

## Осложнения акромегалии, связанные со здоровьем, текущие и перспективные варианты лечения

Мумина Акмал кизи Мизамова

Гулхаё Низомиддин кизи Эшпулатова

Зарина Нурмамат кизи Эшмуродова

Научный руководитель: Дилдора Эркиновна Салимова  
Самаркандский медицинский университет

**Аннотация:** Акромегалия - редкое заболевание, чаще всего вызываемое длительной секрецией избытка гормона роста из аденомы гипофиза. Это заболевание связано с многочисленными значительными сопутствующими заболеваниями и повышенной смертностью. Задержка с постановкой диагноза часто бывает длительной. Это может быть связано с низкой осведомленностью медицинских работников о заболевании, незаметным появлением отличительных признаков и тем, что пациенты, скорее всего, будут предъявлять жалобы, типичные для других состояний, чаще встречающихся в первичной медицинской помощи. Раннее выявление акромегалии способствует скорейшему началу лечения и может свести к минимуму необратимые последствия избытка гормона роста.

**Ключевые слова:** аденома гипофиза, акромегалия, диагностика, лечение, качество жизни, удобство

## Health-Related Complications of Acromegaly, Current and Future Treatment Options

Mumina Akmal kizi Mizamova

Gulhayo Nizomiddin kizi Eshpulatova

Zarina Nurmamat kizi Eshmurodova

Scientific adviser: Dildora Erkinovna Salimova  
Samarkand Medical University

**Abstract:** Acromegaly is a rare disease, most often caused by prolonged secretion of excess growth hormone from a pituitary adenoma. This disease is associated with numerous significant comorbidities and increased mortality. The delay in making a diagnosis is often long. This may be due to the low awareness of healthcare professionals about the disease, the inconspicuous appearance of distinguishing features, and the fact that patients are more likely to present with

complaints typical of other conditions more commonly encountered in primary care. Early detection of acromegaly facilitates early treatment and can minimize the irreversible effects of growth hormone excess.

**Keywords:** pituitary adenoma, acromegaly, diagnosis, treatment, quality of life, convenience

Материалы и методы: Основным методом лечения для многих пациентов будет хирургия гипофиза, хотя не все пациенты будут иметь право на операцию или достигнут хирургического излечения. Если биохимический контроль после операции не достигается, другие варианты лечения включают медикаментозную терапию и лучевую терапию. Улучшенный биохимический контроль может лишь облегчить, а не обратить вспять сопутствующие заболевания. Таким образом, необходим пожизненный мониторинг состояния здоровья пациентов с уделением особого внимания управлению факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, важно учитывать влияние как заболевания, так и лечения на качество жизни пациентов и по возможности минимизировать это влияние, но особенно при хронической терапии. Для большинства пациентов хроническая терапия, вероятно, будет включать инъекции аналога соматостатина. При некоторых обстоятельствах может оказаться возможным увеличить интервал дозирования аналога, как только будет достигнут хороший биохимический контроль. Дополнительное удобство может быть достигнуто за счет возможности самостоятельного назначения лечения / лечения партнера или проведения лечения медицинским работником на дому. В целом, очевидно, что уход за пациентами с акромегалией требует высоко скоординированного подхода с привлечением многочисленных специальностей (например, эндокринологии, хирургии, кардиологии). Кроме того, потребности пациентов должны лежать в основе управления, и необходимо приложить все усилия для улучшения качества медицинского обслуживания и сведения к минимуму бремени лечения. Важно тщательно продумать, как свести к минимуму влияние лечения на повседневную жизнь пациентов, особенно при лечении хронических заболеваний. Для большинства пациентов с акромегалией длительная медикаментозная терапия, скорее всего, будет проводиться аналогом соматостатина. Первым улучшением удобства использования этих аналогов стало появление препаратов более длительного действия, которые позволили сократить количество инъекций со многих до одной в месяц. (Как обсуждалось ранее, этот интервал дозирования может быть дополнительно увеличен до каждые 68 недель для пациентов, которые достигли хорошего биохимического контроля с помощью депо ланреотида.14). Для октреотида LAR удобство пациента может быть улучшено в

тех случаях, когда медсестры могут посещать его на дому для проведения инъекций.<sup>41</sup> Возможность самостоятельного введения депо ланреотида/его партнера также может помочь свести к минимуму бремя лечения для некоторых пациентов.

