

Анализ данных регистра больных акромегалией Московской области

Ю.Г. Покрамович, профессор А.В. Древаль

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского», Москва

РЕЗЮМЕ

Акромегалия является редким нейроэндокринным заболеванием, вызванным хронической гиперпродукцией соматотропного гормона (СТГ) у лиц с законченным физиологическим ростом. Для осуществления регулярного наблюдения за больными с целью оптимизации лечения в 2005 г. был создан регистр больных акромегалией Московской области.

Цель исследования: провести сравнительный анализ данных регистра больных акромегалией 2007 и 2017 гг.

Материал и методы: представлен анализ 304 больных (из них 237 женщин и 67 мужчин), включенных в Московский областной регистр по состоянию на декабрь 2017 г. Больных с впервые выявленной акромегалией – 32, получающих аналоги соматостатина (АСС) – 202, после хирургического лечения аденомы гипофиза – 70. Инструментальное и лабораторное обследование больных проведено в ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского».

Результаты и обсуждение: ранее анализ проводился в 2007 г., на тот момент в нем было зарегистрировано 70 больных (23% от нынешнего количества). При анализе клинических проявлений акромегалии между 2007 и 2017 гг. достоверных различий получено не было ($p > 0,05$). Чаще всего больных беспокоили потливость, отечность, головная боль и мышечная слабость, причем с большей частотой у женщин по сравнению с мужчинами. При обследовании пациентов на предмет поздних осложнений статистически значимых различий со стороны патологии сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы получено не было. В ходе лечения Октреотидом-депо у больных, состоящих в регистре Московской области, уровень базального СТГ снизился с 7,0 до 2,5 нг/мл ($p < 0,05$), а медиана превышения верхней границы нормы ИРФ-1 – с 265,6% до 115,2% ($p < 0,05$).

Заключение: ведение регистра больных с акромегалией позволяет отслеживать течение заболевания, определять тактику и стратегию лечения, а также оценивать эффективность проводимой терапии в динамике.

Ключевые слова: регистр, акромегалия, гормон роста, ИРФ-1, аналоги соматостатина, Московская область, гипофиз.
Для цитирования: Покрамович Ю.Г., Древаль А.В. Анализ данных регистра больных акромегалией Московской области // РМЖ. 2018. № 1. С. 17–22.

ABSTRACT

Analysis of the Moscow Region registry of acromegalia patients

Yu.G. Pokramovich, A.V. Dreval

Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovskiy

Acromegalia is a rare neuroendocrine disease caused by a chronic hyperproduction of somatotrophic hormone (STH) in individuals with complete physiological growth. In 2005 the Moscow region registry of patients with acromegalia was created to carry out regular monitoring and to optimize treatment.

Aim: to conduct a comparative analysis of the data of the registry of patients with acromegalia in 2007 and 2017.

Patients and methods: the analysis of 304 patients (237 women, 67 men) included in the Moscow regional registry as of December 2017 is presented. Among them: 32 patients with newly diagnosed acromegalia, 202 patients receiving somatostatin analogues (SSA), 70 patients after surgical treatment of the adenoma of the pituitary. Instrumental and laboratory examinations of patients were carried out in the Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovskiy.

Results and discussion: the previous analysis was carried out in 2007, at that time 70 patients were registered in it (23% of the current value). The analysis of clinical manifestations of acromegalia revealed no significant differences between 2007 and 2017 ($p > 0,05$). Most of the patients had complaints on sweating, swelling, headache and muscle weakness, which occurred more often in women, then in men. Examination of the patients for the late complications revealed no statistically significant differences in the pathology of the cardiovascular system, the gastrointestinal tract, the thyroid gland. During the treatment of patients with Octreotide-Depot, the STH baseline decreased from 7,0 ng/ml to 2,5 ng/ml ($p < 0,05$), and the median exceeding the upper limit of normal IGF-1 decreased from 265,6% to 115,2% ($p < 0,05$).

