

## АКРОМЕГАЛИЯ. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Союстова Е.Л.

*Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России*

Акромегалия – это нейроэндокринная патология, обусловленная хронической гиперпродукцией гормона роста. Хроническая гиперпродукция соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста (ИФР) клинически выражается гигантизмом или акромегалией. Акромегалия сопровождается различными метаболическими нарушениями, поражением сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

*Ключевые слова:* акромегалия, гигантизм, аденома гипофиза.

### ACROMEGALY. Case report.

Soyustova E.L.

Acromegaly – a neuroendocrine pathology, caused by chronic overproduction of growth hormone. Chronic overproduction of somatotropin and insulin growth factor (IGF) is clinically expressed in gigantism or acromegaly. Acromegaly is accompanied by various metabolic disorders, lesions of cardiovascular and respiratory systems.

*Key words:* acromegaly, gigantism, pituitary adenoma.

Акромегалия и гигантизм – тяжелые, хронические нейроэндокринные заболевания, возникающие вследствие избыточной продукции гормона роста аденомой гипофиза - соматотропиномой. Эти два заболевания являются возрастными вариациями одного и того же патологического процесса, клинические проявления которого определяются степенью завершенности остеогенеза. У детей и подростков с незакончившимся ростом гиперпродукция гормона роста (ГР) проявляется гигантизмом, превышающим физиологические границы. У взрослых, после окостенения эпифизарных хрящей дальнейший рост невозможен, развивается акромегалия - ускоренный рост тела, но не в длину, а в ширину за счет мягких тканей.

Впервые заболевание было описано французским невропатологом Пьером Мари в 1886 году. В 1887 году Оскар Минковский доказал, что в основе заболевания лежит обусловленная опухолью гиперфункция гипофиза.

Распространенность 40-60 случаев на млн. населения, частота новых случаев - 3-4 на млн.

населения в год. Встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин в возрасте 40-60 лет [2].

При акромегалии аденомы гипофиза, секретирующие ГР, выявляются в 99% случаев, как правило макроаденомы. Около 30% встречаются смешанные пролактосоматропиномы и продуцирующие другие аденогипофизарные гормоны [3].

По своему происхождению соматотропиномы являются моноклональными опухолями, развивающимися в результате соматической мутации соматотрофов. В 40% соматотропиномы является результатом активации рецепторов соматолиберина (рилизинг-гормон гормона роста) [4].

#### Патогенез

Изменения в органах сводятся к их истинной гипертрофии и гиперплазии, что связано с преимущественным разрастанием мезенхимальной ткани всех внутренних органов: сердца, печени, поджелудочной железы, кишечника, селезенки. С прогрессированием заболева-

ния происходят склеротические изменения ткани всех органов, сопровождающиеся прогрессирующим развитием их недостаточности и риском возникновения доброкачественных и злокачественных новообразований.

У взрослых, поскольку после окостенения эпифизарных хрящей дальнейший рост невозможен, развивается акромегалия: диспропорциональный периостальный рост костей скелета, увеличение массы внутренних органов и нарушение обмена веществ. Акромегалия характеризуется постепенным началом и торпидным течением с медленным нарастанием симптоматики и изменением внешности. Диагноз в среднем устанавливается примерно через 7 лет после реального начала заболевания.

#### Основные клинические проявления:

- характерные изменения внешности - огрубение черт лица, увеличение надбровных дуг, скуловых костей, нижней челюсти, изменение прикуса, расхождение межзубных промежутков.
- увеличение языка, размеров кистей и стоп
- спланхномегалия с органной недостаточностью
- гипертрофическая миокардиодистрофия с переходом в дилатационную с сердечной недостаточностью, что является причиной смерти
- повышенная потливость
- утолщение кожи с глубокими складками
- артралгии
- головные боли, связанные с деструкцией турецкого седла
- синдром апноэ во сне, обусловленный разрастанием мягких тканей верхних дыхательных путей и поражением дыхательных центров
- гипофизарная недостаточность, связанная с разрушением и сдавлением гипофиза опухолью
- нарушение менструального цикла, эректильная дисфункция
- хиазмальный синдром – сдавление перекреста зрительных нервов
- симптоматический сахарный диабет
- развитие доброкачественных и злокачественных опухолей вследствие хронической гиперпродукцией ростовых факторов (узловой зоб, гиперплазия надпочечников, мастопатия, миома матки, полипоз кишечника)

#### Диагностика:

1. Определение базального уровня ГР (норма 0,5-5,0 нг/мл).
2. Глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы

с определением уровня гормона роста через 30, 60, 90, 120 минут после приема внутрь 75 г глюкозы. В активный период акромегалии уровень гормона роста повышается.