*Методы:* В одиночном открытом исследовании в США из 33 пациентов, ранее применявших октреотид LAR, которые перешли на самостоятельное/партнерское применение ланреотид депо, 38% сообщили, что октреотид LAR был несколько / очень удобен в применении, по сравнению с 91%, сообщившими то же самое для ланреотид депо.<sup>42</sup> Большинство (81%) из этих 33 пациентов предпочли ланреотид депо октреотиду LAR.<sup>42</sup> Данные по этой группе показали, что для получения каждой инъекции октреотида LAR 80% пациентов потратили не менее 1 часа на дорогу в клинику и обратно и/или ожидание в клинике.; для 17% пациентов пройденное расстояние превысило 100 миль. Напротив, самостоятельное введение депо-инъекции ланреотида/партнера заняло менее 5 минут у 88% пациентов. Это редкое заболевание с распространенностью менее или равной 70 случаям на миллион и ежегодной частотой 3-4 случая на миллион. Акромегалия встречается с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин. Средний возраст на момент постановки диагноза составляет 40-45 лет. ГР, также называемый соматотропином, является основным регулятором нормального роста. Его действия отвечают за достижение нормального роста взрослого человека. Ген GH расположен на 17-й хромосоме. Существует по меньшей мере три мономерные формы GH - преобладающая физиологическая форма 22 кДа, менее распространенная форма 20 кДа и третья не полностью охарактеризованная форма. Основной формой Gh в гипофизе является одноцепочечный белок из 191 аминокислоты, 22 кДа (22К). Это продукт, кодируемый геном GH-N (N для нормального), который также получил название GH-N. Вторым продуктом, возникающим из того же гена, является вариант GH на 20 000 дальтон (20К). Этот белок идентичен 22К, за исключением внутренней делеции 15 аминокислот (остатки 32-46). 20К GH является результатом альтернативно сплайсированной пре-мРНК GH, где часть экзона 3 сплайсирована. Важность этой неоднородности неизвестна. Обе формы гормона секретируются и обладают сходной активностью, стимулирующей рост, хотя метаболические эффекты формы 20К снижены. 20К обладает сниженной инсулиноподобной и, возможно, незначительно сниженной диабетогенной активностью по сравнению с 22К. После секреции из гипофиза значительная часть GH циркулирует в связанном виде с GH-связывающим белком (GHBP). Существует две формы GHBP: низкоаффинная разновидность и высокоаффинная форма. GHBP включает внеклеточный домен

рецептора GH, который расположен в периферических тканях и опосредует воздействие GH на органы-мишени. GH-связывающий белок и GH-рецептор являются продуктами одного и того же гена. GHBP продуцируется путем протеолитического расщепления рецептора на внешней поверхности клеток-мишеней. GH-связывающий белок продлевает период его полураспада и регулирует изменения концентрации свободных гормонов. Свободная часть может пересекать капиллярные мембраны и выполнять свои действия. Клинические признаки акромегалии зависят от высоких концентраций как GH, так и IGF-I в сыворотке крови. Влияние гиперсоматотропизма на рост тканей и метаболическую функцию развивается медленно. От начала заболевания до постановки диагноза может пройти 10 или более лет. Заболевание может проявляться также признаками и симптомами увеличения гипофиза. Любая аденома гипофиза может вызывать головные боли, обычно ретроорбитальные. Другим распространенным симптомом, вызванным размером и расположением опухоли, является снижение зрения. Обычно это проявляется в виде временных дефектов поля зрения. Это вызвано тем, что опухоль растет вверх из седла и давит на хиазму зрительного нерва. Другие симптомы включают диплопию, птоз, офтальмоплегию в результате расширения в кавернозный синус и сдавления черепно-мозговых нервов. Может произойти внезапная потеря зрения, вторичная по отношению к апоплексии в пределах аденомы гипофиза. Агрессивная опухоль может проникнуть на небо и вызвать непроходимость носоглотки, инфекцию и утечку ликвора. Синдром Парино вызывается эктопическими пинеаломами, чаще всего сопровождающимися параличом устремленного вверх сопряженного взгляда. По мере роста опухолей гипофиза они сдавливают гипофиз, стемель гипофиза и гипоталамус и препятствуют нормальной выработке гормонов гипофизом. Это приводит к частичному или полному дефициту гормонов передней доли гипофиза. Симптомы гипотиреоза, недостаточность лактации, снижение либидо, бесплодие или олиго/аменорея, ощущение плохого самочувствия являются распространенными симптомами гипопитуитаризма. Сдавливание ножки приводит к гиперпролактинемии. Аденомы гипофиза, секретирующие GH, также могут выделять пролактин. У всех пациентов с акромегалией наблюдается чрезмерный рост акральных и мягких тканей, хотя степень чрезмерного роста различна. Признаки поражения мягких тканей: макроглоссия, большие мясистые губы и нос, понижение голоса, парестезии кистей, утолщение кожи, кожные метки, огрубевшие волосы на теле. Кожные метки являются распространенным явлением и могут быть маркерами аденоматозных полипов толстой кишки. Эти изменения в мягких тканях могут быть связаны с отложением гликозаминогликанов и повышенной выработкой коллагена соединительной тканью. Рост волос увеличивается, и у некоторых