Conclusion: keeping a registry of patients with acromegalia allows to track the course of the disease, determine the tactics and strategy of treatment, and evaluate the effectiveness of the therapy in dynamics.

Key words: registry, acromegalia, somatotrophic hormone, IGF-1, somatostatin analogues, Moscow region, pituitary.

For citation: Pokramovich Yu.G., Dreval A.V. Analysis of the Moscow Region registry of acromegalia patients // RMJ. 2018. № 1. P. 17–22.

Акромегалия является редким нейроэндокринным заболеванием, вызванным хронической гиперпродукцией соматотропного гормона (СТГ), чаще всего аденомой гипофиза, у лиц с законченным физиологическим ростом. Распространенность ее составляет 50–70 случаев, а заболеваемость – 3–4 случая на 1 млн населения в год [1]. Лечение пациентов с акромегалией является сложным и дорогостоящим и требует индивидуального подхода.

В районах Московской области (МО) врачами амбулаторного звена акромегалия диагностируется не в полном объеме. Поздно установленный диагноз, отсутствие своевременного лечения приводят к увеличению риска развития поздних осложнений акромегалии, таких как акромегалоидная кардиомиопатия, апноэ сна, различные виды метаболических нарушений и новообразований, в т. ч. и злокачественных. Все это приводит к преждевременной смерти и ранней инвалидизации больных с данной патологией. Для осуществления регулярного наблюдения за больными с целью оптимизации лечения в 2005 г. был создан регистр больных акромегалией МО. Первый анализ данных регистра больных акромегалией МО был проведен в 2007 г.

Целью нашего исследования было провести сравнительный анализ данных регистра больных акромегалией 2007 и 2017 гг.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Представлен анализ данных 304 больных (из них 237 женщин, 67 мужчин), включенных в Московский областной регистр по состоянию на декабрь 2017 г. Больных с впервые выявленной акромегалией – 32, получающих аналоги соматостатина (АСС) – 202, после хирургического лечения аденомы гипофиза – 70. Медиана возраста составила 52,6 года [43,3–60,2]. Период от момента заболевания до установки диагноза составил 9,6 года [7,3–16,1].

Медиана базального СТГ (нг/мл) у больных с впервые выявленной акромегалией составила 13,68 [4,16–23,4], у больных, получающих терапию АСС, – 1,48 [0,56–2,56], у больных после хирургического лечения аденомы гипофиза – 1,92 [0,31–3,23]. Процент превышения нормы инсулиноподобного фактора роста 1 (ИРФ-1) у больных с впервые выявленной акромегалией составил 236,6 [176,1–328,8], у больных, получающих терапию АСС, – 22,0 [0,22–80,1], у больных после хирургического лечения аденомы гипофиза – 33,3 [-50,2–177,5].

Таблица 1. Предполагаемая распространенность акромегалии в Московской области (из расчета 60 случаев на 1 млн населения)

Год	Численность населения (млн)	Предполагаемая распространенность акромегалии (чел.)	Число выявленных больных	% выявленных больных от прогнозируемого
2005	6,75	405	5	1,2
2007	6,75	405	70	17,2
2010	7,095	425	137	32
2014	7,095	425	180	42,3
2017	7,423	445	304	67

Инструментальное и лабораторное обследование больных проведено в ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского».

Жалобы оценивались по степени их выраженности, оцениваемой больным субъективно по трехбалльной шкале: 1 – незначительные, 2 – умеренные, 3 – выраженные.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Microsoft Excel, Statistica (версия 7,0). Сравнение связанных групп по количественным признакам осуществлялось с использованием критериев Вилкоксона, качественные признаки сравнивались с использованием χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время регистр больных акромегалией в МО представлен в электронном виде и является частью федерального регистра.

На конец декабря 2017 г. в регистре состояло 304 больных акромегалией. Ранее анализ регистра больных акромегалией в МО проводился в 2007 г., на тот момент в регистре состояло 70 больных (23% от нынешнего количества) [2].