3. Определение уровня инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1). Единственной причиной повышения уровня ИФР является акромегалия.

4. МРТ головного мозга

#### Терапия:

1. Методом выбора является транссфеноидальная аденоэктомия, целью которой является удаление или уменьшение опухоли гипофиза и нормализация ГР и ИФР-1. При микроаденомах биохимическая ремиссия наблюдается в 75-95% случаев, при макроаденомах - в 40% - 68% случаев.

2. Радиотерапия низко эффективна и может использоваться как вспомогательный метод лечения. Более перспективным методом является облучение остаточной опухоли g-частицами (гамма-нож)

3. Из медикаментозной терапии, которая может рассматриваться как поллиативная, в настоящее время используются дофаминомиметики и аналоги соматостатина. При лечении дофаминомиметиками ( бромкриптин, хинаголид, дестинекс, каберголин) у 54% пациентов наблюдается снижение уровня гормона роста ниже 10 нг/мл, и лишь у 20% – ниже 5 нг/мл. Значительно более эффективно лечение длительно действующими аналогами соматостатина (октреотид, сандостатин, ланреотид). У 53% больных снижается уровень ГР ниже 5 нг/мл.

4. Ингибиторы рецепторов СТГ (пегвисомант) уменьшает синтез МФР-1, конкурируя с эндогенным ГР за связывание с его рецептором. При терапии пегвисомантом уровень ИФР-1 снижается у 90% пациентов.

Для достижения положительного результата необходима комбинированная терапия с использованием нескольких методов лечения.

#### Клиническое наблюдение

Больной Л., 73 лет, поступил в эндокринологическое отделение ФНКи ФМБА России в марте 2011г. с жалобами на изменение внешности, увеличение размера нижней челюсти, надбровных дуг, кистей рук, стоп, головную боль, головокружение, повышение артериального давления до 180/100 мм рт. ст., периодически ощущение онемения кистей рук, стоп, постоян-

ную слабость, усталость, одышку при физической нагрузке, потливость, сердцебиение.

*Из анамнеза*

Наблюдается по поводу акромегалии с 1998 года, в возрасте 61 год, когда отметил увеличение размеров ступней ног на 4 размера обуви, кистей рук, нижней челюсти, нижней губы, носа. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) гипофиза была визуализирована эндосellarная аденома гипофиза. Консультировался в НИИ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко, ЭНЦ РАМН, последний раз в феврале 2010 года, проводилась терапия дестинексом.

Наследственность по акромегалии отягощена по отцовской линии.

В 1995 году диагностирован сахарный диабет 2-го типа, средней степени тяжести, принимает глюкофаж. В течение 20 лет отмечает повышение артериального давления, постоянно принимает гипотензивную терапию с положительным клиническим эффектом. Полипэктомия сигмовидной кишки в 2004 году.

Объективное исследование: рост 185см, масса тела 92 кг, ИМТ-27; состояние удовлетворительное; черты лица укрупнены, кожные покровы влажные, на спине, груди видны высыпания по типу «акне»; стопы и кисти рук увеличены (рис. 1-4). Язык увеличен, тембр голоса низкий. Пастозность стоп. В легких везикулярное дыхание. Границы сердца расширены влево, тоны ритмичные. ЧСС – 80 в мин. АД 120/80 мм рт.ст. Щитовидная железа увеличена до 2 степени, подвижная. Глазные симптомы отрицательны.

Данные клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования.

*Клинический анализ крови:*

Эритроциты –  $3.67 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 12,7 г/%, лейкоциты –  $4,1 \times 10^9$ /л, СОЭ – 6 мм/час.

