

## **КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АКРОМЕГАЛИИ И ГИГАНТИЗМА**

### **I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ**

**1. Название протокола:** Диагностика и лечение акромегалии и гигантизма

**2. Код протокола:**

**3. Код МКБ-10:** E-22

**4. Сокращения, используемые в протоколе:**

ИФР – 1 – инсулиноподобный фактор роста

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

СТГ – соматотропный гормон

**5. Дата разработки протокола:** 2013 год.

**6. Категория пациентов:** пациенты с клинико-лабораторными признаками акромегалии (см. п. 13)

**7. Пользователи протокола:** эндокринологи, терапевты, врачи общей практики, нейрохирурги, невропатологи, окулисты, врачи других специальностей, выявившие акромегалию впервые.

**8. Указание на отсутствие конфликта интересов:** отсутствует

**9. Определение:**

Акромегалия – нейроэндокринное заболевание, вызванное хронической избыточной секрецией гормона роста (СТГ) у лиц с законченным физиологическим ростом и характеризующееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением функционального состояния сердечно-сосудистой, легочной системы, периферических эндокринных желез, различных видов метаболизма). [1]

Гигантизм – нейроэндокринное заболевание, вызванное хронической избыточной секрецией гормона роста, возникающее у детей и подростков с незаконченным физиологическим ростом, характеризующееся

пропорциональным ростом костей скелета в длину, приводящее к значительному увеличению роста субъекта [1].

## **II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ ЛЕЧЕНИЯ**

### **10. Классификация**

*По этиологическому принципу*

*Спорадическая опухоль гипофиза (соматотропинома)*

*Эктопическая секреция гормона роста:*

- эндокраниальная (опухоль глоточного кольца и сфеноидального синуса);
- экстракраниальная (опухоли поджелудочной железы, легких и средостения).

*Эктопическая секреция соматолиберина:*

- эндокраниальная (гамартромы, ганглиоцитомы);
- экстракраниальная (карциноид поджелудочной железы, бронхов, ЖКТ).

*Синдромы генетических нарушений:*

- синдром Мак-Кьюна-Олбрайта
- синдром МЭН-1 (синдром Вермера)
- комплекс Карни
- изолированная семейная низкорослость

***Классификация соматотропином по морфофункциональным характеристикам***

*Моногормональная опухоль гипофиза (соматотропинома):*

- плотногранулированная;
- редкогранулированная.

*Плюригормональная опухоль гипофиза:*

- Продуцирующая СТГ и пролактин (соматопролактинома)

- Продуцирующая СТГ и другие гормоны аденогипофиза (смешанные опухоли гипофиза) (1)

- По размеру - микроаденомы (менее 10 мм.) и макроаденомы (более 10 мм.).

- По характеру роста различают - эндоселлярная, экстраселлярная с пара - или супраселлярным ростом (без зрительных нарушений или со зрительными нарушениями), инфраселлярная, гигантская.

В клинике акромегалии различают: активную стадию и стадию ремиссии, прогрессирующее и торпидное течение ). [1,2,3]

### **11. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации**

1. Необходимость верификации диагноза акромегалии и определения тактики ведения плановая госпитализация в региональное специализированное эндокринологическое отделение (7 - 14 дней)\*
2. Оперативное лечение в условиях оказания ВСМП, трансназальная аденомэктомия под контролем нейронавигации, плановая госпитализация в профильные нейрохирургические отделения. Сроки госпитализации от 14 до 21 дня.
3. Динамическое наблюдение и лечение осложнений акромегалии, плановая госпитализация в региональное специализированное эндокринологическое отделение (5 - 14 дней)\*
4. Проведение больному курса гамма-терапии, плановая госпитализация в специализированное радиологическое отделение НИИ онкологии (Алматы) или региональные онкоцентры (6-7 недель)

\*Для пациентов, проживающих в региональных центрах, где имеются оснащенные медицинские диагностические центры, возможно амбулаторное обследование и лечение.