Численность населения МО, по данным Росстата на 2005–2007 гг., составляла 6,75 млн человек, на 2010–2014 гг. – 7,095 млн, на 2017 г. – 7,423 млн.

Предполагаемая распространенность акромегалии в МО (из расчета 60 случаев на 1 млн населения) представлена в таблице 1. Динамика выявления акромегалии по годам представлена на рисунке 1.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АКРОМЕГАЛИИ

При анализе клинических проявлений акромегалии в 2007 и 2017 гг. достоверных различий получено не было ($p > 0,05$) (рис. 2 и 3). Обращает на себя внимание существенно большая частота практически всех симптомов у женщин по сравнению с мужчинами (рис. 4).

На момент осмотра характерное для акромегалии изменение внешности (укрупнение черт лица, конечностей и т. п.) наблюдалось у всех больных (рис. 4).

Несмотря на то, что характерное изменение внешности является ярким и достаточно ранним клиническим проявлением акромегалии, оно редко бывает поводом для обращения к врачу, т. к. этот признак акромегалии больные обычно рассматривают как проявление возрастных изменений. Ведущей причиной для обращения к врачу яв-

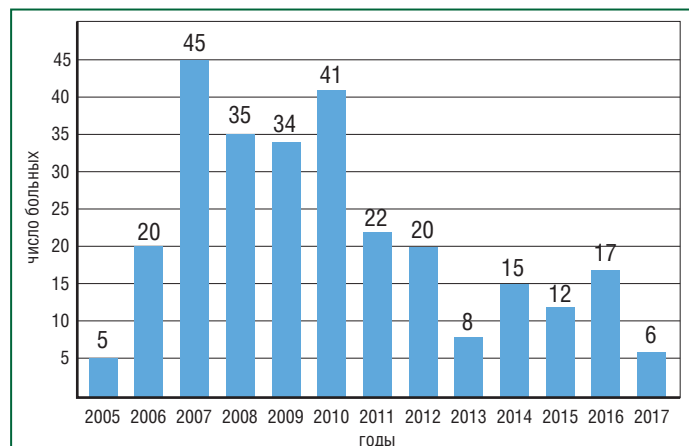


Рис. 1. Выявляемость акромегалии в Московской области по годам

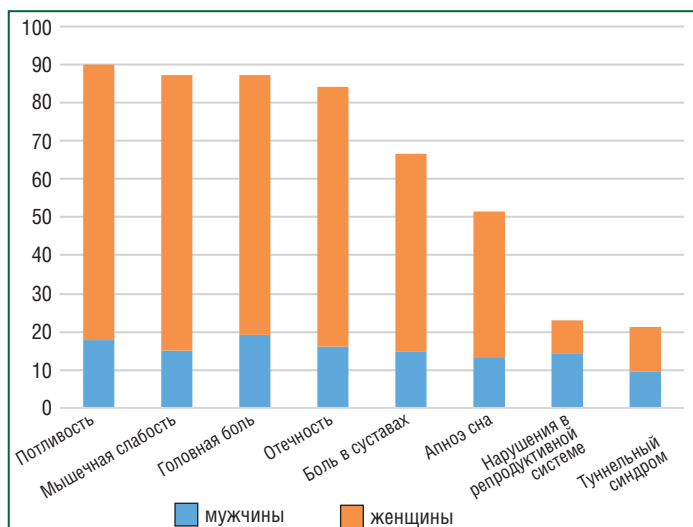


Рис. 2. Частота характерных жалоб при акромегалии

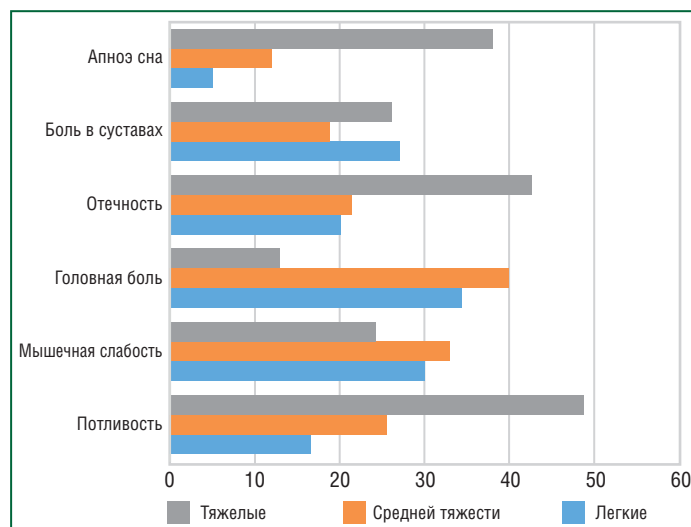


Рис. 3. Выраженность проявлений акромегалии по жалобам больного

ляются другие, более поздние симптомы болезни, чаще всего связанные с теми или иными болевыми синдромами. В результате акромегалия редко диагностируется на ранних сроках заболевания [2, 3].

Поражения органов и систем, выявляемые инструментальными методами исследования

Обычный перечень методов инструментального исследования, который применяется при обследовании больных с акромегалией, представлен в таблице 2, в ней же указана частота выявления той или иной патологии у больных в 2007 г. Статистически значимых различий при анализе регистра 2007 и 2017 г. получено не было ($p > 0,05$).

Сердечно-сосудистая система