*Биохимические исследования:*

Белок – 70 г/л, креатинин – 94 мкмоль/л, мочевины – 6,7 ммоль/л, холестерин – 4,6 ммоль/л, билирубин – 19,7 мкмоль/л, АЛТ – 21 Ед/л, АСТ – 19 Ед/л, кальций ионизированный – 1,26 ммоль/л, калий – 3,96 ммоль/л.

Гликемический профиль: 4,4 - 5,6 - 6,7 - 6,4 ммоль/л/

Гормональный спектр:

СТГ – 23,50 нг/мл ( норма: 0-7)

АКТГ – 74,50 пг/мл ( норма: 7,9-66,1)

ФСГ – 20,85 mIU/mI ( норма: 1-8)



Рис. 1- 4. Внешний вид больного с акромегалией

*Данные инструментальных исследований:*

МРТ головного мозга: на МР-томограммах головного мозга в сагитальной и аксиальной проекциях выявляется очаг умеренно пониженного сигнала 12×14×15 мм в левых отделах расширенного турецкого седла. Суправентрикулярно в белом веществе и в области подкорковых ядер с обеих сторон определяются очаги дегенерации. Усилен рисунок васкулярных пространств. Боковые желудочки равномерно, симметрично расширены, сохранена их обычная конфигурация. Выявляются зоны умеренно выраженной перивентрикулярной лейкомаляции. Субарахноидальные ликворные пространства расширены. Срединные структуры не смещены. Кости черепа и мягкие ткани головы без видимых изменений. Данных за наличие объемных образований не получено. Заключение: МР картина дисциркуляторной энцефалопатии. Эндоселлярная опухоль гипофиза (рис. 5).

На УЗИ внутренних органов – признаки гепато-спленомегалии (рис. 6).

Электромиография стимуляционная:

Нарушение проведения по моторным и сенсорным волокнам нервов нижних конечностей по аксональному типу.

ЭКГ: синусовый ритм. ЧСС 55 в мин, брадикардия. Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка с изменениями нижней-боковой стенки левого желудочка.

Консультация окулиста: ОИ-ангиопатия сетчатки. ОД-артифакция. ОС-послеоперационная афакия. Оперированная глаукома.

Консультация нейрохирурга: эндоселлярная аденома гипофиза. Рекомендована консультация в НИИ им. Н.Н. Бурденко.

Клинический диагноз:

Основной:

Акромегалия, активная форма. Эндоселлярная аденома гипофиза – соматотропинома без нарушения зрительных функций.

Осложнение:

Сахарный диабет 2 типа, средней степени тяжести, компенсация. Диабетическая сенсорная дистальная полинейропатия. Артериальная гипертония 2 ст. Диффузное увеличение щитовидной железы 2ст. Эутиреоз (Рис. 7).

Сопутствующие:

Полипэктомия сигмовидной кишки в 2004 г.

С августа 2011 г. проводилась терапия Октреотидом пролонгированного действия 20 мг в/м 1 раз в 28 дней.