## **12. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий**

### ***Основные диагностические мероприятия***

#### *Амбулаторно*

- Определение базального уровня СТГ в сыворотке крови 2-3 раза
- Определение в крови уровня пролактина.
- Определение в крови уровня ИРФ-1 (соматомедина-С)
  - Компьютерная, либо магнитно-резонансная томография области турецкого седла с контрастированием.
- Оценка состояния глазного дна, области перекреста зрительных нервов, периметрия Голдмана.

#### *В стационаре*

- ОГТТ с 75 г. глюкозы с определением СТГ на 0, 30, 60, 90, 120 мин. (проводится только у пациентов, не страдающих сахарным диабетом!).
- МРТ или КТ органов грудной клетки и брюшной полости для выявления эктопированной опухоли (при наличии показаний)

### ***Дополнительные диагностические мероприятия***

#### *Амбулаторно*

- Определение в крови уровня ТТГ, св. Т<sub>4</sub>
- Гликемия натощак
- Коагулограмма
- Время свертывания крови
- Кровь на ВИЧ
- Кровь на гепатит «В», «С»
- Кровь на RW
- Липидный спектр крови (холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП)

- Креатинин крови
- АЛТ, АСТ крови
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза
- Рентгенография органов грудной клетки
- Определение величины толщины мягких тканей стопы в области пяточной кости. Норма у мужчин до 21 мм, у женщин до 20 мм.
- ЭКГ

#### *В стационаре*

- Определение в крови уровня АКТГ, кортизола, ФСГ, ЛГ
- ОГТТ
- ЭХО-кардиография
- Колоноскопия (при наличии показаний)

### **Показания для консультации специалистов**

#### *Амбулаторно*

- Консультация нейрохирурга для решения вопроса об оперативном лечении
- Консультация ЛОР – выявление хронических заболеваний, при необходимости - санация
- Консультация онколога для исключения новообразований прямой кишки

### **13. Диагностические критерии**

**13.1 Жалобы и анамнез:** укрупнение черт лица, кистей и стоп, длительные головные боли, ночные апноэ. Анамнез, как правило, длительный. От момента появления первых симптомов заболевания до постановки диагноза акромегалии проходит от 5 до 15 лет) [1,2].

#### **13.2 Физикальное обследование**

*Основные клинические проявления* [1,2,3] - Изменение внешности (укрупнение носа, губ, языка, утолщение кожи, увеличение надбровных дуг), увеличение верхней и нижней челюсти, прогнатия, расширение межзубных промежутков – диастема, увеличение конечностей.

- Увеличение внутренних органов – спланхномегалия
- Себорея, гипергидроз, акне
- Признаки объемного образования хиазмально-селлярной области: головная боль, нарушения полей зрения, парезы черепно-мозговых нервов, гиперпитуитаризм, гиперпролактинемия
- Парестезии, артралгии, корешковые и туннельные синдромы
- Артериальная гипертензия, кардиомегалия
- Нарушение менструального цикла, галакторея, снижение либидо, потенции
- Нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет
- Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия
- Склонность к новообразованиям ( полипы ЖКТ, узловый зоб, миома матки)

#### **13.3 Лабораторные методы исследования [1,2,3]**

- Повышение базального уровня СТГ в сыворотке крови в 2-3 и более раз

- Через 2 часа на фоне ОГТТ с 75 г. глюкозы уровень СТГ >1 нг/мл (проводится только у пациентов, не страдающих сахарным диабетом!)

- Повышение уровня ИРФ-1 (соматомедина-С) в крови

- Повышение уровня пролактина в сыворотке крови при соматомаммотропинах

### 13.4 Инструментальные методы исследования

- Наличие аденомы гипофиза при проведении компьютерной, либо магнитно-резонансной томографии с контрастированием.

- Наличие эктопированной опухоли, секретирующей СТГ или соматолиберин

- Увеличение толщины мягких тканей стопы в области пяточной кости. Норма у мужчин до 21 мм, у женщин до 20 мм.