Как известно, смертность при акромегалии увеличивается в основном из-за сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний. Наиболее частым изменением, выявляемым при Эхо-КГ, является бивентрикулярная гипертрофия миокарда, которая развивается независимо от наличия или отсутствия гипертонии и метаболических осложнений. Часто встречается у данных пациентов диастолическая дисфункция (коррелирует с длительностью болезни); заболевания клапанного аппарата сердца, аритмии также могут возникать у пациентов с акромегалией.

Измерение артериального давления проводилось у всех больных, у 64,7% была выявлена артериальная гипертензия различной степени: 1-я степень – 53,5%, 2-я – 32,2%, 3-я – 14,3%.

Эхокардиографическое исследование сердца проведено у 104 больных акромегалией. У 62% была выявлена гипертрофия миокарда левого желудочка, у 61,1% – диастолическая дисфункция. Эти изменения типичны для акромегалии [4–7], как известно, соматотропная кардиомиопатия является ведущей причиной смертности больных [1, 7, 8], и уровень смертности от нее в 10 раз превышает популяционный [8].

Болезни щитовидной железы

На момент исследования в 2007 г. УЗИ щитовидной железы проведено у 62 больных. Смешанный эутиреоидный зоб выявлен у 23 (37,1%), диффузный – у 11 (17,7%), узловой – у 10 (16,1%) больных. По данным цитологического исследования узловых образований щитовидной железы,

полученного в результате биопсии, подтвержден коллоидный зоб.

В 2017 г. было обследовано 150 человек, достоверных различий по встречаемости многоузлового/узлового и диффузного зоба по сравнению с 2007 г. получено не было. При цитологическом исследовании пункционного материала узлов щитовидной железы в 9,5% случаев был выявлен папиллярный рак (рис. 5).

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Анализ данных фиброколоноскопии (ФКС) проводился нами в 2007 и 2017 гг. В 2007 г. она была проведена 50 больным с акромегалией [2]. По данным гистологического исследования гиперпластические полипы толстого кишечника выявлены у 26,0%; из них единичные – у 76,9%, множественные – у 23,1%. Размеры полипов – от 0,3 до 2 см в диаметре с локализацией в различных отделах толстого кишечника: в слепой кишке – 1, в восходящем отделе толстого кишечника – 1, в поперечном отделе – 2, в нисходящем – 1, в сигмовидной кишке – 6, в ректосигмоидальном переходе – 1, на баугиниевой заслонке – 1, в прямой кишке – 4. В 1 случае выявлен псевдополип селезеночного угла, в 5 – тубуло-ворсинчатая аденома. В 2017 г. ФКС была проведена 156 боль-