женщин гирсутизм наблюдается на 56 процентов в одной серии. Пациенты с акромегалией могут чаще страдать невропатиями из-за сдавливания нервов прилегающей фиброзной тканью и эндоневральной фиброзной пролиферации. Увеличиваются размер и функция сальных и потовых желез, жалуются на чрезмерное потоотделение и неприятный запах тела. Сердце, печень, почки, селезенка, щитовидная железа, паращитовидные железы и поджелудочная железа больше нормы. Дисфункция щитовидной железы при акромегалии может быть вызвана диффузным или узловым токсическим или нетоксическим зобом или болезнью Грейвса, особенно потому, что ИФР-I является основным фактором, определяющим рост клеток щитовидной железы. Поскольку это может быть частью синдрома MEN1, также может наблюдаться гиперкальциемия. Нормальная выработка гормона роста гипофизом является пульсирующей, причем максимальная выработка приходится на ночь. Несмотря на то, что при акромегалии сохраняются эпизодические паттерны базальной секреции гормона роста, суточные колебания и связанный со сном подъем гормона роста теряются (Barkan et al., 1989). Большинство значений GH находятся в диапазоне 0,1-0,2 мкг/л у нормальных людей. Однако в течение дня происходит от шести до десяти секреторных всплесков, когда уровень GH достигает значений 5-30 мкг/л, которые могут совпадать со значениями, наблюдаемыми у пациентов с акромегалией. Следовательно, единственное значение случайного измерения уровня GH заключается в исключении акромегалии, если она не обнаруживается. В отличие от практически необнаруживаемых уровней надир-гормона роста у нормальных людей, у пациентов с акромегалией, взятых в течение 24 часов, обнаруживаются уровни GH (>2 мкг/л). Повышенный комплексный уровень гормона роста при 24-часовом отборе менее 2,5 мкг/л эффективно исключает акромегалию. Оптимальный способ оценить общую суточную выработку ГР - это получить среднее значение ГР за 24 часа путем частого отбора проб ГР. Однако этот метод неудобен как для пациента, так и для клинициста. Действующий международный консенсус по диагностике акромегалии рекомендует для постановки диагноза в сочетании с клиническими подозрениями и высоким уровнем IGF-1 уровень GH выше 1 мкг/л во время OGTT. При использовании более чувствительных новых анализов порог GH может быть еще ниже. Необходимо проверить действующие руководящие принципы и предложить снизить текущее ограничение для GH nadir.

Стандартная OGTT состоит из введения 75 г глюкозы с измерением уровня GH в различные моменты времени в течение 120 минут. Нормальные испытуемые демонстрируют снижение концентрации GH до 2 мкг/л или менее в течение 2 часов тестирования. Пациенты с акромегалией часто дают



парадоксально более высокий уровень гормона роста. Клиницисты должны знать, что полезность OGTT ограничена при состояниях с высоким уровнем катаболизма, таких как стресс, печеночная и почечная недостаточность, сахарный диабет, ожирение, беременность, пациенты, получающие заместительную терапию эстрогенами, или у высоких подростков, у которых показатели GH могут быть ложно повышены.