- Изменения на глазном дне и гемианопсия, выявляемые при оценке состояния глазного дна, области перекреста зрительных нервов, периметрии Голдмана.

### 13.5 Показания для консультации специалистов

- Окулист - оценка состояния глазного дна, полей зрения, зрительных нервов

- Консультация нейрохирурга для решения вопроса об оперативном лечении

- Консультация онколога для исключения новообразований прямой кишки

### 13.6. Дифференциальный диагноз

#### Дифференциальный диагноз акромегалии [1,2]

Заболевания	Клиническое проявления акромегалии или гигантизм	Секреция СТГ и ИРФ 1 ↑	Аденома гипофиза	Секреция других гормонов
Гипофизарная акромегалия	+	+	+	-
Внегипофизарная акромегалия	+	+	-	-
Акромегалоидизм	+ <sub>-</sub>	-	-	-
Гипотиреоз	+ <sub>-</sub>	-	-	ТТГ ↑ Т4 ↓
Пахидермопериостоз	Изменения кожи, суставов	-	-	-
Болезнь Педжета	Изменения костей	-	-	-

	суставов			
Синдром Мак-Кьюна-Олбрайта	Костно-фиброзная дисплазия, локальная дерматопатия, изменения внешности	Повышена у 20%	Аденомы редко	–

#### 14. Цели лечения:

- ликвидация (или блокирование) источника гиперсекреции СТГ
- нормализация или снижение до безопасного уровня секреции СТГ и ИФР-1
- устранение клинических симптомов заболевания
- улучшение качества жизни пациентов

#### 15. Тактика лечения

В настоящее время применяются хирургический, медикаментозный и реже - лучевой методы лечения акромегалии.

*Основные факторы, определяющие выбор метода лечения:*

- Состояние зрения
- Размеры и характер роста аденомы
- Степень функциональной активности аденомы
- Возраст больного
- Наличие тяжелых сопутствующих соматических нарушений
- Желание больного [2,3,4,5]

При больших размерах аденомы гипофиза используется комплексное многоэтапное лечение.

##### 15.1 Немедикаментозная терапия

Стол 9. Режим щадящий, противопоказан тяжелый труд и пребывание на солнце.

##### 15.2 Медикаментозная терапия

В качестве медикаментозной терапии используются два класса препаратов — аналоги соматостатина и агонисты дофамина.

***Препараты первого ряда – аналоги соматостатина длительного действия***

Ланреотид длительного действия 60 – 120 мг 1 раз в 28 дней, п/к (6,7,8)

Октреотид длительного действия 10-30 мг 1 раз в 28 дней в/м(9,10)

Аналог соматостатина короткого действия *октреотид* в дозе 100 мкг 3 раза в день п/к используется редко (для непродолжительного лечения).

*Показания к терапии аналогами соматостатина длительного действия (1,4,5,7)*

1. При неэффективности хирургического лечения
2. После хирургического лечения и (или) лучевой терапии до реализации эффекта от облучения
3. Как монотерапия при наличии противопоказаний или отказе больного от оперативного лечения
4. Для предоперационной подготовки с целью улучшения состояния больного и уменьшения размеров опухоли в течение 6 и более месяцев

Аналоги соматостатина длительного действия нормализуют СТГ и ИФР-1 у 60-70% больных [2,4,5,6]. Эффективность действия препаратов нарастает по мере увеличения срока применения.

Побочные эффекты: покраснение и болезненность в месте инъекции, повторный жидкий стул в первые 2-3 дня после введения препарата, встречаются редко и по мере увеличения срока терапии проходят. У части пациентов отмечается застой желчи и камнеобразование.

*Препараты 2 ряда - агонисты дофамина*

Агонисты дофамина показаны при относительно невысокой активности заболевания и обязательно назначаются при сопутствующей гиперсекреции пролактина [2,3,4,5].