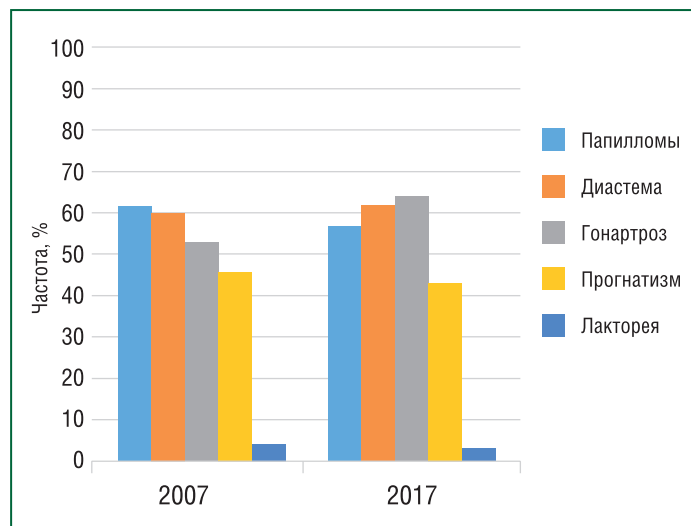


Рис. 4. Частота симптомов акромегалии, выявляемых при осмотре

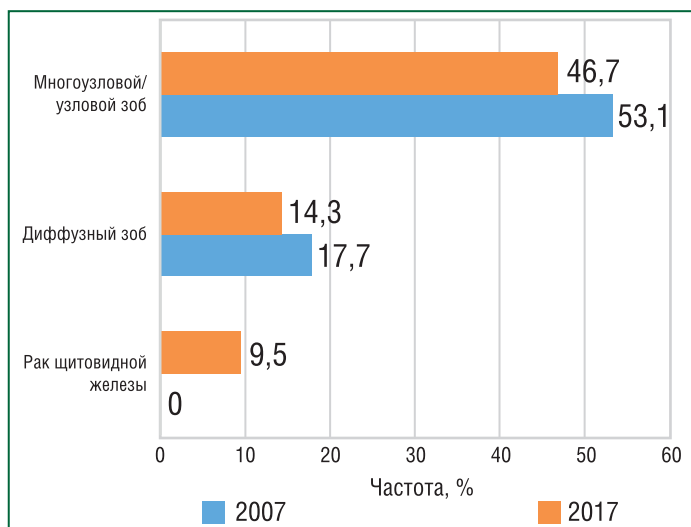


Рис. 5. Изменения щитовидной железы у больных акромегалией в Московской области

ным (36 мужчинам и 120 женщинам). Полипы кишечника выявлены у 53% больных. При гистологическом исследовании в 55% случаев – гиперпластические, в 28% – аденоматозные, в 15% – гиперпластические + аденоматозные, в 2% – аденокарцинома. Локализация полипов: в 9,6% случаев – прямая кишка, в 16,8% – сигмовидная, в 9,6% – нисходящий отдел, в 14,6% – поперечный отдел, в 14,5% – восходящий отдел толстого кишечника, в 34,9% – множественные (в разных отделах толстого кишечника).

Анализ размеров опухоли гипофиза

В 2007 г. МРТ головного мозга была выполнена 59 больным: микроаденома гипофиза выявлена у 18,64% больных, мезоаденома – у 8,47%, макроаденома – у 64,40%, причем интраселлярное расположение макроаденомы было лишь у 5,26%, что свидетельствует о поздней диагностике данной патологии; «пустое турецкое седло» – у 1,69%; неизменный гипофиз (после эндоскопической хирургии микроаденомы и лучевой терапии на область гипофиза) – у 6,8% больных.