Взаимосвязанными целями лечения акромегалии являются: контроль/уменьшение размера опухоли, нормализация уровней GH и IGF-1 и улучшение сопутствующих заболеваний.<sup>57</sup> Все это может способствовать снижению уровня смертности. Пациенты могут получать до трех различных методов лечения в попытке достичь этих целей. Хирургия гипофиза обычно рекомендуется в качестве основного метода лечения пациентам с микроаденомами (опухоли < 1 см), а также пациентам с макроаденомами (опухоли > 1 см), которые связаны с локальными масс-эффектами или являются закрытыми и потенциально излечимыми хирургическим путем.<sup>5,7</sup> Хотя трансфеноидальная хирургия, при которой микрохирургические инструменты вводятся через носовую полость, прохождение с использованием микроскопа или эндоскопа считается самым безопасным путем, тем не менее, необходимо учитывать риски. Эти риски включают, но не ограничиваются ими, кровотечение, утечку спинномозговой жидкости и повреждение гипофиза при послеоперационной гормональной недостаточности. Однако серьезность этих рисков и успех операции в значительной степени зависят от опыта нейрохирургов. Даже при помощи опытного нейрохирурга не все пациенты достигают хирургического излечения. В исследовании, документирующем результаты хирургических вмешательств в одном центре за 19-летний период, излечение (послеоперационная нормализация базального уровня гормона роста, снижение уровня гормона роста до <1 нг/мл при пероральной нагрузке глюкозой и нормализация уровня IGF-1) было очевидным у 57% из 506 пациентов, проходивших первичную терапию. трансфеноидальная хирургия.<sup>13</sup> В этой когорте пациентов показатели успеха были самыми высокими у пациентов с микроаденомами (75%) или интраселлярными макроаденомами (т.е. макроаденомами, локализованными в непосредственной близости от костного пространства) (74%).

Медикаментозная терапия подходит пациентам, не достигшим хирургического излечения, и тем, для кого хирургический подход не является вариантом или кто предпочитает медикаментозную терапию хирургическому вмешательству.<sup>5,7</sup> В настоящее время доступны три класса медикаментозной терапии: (1) аналоги соматостатина, (2) антагонисты GH-рецепторов и (3) дофамин агонисты. В настоящее время широко доступны два аналога

соматостатина длительного действия: препарат ланреотида (известный как Somatuline® Depot в США и Somatuline® Autogel® в других странах; Ipsen Pharma Biotech, Signes, Франция)<sup>14</sup> и октреотид длительного действия (LAR) (Sandostatin® LAR; Novartis, Восточный Ганновер, Нью-Джерси, США).<sup>15</sup> Депо ланреотида, которое поставляется в готовом к применению шприце с дозировкой 60, 90 или 120 мг, предварительно заполненном, не требует повторного введения и вводится путем глубокой подкожной инъекции, как правило, каждые 4 недели. Однако у 14 пациентов, получавших 60 или 90 мг препарата под хорошим контролем, может быть рассмотрена возможность увеличения дозы до 120 мг каждые 6-8 недель.<sup>14</sup> Октреотид LAR, 10, 20 или 30 мг, требует восстановления перед введением и вводится внутримышечно каждые 4 недели. Заключение: Аналоги соматостатина могут обеспечить эффективный биохимический контроль и могут индуцировать уменьшение объема опухоли. Однако более чем у половины пациентов наблюдается либо частичный, либо отсутствующий биохимический ответ на аналоги соматостатина,<sup>18</sup> таким образом, может потребоваться терапия антагонистами GH-рецепторов или агонистами дофамина в качестве дополнительного или альтернативного лечения. Лечение аналогами соматостатина, как правило, хорошо переносится, хотя побочные эффекты могут включать преходящую боль в животе и/или диарею, реакции в месте инъекции, камни в желчном пузыре и/или холецистит.