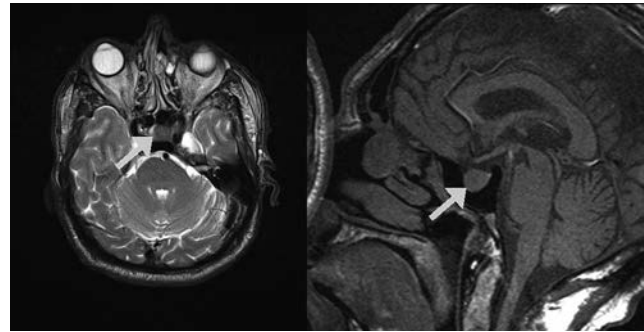


Рис. 5. МРТ картина эндоселлярной опухоли гипофиза

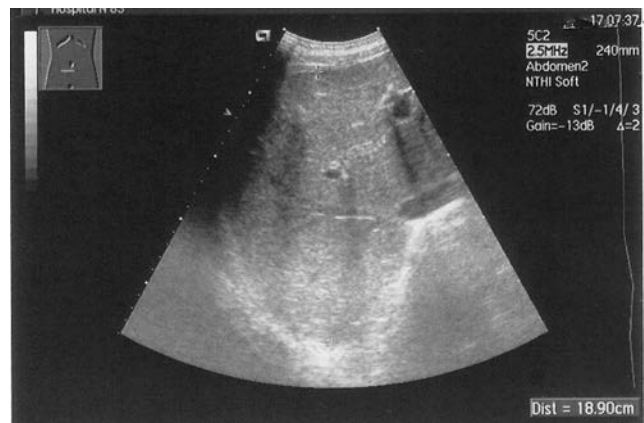


Рис. 6. УЗИ внутренних органов: признаки гепато-спленомегалии, диффузных изменений паренхимы печени и поджелудочной железы.



Рис. 7. УЗИ щитовидной железы: увеличен объем щитовидной железы до 53,6 см<sup>3</sup>. Изменения диффузного характера.

При очередной госпитализации в декабре 2011 года уровень гормонального спектра:

СТГ – 3,70 нг/мл (норма 0-7)

ИФР – 354 нг/мл (норма 64-188)

ФСГ – 17,29 mIU/mI (норма 1-8)

АКТГ – 46,90 пг/мл (норма 7,9-66,1)

С января 2012 г. терапия Октреотидом была увеличена до 30 мг в/м 1 раз в 28 дней.

При госпитализации в августе 2012 года уровень гормонального спектра:

СТГ – 1,70 нг/мл (норма 0-7)  
ИФР – 199 нг/мл (норма 64-188)  
ФСГ – 6,79 mIU/mI (норма 1-8)

По данным МРТ головного мозга от 20.07.2012: на МР-томограммах головного мозга в сагитальной и аксиальной проекциях выявляется очаг умеренно пониженного сигнала 9×14×13 мм в левых отделах расширенного турецкого седла.

В декабре 2013 года на базе ФГУ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна проведен курс радиохирургического лечения на аппарате КиберНож и продолжена терапия Октреатидом до 30 мг в/м 1 раз в 28 дней.

При госпитализации в марте 2014 года уровень гормонального спектра в пределах нормы:

ИФР – 177 нг/мл (норма 64-188)  
СТГ – 0,40 нг/мл (норма 0-7)

По данным МРТ с контрастным усилением: МР-картина аденомы левой доли аденогипофиза с интра-инфраселлярным ростом.

При сравнении с данными МРТ от 07.2012г. – без отрицательной динамики.

Целью лечения акромегалии является ликвидация автономной гиперпродукции ГР, нормализация уровня ИФР-1 в крови и отсутствие роста аденомы. Указанные критерии соответствуют ремиссии заболевания у нашего пациента (рис. 8).



Рис. 8. Внешний вид больного с акромегалией – ремиссия заболевания

### Прогноз

Прогноз заболевания благоприятный; при наличии доброкачественной опухоли заболевание длится десятки лет. На фоне терапии необходимо динамическое наблюдение: определение уровня СТГ для подбора адекватной дозы каждые 2-3 месяца, проведение орального глюкозотолерантного теста и определение уровня ИФР-1 через 3-4 месяца, МРТ гипофиза ежегодно.

### Литература

1. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. М., 2009.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология Учебник для вузов. М., 2013.
3. Кеннеди Ли, Басу Ансу Диагностика и лечение в эндокринологии Проблемный подход. Пер. с англ. под ред. проф. В.В. Фадеева. М., 2010.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Эндокринология.

Национальное руководство. М.: изд. гр. «ГЭОТАР - Медиа», 2013.

6. А.Ю. Григорьев, В.Н. Азизян, О.В. Иващенко, Н.Н. Молитвословова. Развитие ремиссии акромегалии в исходе интраоперационного кровоизлияния в соматопролактиному// Эндокринная хирургия. 2012, №2. С. 48-52.

7. О.И. Виноградская. Аналоги соматостатина при соматотропиномах// Клинические обзоры в эндокринологии. 2014, №1. С. 35-41.

Информация об авторе:

Союстова Елена Леонидовна – заведующая эндокринологическим отделением ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, к.м.н.  
Тел.: (495) 395-06-81; e-mail: soustova@gmail.com