)
- 1990-1994 – 14 человек (11%)
- более половины
- больных выявлено
- в последние 12 лет
- до 1990 – 13 человек (10%)

Возраст пациентов

До 20 лет включительно	Не было
До 30 лет	9 человек (7%)
До 40 лет	20 человек (16%)
До 50 лет	38 человек (29%)
До 60 лет	44 человека (35%)
Более 60 лет	17 человек (13%)

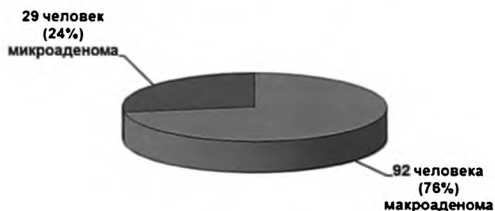
Клиническая картина:

Изменение внешности, увеличение мягких тканей лица, кистей, стоп – 121 человек (100%), нарушение прикуса, диастемы – 69 человек (57%), головная боль – 78 человек (65%), избыточная потливость – 73 человека (61%), деформации и боли в суставах – 68 человек – 57%), мышечная слабость – 70 человек (58%), нарушение зрения – 21 человек (18%), апноэ во сне – 19 человек (16%), симптомы сахарного диабета – 33 человека (27%), артериальная гипертония – 59 человек (49%), НМЦ, гирсутизм у женщин, снижение либидо и потенции у мужчин.

Сопутствующая патология у наблюдаемых пациентов с акромегалией



Результаты МРТ обследования



Вид ранее проведенного лечения (всего 121 человек, 2007 г.)



Критерии ремиссии акромегалии

Полная ремиссия

- отсутствие признаков активности
- СТГ базальный < 2,5 нг\мл
- минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ < 1 нг\мл
- нормальный уровень ИРФ -1
- Неполная ремиссия

- отсутствие признаков активности
- минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ > 1 нг\мл
- или повышенный уровень ИРФ -1

Отсутствие ремиссии

- наличие клинических признаков активности
- повышенный уровень СТГ

- минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ > 1 нг\мл
- повышенный уровень ИРФ -1

Нуждались в лечении акромегалии 102 чел.(84%)

- Средний возраст у мужчин 42 года
- средний возраст у женщин 52,5 года
- Длительность течения акромегалии после установления диагноза 0 –

17 лет

- Среднее значение СТГ 18,83 нг\мл (от 2,7 до 207)
- Среднее значение ИРФ -1 1077 нг\мл (от 550 до 2018)
- Повышение ИРФ -1 у 100% пациентов
- Все больные были проконсультированы нейрохирургом, часть их на-

правлена на оперативное лечение

Цели терапии руководствах США, Европейских руководствах биохимический контроль определяется как уровень гормона роста после пероральной нагрузки глюкозой < 1 нг/мл.

В настоящее время для оценки эффективности длительной терапии аналогами соматостатина дополнительно введено понятие «безопасного» уровня СТГ < 2.5 нг/мл.

Критерием биохимического контроля в настоящее время является нормализация ИРФ-1 (это основной ростовой фактор Соматомедин С, который вырабатывается в печени. Обуславливает периферические эффекты повышенной секреции гормона роста. Это маркер суммарной продукции гормона роста – средний показатель СТГ в течении суток и может измеряться в любое время дня, пребывание натошак не обязательно, сыворотка крови может храниться несколько суток).Рекомендуется использование одной и той же лаборатории для оценки динамики показателей.

Это надежный маркер для диагностики мониторинга и особенно скрининга акромегалии.

Лечение Сандостатином ЛАР в Свердловской области проводилось до 2010г. С появлением отечественных препаратов Октреотида Депо, затем Октреотида Лонг больные постепенно были переведены на эти препараты.

Месячная потребность в Октреотиде Депо (Лонг) в мг. 2012 год

Потребность в мг.	Количество человек
10 мг	4 чел.
20 мг	70 чел.
30 мг	1 чел.
40мг	30 чел.
60 мг	24 чел.

В случаях, когда применение максимальной дозы Сандостатина ЛАР (Октреотида Депо), не приводит к достижению полного гормонального контроля, возможна комбинация этих препаратов с агонистами дофамина, в частности, с достинексом. Начальная доза последнего составляет 0.5мг в неделю. Общепринятая максимальная суточная доза 0.5 мг (7 таблеток в неделю).