В 2017 г. мы проанализировали результаты МРТ головного мозга 180 больных, включенных в регистр. Микроаденома

выявлена у 22,8% больных, макроаденома – у 55,8%, «пустое турецкое седло» – у 2,8%, состояние после оперативного вмешательства на гипофизе / лучевой терапии – у 18,6%.

Битемпоральная гемианопсия выявлена у 2 (2,8%) больных с «гигантской» (более 4 см в диаметре) аденомой гипофиза, имеющей экстраселлярное распространение со сдавлением хиазмы.

Следует отметить, что до включения больных акромегалией в Московский областной регистр практически все они находились без постоянного наблюдения эндокринолога. С момента начала работы регистра больные регулярно проходят обследование на базе ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», что позволяет осуществлять контроль за осложнениями и проводить коррекцию терапии при необходимости.

Первой линией терапии акромегалии является нейрохирургическое удаление опухоли гипофиза, при невозможности его проведения применяется медикаментозное лечение, при помощи которого возможно не только поддержание клинко-биохимической ремиссии, но и уменьшение размеров опухолевой ткани благодаря антипролиферативному эффекту препаратов данной группы [9]. Основными медикаментозными препаратами, применяющимися для лечения акромегалии, являются аналоги соматостатина, например, Октреотид-депо (АО «Фарм-Синтез», Россия). Он представляет собой лекарственную форму длительного действия (в дозе 10, 20, 30 мг), предназначенную для внутримышечного введения с интервалом 1 раз в 28 дней, что обеспечивает поддержание стабильных терапевтических концентраций октреотида в сыворотке крови. Фармакокинетика данного препарата после внутримышечного введения определяется характером выделения свободного октреотида из полимерного матрикса. Подвергаясь биодegradации в тканях, микросферы медленно высвобождают содержащийся в них активный компонент, тем самым длительно поддерживая необходимую концентрацию препарата в крови. В течение первого часа происходит высвобождение октреотида с поверхности микросфер, дающее пиковое поступление свободного октреотида в системный кровоток. Затем в течение суток выделение препарата снижается, однако в течение последующие 7 сут его уровень постепенно нарастает.

Таблица 2. Осложнения акромегалии, выявляемые инструментальными методами исследования (2007 г.)

Метод исследования	Осложнение	Количество обследованных больных	Частота выявления патологии		
			Всего выявлено	М	Ж
УЗИ	Узловой зоб	62	16,1% (n=10)	1,6% (n=1)	14,5% (n=9)
	Диффузное увеличение ЩЖ		17,7% (n=11)	4,8% (n=3)	12,9% (n=8)
	Смешанный зоб		37,1% (n=23)	6,5% (n=4)	30,6% (n=19)
	Желчнокаменная болезнь	64	14,0% (n=9)	—	14,0% (n=9)
Колоноскопия	Полипы толстого кишечника	50	26,0% (n=13)	4,0% (n=2)	22,0% (n=11)
Гастроскопия	Полипы желудка и 12-перстной кишки	52	3,8% (n=2)	—	3,8% (n=2)
Периметрия	Битемпоральная гемианопсия	70	2,9% (n=2)	—	2,9% (n=2)
Эхокардиография	Гипертрофия миокарда ЛЖ	54	55,5% (n=30)	14,8% (n=8)	40,7% (n=22)
	Диастолическая дисфункция		61,1% (n=33)	13,0% (n=7)	48,1% (n=26)

После достижения терапевтической концентрации содержание октреотида в крови выходит на плато и держится на относительно стабильном уровне в течение 3–4 нед.