В РК применяются агонисты дофамина:

Бромкриптин от 10 до 20 мг/сут в 2-4 приема, эффективно снижает секрецию СТГ только 10% пациентов.

Каберголин в дозе от 0,5 мг 3 раза в неделю до 0,5 мг ежедневно, нормализует секрецию СТГ только у 30% [4,5]

Консервативная терапия чаще применяется как дополнительная к хирургическому и (или) лучевому лечению. Проводится длительно, часто пожизненно.

### **15.3 Лучевая терапия**

В последние годы показания к лучевой терапии сузились, применяется только при неудовлетворительном эффекте от хирургического и медикаментозного лечения [2,3,4,5]

*Дистанционная гамма-терапия [4,5]*

Проводится облучение гипоталамо-гипофизарной области многопольно-конвергентным методом в дозе 180-200 рад (1,8-2Гр) ежедневно с двухдневным перерывом в течение 30-45 дней в суммарной дозе 4500-5000 рад (45-50Грей). За 2 месяца до радиационной терапии медикаментозное лечение отменяется. Курс облучения проводится однократно. Ремиссия заболевания происходит в 20-50 % случаев в сроки от 5 до 10 лет.

*Стереотоксическая гамматерапия* – *гамма-нож*,\* облучение одномоментное в дозе до 90 Грей.

*Протоноterapia* \*- одномоментное облучение области гипофиза потоком тяжелых протонных частиц в дозе 50-70 Грей, применяется при опухолях размером не более 1,5 см. и позволяет достичь ремиссии заболевания у 39-46 % больных в сроки от 1 до 5 лет.

Возможно повторное проведение облучения (не ранее, чем через 1 год) при наличии роста аденомы гипофиза.

Осложнения лучевой терапии: гипопитуитаризм, постлучевая энцефалопатия, неврологические нарушения, постлучевые некрозы, снижение качества жизни [2,3,4,5]

Эффект от лучевой терапии наступает через 5-10 лет у 60-70% больных [3,4]