Прооперированы:

- 1/3 больных с СТГ аденомами, с последующей терапией аналогами соматостатина в течение не менее 12 месяцев (обычно для достижения ремиссии после операции требуется меньшая доза октреотида)
- Часть больных с тяжелой формой акромегалии, продолженным ростом аденомы, оперированы неоднократно, до 3 раз, продолжают получать максимальные дозы октреотида в сочетании с агонистами дофамина без достижения ремиссии.

Это чаще молодые мужчины, с неблагоприятной гистологич. картиной + (много митозов, высокий индекс пролиферации Ki-67, клеточная атипия).

Таким больным дополнительно проводится традиционная дистанционная гамма терапия, в последние годы применяется новый метод лучевой терапии – стереотаксическая радиохирургия (гамма-нож, киберг-нож).

Клинический пример:

Больная С. 2.12.1981 г.р. Работает экономистом . Имеет третью группу инвалидности с 04.2007 г. диагноз : СТГ секретирующая аденома гипофиза. Акромегалия активная стадия. Гиперпролактинемия. Многоузловой зоб. Эутиреоз. Фиброзно-кистозная мастопатия. Из анамнеза : в течении последних лет отмечает изменение внешности укрупнение черт лица, увеличение размеров обуви, размера перчаток, нарушения mensis по типу олигоопсоменореи, бесплодие, головные боли, потливость, выделения молочных желез. Хронические заболевания в прошлом отрицает. 10.11.06 по УЗИ выявлена киста правой молочной железы. 22.11.06 МРТ «Узловая больница на станции Серов ОАО РЖД». Гипофиз размерами 25x15x17 мм с неровными, бугристыми контурами, неоднородной структуры. В передней доле определяется образование размером 13x14x10мм, ножка до 3 мм смещена влево, сифон внутренней сонной артерии справа и супраселлярная цистерна сдавлены. Рекомендована консультация эндокринолога.

После обследования у эндокринолога (выявлен ПРЛ 946 мМЕ/л), больная была направлена на консультацию в ОЭД. 29.01.07 при первичном осмотре: Рост 164 см. Вес 66 кг. ИМТ 24,5

Акромегалоидные черты лица: крупноватый нос, отежные губы тяжело-ватый подбородок, крупные кисти рук. Кожные покровы обычной окраски, гипергидроз. Лакторея скудная.

Щитовидная железа плотная, неоднородная, в левой доле узел 1 см.

Дыхание везикулярное, тоны сердца ясные, ритмичные ЧСС 78 в мин. АД 120/80, живот мягкий безболезненный. Стул, диурез в норме.

Результаты обследования: СТГ 50,2 нг/мл, ИРФ-1 854 нг/мл, ПРЛ 1083 Мме/л ТТГ 0,93 Мме /мл, сТ4 13 пмоль/л, кортизол 146 нмоль/л.

ОАК,ОАМ, Биохимия крови без особенностей.УЗИ щитовидной железы : Объем щитовидной железы 15, 9 мл. В обеих долях жидкостные образования, справа в нижнем сегменте медиально диаметром 5 мм, слева по заднему краю ср. сегмента 11,2x4,9 мм.

Заключение : Кисты обеих долей.П/б под УЗИ. Правая, Левая доли коллоидный зоб.

УЗИ брюшной полости: Печень правая доля 114 мм, левая доля 52 мм, Портальная вена 10мм, Желчный пузырь: размеры 52x14 мм, содержимое гомогенное, камней нет, холедох 3 мм. Поджелудочная железа 25x17x18 мм. Селезенка 34 см.кв.

Заключение : Патологии не выявлено.

Осмотрена офтальмологом: VIS 1.0 Диски зрительных нервов без патологии. Ход и калибр сосудов глазного дна не изменены. Нарушений полей зрения не выявлено.

Осмотрена нейрохирургом: Аденома гипофиза (соматотропинома). Элементы акромегалии. Гиперпролактинемия. Рекомендовано проведение курса лечения Сандстатином, при необходимости назначение агонистов дофамина с контролем МРТ через 6 месяцев.

Больная оформила 3 группу инвалидности.

06.03.07 проведена проба с сандостатином короткого действия 100 мкг п/к.

МРТ контроль 13.04.07 (перед началом лечения). Наблюдалась отрицательная динамика: Гипофиз размерами 25x18x21 мм, с неровными бугристыми контурами , неоднородной структуры, в передней доле определяется образование размером 14x14x11 мм, ножка до 3 мм смещена влево, сифон внутренней сонной артерии справа и супраселлярная цистерна остаются сдавленными.