В ходе лечения Октреотидом-депо у больных, состоящих в регистре МО, уровень базального СТГ снизился с 7,0 до 2,5 нг/мл ($p < 0,05$), а медиана превышения верхней границы нормы ИРФ-1 – с 265,6% до 115,2% ($p < 0,05$) [9], что подтверждает высокую эффективность препаратов данной группы и позволяет поддерживать клинко-биохимическую ремиссию у больных с данной патологией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведение регистра больных акромегалией позволяет отслеживать течение заболевания, определять тактику и стратегию лечения, а также оценивать эффективность проводимой терапии в динамике. По данным регистра больных акромегалией МО, доля выявленных больных от предполагаемого на 2007 г. составляла 17,2%. Дальнейшее систематическое использование регистра больных акромегалией привело к тому, что в регистр было включено до 67% от всех больных, которые потенциально могут быть обнаружены в МО. Таким образом, за 10 лет работы регистра его объем увеличился втрое. Вместе с тем и объема в 17% оказалось достаточно, чтобы получить статистически надежные клинические показатели. Статистически значимых различий между 2007 г. и 2017 г. в отношении осложнений акромегалии получено не было ($p > 0,05$).

Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения: Пособие для врачей. М., 2012. 80 с. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. Akromegalija: patogenez, klinika, diagnostika, differencial'naja diagnostika, metody lechenija: Posobie dlja vrachej. M., 2012. 80 s. (in Russian)].
2. Древал А.В., Покрамович Ю.Г., Нечаева О.А. Московский областной регистр больных акромегалией // Проблемы эндокринологии. 2008. № 4. С. 27–31 [Dreval A.V., Pokramovich Y.G., Nechaeva O.A. Moskovskij oblastnoj registr bolnyx akromegalij // Problemy endokrinologii. 2008. № 4. S. 27–31 (in Russian)].
3. Древал А.В., Покрамович Ю.Г. Эффективность аналога соматостатина длительного действия Октреотида-депо в лечении больных с активной фазой акромегалии // Проблемы эндокринологии. 2014. № 3. С. 10–14 [Dreval' A.V., Pokramovich Ju.G. Jefferektivnost' analoga somatostatina dlitel'nogo dejstvija Oktreetida-depo v lechenii bol'nyh s aktivnoj fazoj akromegalii // Problemy jendokrinologii. 2014. № 3. S. 10–14 (in Russian)].
4. Melmed S., Colao A., Barkan A. et al. Acromegaly Consensus Group. Guideline for acromegaly management: an update // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94(5). P. 1509–1517.
5. Schneider H.J., Kosilek R.P., Guntler M. et al. A novel approach to the detection of acromegaly: Accuracy of diagnosis by automatic face classification // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96(7). P. 2074–2080.
6. Melmed S., Casanueva F.F., Klibanski A. et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complication // Pituitary. 2013. Vol. 16(3). P. 294–302.
7. Katznelson L., Atkinson J., Cook D. et al. AACE Acromegaly Guidelines Task Force, AACE Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of acromegaly // Endocr. Pract. 2011. Vol. 17(4). P. 636–646.
8. Дедов И.И., Молитвослова Н.Н., Рожинская Л.Я. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии // Проблемы эндокринологии. 2013. № 6. С. 6–14 [Dedov I.I., Molitvoslovova N.N., Rozhinskaja L.Ja. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po klinike, diagnostike, differencial'noj diagnostike i metodam lechenija akromegalii // Problemy jendokrinologii. 2013. № 6. S. 6–14 (in Russian)].
9. Древал А.В., Иловайская И.А., Покрамович Ю.Г. Изменение объема соматотропины у больных, получающих лечение Октреотидом-депо // Проблемы эндокринологии. 2014. № 4. С. 12–16 [Dreval' A.V., Ilovajskaja I.A., Pokramovich Ju.G. Izmenenie ob'ema somatotropinomy u bol'nyh, poluchajushhih lechenie Oktreetidom-depo // Problemy jendokrinologii. 2014. № 4. S. 12–16 (in Russian)].



Национальный
медицинский исследовательский
центр имени В. А. Алмазова

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
СОВРЕМЕННОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ:
ФОКУС НА РЕГИОНЫ»

25–26 МАЯ 2018 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

WWW.ALMAZOVCENTRE.RU