\*Данные методы лучевой терапии недоступны в РК

#### **15.4 Хирургическое лечение** – метод первого выбора в терапии акромегалии.

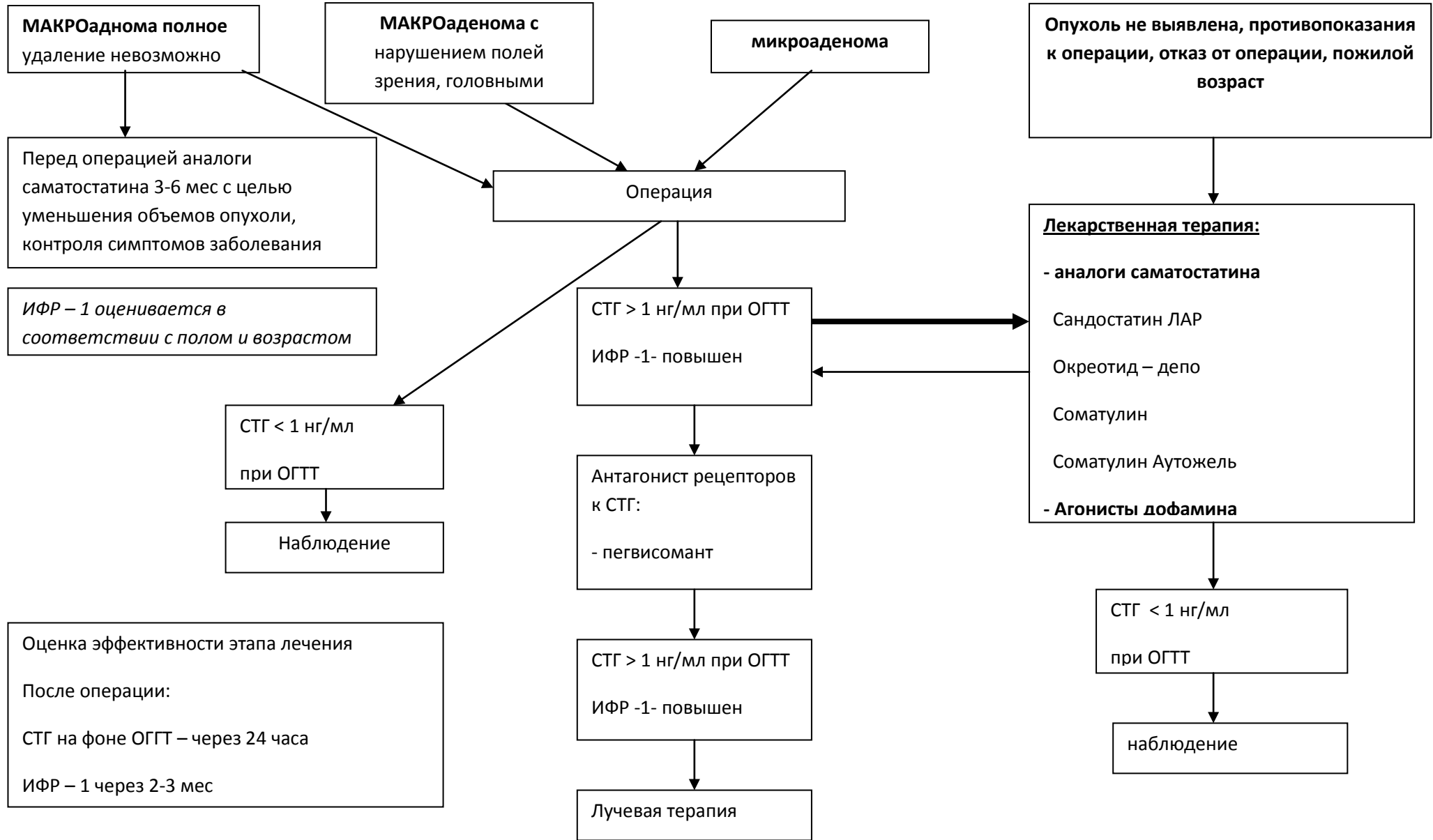
Преимущество этого метода - быстрота наступления эффекта: уже в раннем послеоперационном периоде в случае полного удаления аденомы отмечается нормализация секреции гормона роста.

В подавляющем большинстве случаев применяется трансфеноидальная аденомэктомия под контролем нейронавигации. Транскраниальный доступ применяется редко.

Выбор метода определяется размером аденомы и степенью экстракеллярного распространения. При необходимости последовательно применяются оба метода. Хирургический метод позволяет достичь ремиссии заболевания в 30-50 % случаев удаления макроаденомы, и в 70-80% - в случае удаления микроаденомы гипофиза [1,2,3].



## **АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ АКРОМЕГАЛИИ**



## 15.5 Профилактические мероприятия

Методы первичной профилактики акромегалии неизвестны.

## 15.6. Дальнейшее ведение

После оперативного лечения и лучевой терапии пациент наблюдается и при необходимости получает медикаментозную терапию у эндокринолога по месту жительства.

- Эффективность хирургического вмешательства контролируется определением ИРФ-1 или проведением ОГТТ с определением СТГ в раннем послеоперационном периоде - на 5-8 сутки и через 3, 6 и 12 месяцев.

Один раз в год проводится определение ТТГ, свТ4, кортизола, половых гормонов

- Эффективность лучевой терапии с исследованием ИРФ-1 или проведением ОГТТ с определением СТГ оценивается не ранее, чем через 6 месяцев.

- Эффективность лечения аналогами соматостатина должна контролироваться каждые 3-4 месяца (ИФР-1 или ОГТТ с определением СТГ).

- У пациентов с медикаментозной ремиссией для определения остаточной функции гипофиза через 1-2 года после начала терапии необходимо прервать лечение на 1 – 2 месяца с контролем ИФР-1. При сохранении нормального уровня ИФР-1 лечение прекращают.