С 16.04.07 начато лечение САНДОСТАТИНОМ ЛАР 20 мг в/м 1 раз в 28 дней.

Исходно СТГ50,2 нг/мл ИРФ-1 854 нг/мл. ПРЛ 1083 Мме/мл.

После 1 инъекции СТГ 13.5 нг/мл, ИРФ-1 623 нг/мл

После 3 инъекции СТГ 8, 79 нг/мл, ИРФ-1 496 нг /мл , ПРЛ- 540 Мме/мл.

Похудела на 4 кг (вес 62 кг), восстановился регулярный цикл mensis, прекратилась лакторея, уменьшилась головная боль, сгладились черты лица. Продолжала лечение в тех же дозах.

После 6 инъекций САНДОСТАТИНА ЛАР 20 МГ: В/м

Вес 59 кг, Цикл mensis регулярный. Лактореи нет.

СТГ 9,24 нг/мл ИРФ-1 709 нг/мл ПРЛ 397 Мме/л

МРТ контроль 22.10.2007 На серии МРТ гипофиза в 2 проекциях в режиме Т1W размеры 15x8x23 мм. Параселлярно в передней доле определяется солидно-кистозное образование, размером 12x10 мм с частичным обрастанием кавернозного синуса. Стебель гипофиза отклонен влево. Задняя доля

истончена. Хиазма не деформирована, с четким контуром. Срединные структуры симметричны. Желудочковая система без признаков гидроцефалии.

Заключение: Аденома гипофиза, в сравнении с МРТ от 13.04.07 с положительной динамикой.

Учитывая повышенные цифры СТГ и ИФР 1 со 2.11.07 г. Доза Сандостатина ЛАР увеличена до 30 мг.

После 3 инъекций по 30 мг. СТГ 7.62 нг/мл, ИФР1 – 535 нг/мл, ПРЛ 288ММЕ/мл

С 8.02.08г. Доза увеличена до 40 мг. , через 6 месяцев:

СТГ4.44 нг/мл, ИФР1 – 564нг/мл, ПРЛ 170 ММЕ/мл.

МРТ 9.09.2008г. Размеры гипофиза 13x8x21 мм. Параселлярно в передней доле сохраняется солидно-кистозное образование размером 13x9 мм, МРТ без явной динамики.

Переносимость препарата хорошая, отсутствие ремиссии, доза увеличена до 60 мг. С интервалом 3 месяца проводился контроль гормонов, через 12 месяцев: СТГ-3.39 нг/мл, ИФР1 – 367нг/мл.ПРЛ 111 ММЕ/мл. кортизол 251 нмоль/л. АКТГ 8.4 пмоль/л, сТ4 19 пмоль/л . Вес 61 кг. К лечению добавлен Достинекс 0.5 мг 1 раз в неделю.

МРТ 4.02.2010г. Размеры гипофиза 13x8x19 мм, параселлярно в передней доле сохраняется образование 12.5x8мм .

Состояние больной стабилизировалось, осложнений лечения не отмечалось, стабильный вес, регулярный цикл *mensis*, показатели денситометрии в N : Зкритерий -0.3, показатели МПК соответствуют норме.

Узи щит. Железы: V15.9 мл. Узел л.доли 6.8x6.3x4.3 мм и киста 4 мм.

Осматривалась окулистом 1 раз в 6 мес: гл.дно. Поля зрения без изменений, патологии зрительных нервов не выявлено.

Со 2 половины 2010 года была переведена на Октреотид Лонг в дозе 60мг, продолжала получать Достинекс 0.5 мг 1 таб. в неделю

При контроле МРТ 14.01 2011г размеры гипофиза прежние, параселлярно справа сохраняется образование 10x5x9 мм.

Поддерживаются безопасный уровень СТГ и нормальный уровень ИФР-1: 16.05.2011г. СТГ 2.07 нг/мл, ИФР-1 217 нг/мл.

Важно своевременное введение препарата, при задержках возникают подъемы СТГ или ИФР-1 выше безопасных уровней , приводит к декомпенсации заболевания, усилению головных болей: 8.08 .2011г СТГ 3.0 нг/мл, ИФР-1 352 нг/мл.

Таким образом, регистр больных акромегалией в Свердловской области является одним из самых значительных в России и позволяет улучшить подходы к диагностике, лечению и наблюдению таких пациентов, но и сам регистр нуждается в совершенствовании и динамической коррекции.