### Использованная литература

1. Khamidova M. N., Ismatova I. F., Zh. Sh. Berdirov, G. Sh. Negmatova and A. T. Daminov. «ДИАБЕТ И COVID-19». Eurasian Journal of Medicine and Natural Sciences 2, 13 (2022): 190-204.
2. Takhirovich D. A., Burchaklar S. J.A., Shukhratovna N. G., Shukhratovna S. G., Zainuddinovna M. G. (2022). ТЕЧЕНИЕ COVID-19 У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТОМ. Web of Scientist: International Journal of Scientific Research, 3 (02), 73-76.
3. Takhirovich D. A., Corners S. J.A., Shukhratovna N. G., Shukhratovna S. G., Zainuddinovna M. G. (2022). ТЕЧЕНИЕ COVID-19 У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТОМ. Web of Scientist: International Journal of Scientific Research, 3 (02), 73-76.
4. Nazira K., Siddikovna T. G., Davranovna D. A., Takhirovich D. A., Tulkinovich O. S. (2021). Cardiovascular complications in patients with covid on the background of diabetes mellitus 2. Central Asian Medical and Natural Science Journal, 2(3), 37-41.
5. ГОРМОН РОСТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ Ortikov Shakhzod Tulkinovich. Karimova Nazira

Alimovna, Kurbanova Nozima Sobirdzhanovna, Daminov Abdurasul Tahirovich/ International Journal of Innovative Engineering and Management Research. 2021 281-284.

6. Oripov F. S., Togaeva G. S. «Распространенность диабетической стопы у больных сахарным диабетом 2 типа в Самаркандской области» // Journal of Biomedicine and Medicine. Vol 7. son 5. pp. 143-147. Tashkent 2022.

7. Narbaev A. N. Juraeva Z. A. Kurbanova N. S. Kuvondikov G. B. Sodikov S. S. (2017). Features of studying the multifactorial treatment of type 2 diabetes mellitus. Problems of biology and medicine. International Scientific Journal No. 4 (97) Samarkand 2017. No. 4 (97) 2017 pp. 77-78

8. Features of the course of type 2 diabetes mellitus with arterial hypertension and ways of their correction Negmatova Gulzoda Shukhratovna, Salimova Dildora Erkinovna Eurasian Medical Research Journal 17, 39-41, 2023.

9. ОСОБЕННОСТИ ТЕХНИКИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ G. Sh.Negmatova, D. E. Salimova LLC "Research and Publications", Prosveshchitel, 2023.

10. Features of the coexistence of type 2 diabetes mellitus with arterial hypertension and their treatment Gulzoda Shukhratovna Negmatova, Dildora Erkinovna Salimova Очик фан Ochik Fan LLC, Nauka i Obrazovanie, 2023.

11. Togaeva G. S. Clinical and biochemical parameters of patients with type 2 diabetes mellitus who have been trained in the School of self-control. // ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК -2. P-131-136, 2020

12. Togaeva G. S., Oripov F. S. Structural characteristics of Langerhans islet cells in posterity with allochonic diabetes. 2/1 (29/1). April, June. 2020. pp. 218-220.

13. Abrarova D. N., Negmatova G. Sh., Togaeva G. S. "Clinical and functional status of patients with type 2 diabetes mellitus with autonomic neuropathy". // American Journal of Academic Research. // Volume 2. (5) pp. 409-415. 2022

14. Narbaev A. N. Togaeva G. S. "Use of daily continuous glucose monitoring in clinical practice". // American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. // Volume 2. Number 9. 2020. Pages 82-85

15. Narbaev A. N., Togaeva G. S. (2020). Proceedings of the conference of scientific and practical specialists of Uzbekistan. No. 17. June 30. 2020. Ul. 118-119.

16. Abrarova D. N., Negmatova G. Sh., Togaeva G. S. "Clinical and functional state of patients with autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus". // American Journal of Academic Research. // Volume 2. (5) pp. 409-415. 2022



17. Khalimova Z. Yu. and G. Sh. Negmatova. "Autoimmune polyglandular syndromes. Literature review". Central Asian Journal of Medical and Natural Sciences 2.4 (2021): 166-175.

18. Sobirjonovna K. N. Factors determining the clinical significance of depeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus //World Bulletin of Public Health. – 2022. – T. 8. – C. 67-72