Наблюдение нейрохирурга, КТ и МРТ через 6-12 месяцев. Осмотр окулиста 1 раз в год.

## КРИТЕРИИ РЕМИССИИ АКРОМЕГАЛИИ [1,2,,4,5]

### *Полная ремиссия*

- ◆ Отсутствие клинических признаков активности
- ◆ СТГ базальный < 0,4 нг/мл
- ◆ Минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ < 1 нг/мл (< 2,7 мЕд/л).
- ◆ Нормальный уровень ИРФ-1 соответственно полу и возрасту

### *Неполная ремиссия*

- ◆ Отсутствие клинических признаков активности.
- ◆ СТГ базальный > 0,4 нг/мл
- ◆ Минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ > 1 нг/мл (> 2,7 мЕд/л).
- ◆ Повышенный уровень ИРФ-1 соответственно полу и возрасту.

### *Отсутствие ремиссии*

- ◆ Имеются клинические признаки активности.
- ◆ Минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ > 1 нг/мл (> 2,7 мЕд/л).
- ◆ Повышенный уровень ИРФ-1.

## **16. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе**

- Увеличение процента больных, выявленных на ранних стадиях акромегалии
- Увеличение количества больных, достигших ремиссии и неполной ремиссии.
- Уменьшение количества больных с осложнениями после оперативного лечения

## **III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА**

### **17. Список разработчиков протокола**

1. Базарбекова Р.Б. – д.м.н, профессор, зав. каф. эндокринологии РГКП «Алматинский государственный институт усовершенствования врачей»
2. Косенко Т.Ф. – к.м.н, доцент каф. эндокринологии РГКП «Алматинский государственный институт усовершенствования врачей»
3. Досанова А.К. - к.м.н, ассистент каф. эндокринологии РГКП «Алматинский государственный институт усовершенствования врачей»

**18. Рецензенты:** д.м.н, профессор кафедры эндокринологии КазНМУ им С.Д. Асфендиярова Нурбекова А.А.

**19. Указание условий пересмотра протокола:** отклонение от протокола допустимо при наличии сопутствующей патологии, индивидуальных противопоказаний к лечению.

Данный протокол подлежит пересмотру каждые три года, либо при появлении новых доказанных данных по проведению процедуры реабилитации.

### **20. Список использованной литературы:**

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Акромегалия, М., 2009, 117.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Эндокринология национальное руководство, Под. Ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А., Москва, «ГЭОТАР – Медиа», 2012, 633 – 646..
3. Генри М. Кроненберг, Шломо Мелмед, Кеннет С., Полонски К., П. Рид Ларсен. Эндокринология по Вильямсу. Нейроэндокринология, Москва, Рид Элсивер, 2010, 277 – 311.
4. Melmed S, Colao A, Barkan A et al (2009) Guidelines for Acromegaly Management: An Update. J Clin Endocrinol Metab 94:1509–1517
5. Laurence Katznelson, John L.D. Atkinson, David M. Cook, Shereer Z. Ezzat, Amir H. Hamrahium, Karen K. Miller. Medical Guidelines for clinical practice

for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 UPDATE. *Endocrine Practice*. Vol 17 (Suppl 4), July/ august, 2011.

6. Maiza JC, Vezzosi D, Matta M, Donadille F, Loubes-Lacroix F, Cournot M, Bennet A, Caron P (2007) Долговременное (вплоть до 18 лет) воздействие на гиперсекрецию ГР/ ИФР-1 и величина новообразования при первичном приеме аналога соматостатина (SSTa) у пациентов с ГР. *Clin Endocrinol (Oxf)* 67:282–288

7. Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, Doneda P, Cortesi L, Paganì G (2006) Первичное лечение акромегалии с применением октреотида LAR: длительное (до девяти лет) перспективное исследование эффективности препарата в регуляции активности заболевания и уменьшения новообразования. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1397–1403