

## Новые возможности в лечении и ведении акромегалии

Далантаева Н.С., Пигарова Е.А.\*, Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я., Дедов И.И.

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва  
(директор – президент РАМН, академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

**Резюме.** Генетические аспекты семейных изолированных аденом гипофиза (FIPA) стремительно расширяются в течение последних нескольких лет. Обнаружено, что около 20% этих семей FIPA имеют мутации в гене *AIP*, кодирующем белок арил-углеводородного рецептора. Количество выявленных *AIP*-положительных FIPA семей растет во всем мире. *Ключевые слова:* аденомы гипофиза, *AIP*, FIPA.

### New opportunities in the treatment and management of acromegaly

Dalantaeva N.S., Pigarova E.A., Dzeranova L.K., Rozhinskaya L.Ya., Dedov I.I.

**Resume.** Genetic aspects of familial isolated pituitary adenomas (FIPA) are expanding rapidly in the last few years. Around 20% of these FIPA families have been identified to have mutations within the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (*AIP*) gene. The number of identified *AIP*-positive FIPA families is increasing all over the world. *Keywords:* pituitary adenomas, *AIP*, FIPA.

\*Автор для переписки/Correspondence author – kpigarova@gmail.com

Акромегалия является тяжелым нейроэндокринным заболеванием, которое является следствием хронической гиперпродукции ГР и инсулиноподобного ростового фактора 1 (ИРФ-1). Качество жизни пациентов, частота поражения различных органов и систем и продолжительность жизни зависят от концентраций ГР и ИРФ-1.

Основной причиной акромегалии является опухоль гипофиза, которая у большинства (до 75%) пациентов достигает значительных размеров и выходит за пределы турецкого седла. Целями лечения акромегалии являются: нормализация секреции ГР и ИРФ-1, а также контроль над размерами опухоли гипофиза (отсутствие прогрессии роста или уменьшение ее размеров). Частота ремиссии акромегалии после нейрохирургического удаления ГР-продуцирующей опухоли гипофиза не превышает, по данным различных исследований, 33–53%, поэтому около 60–67% пациентов нуждаются в дополнительной эффективной терапии. Учитывая незначительную эффективность лучевых методов лечения акромегалии, медикаментозное лечение данного заболевания стало играть более существенную роль.

Новым перспективным направлением медикаментозного лечения акромегалии является использование препаратов, вызывающих конкурентное ингибирование рецепторов периферических тканей к ГР. Известно, что рецептор соматотропина состоит из двух субъединиц, одновременная активизация которых под влиянием ГР способствует димеризации функционирующего рецептора, обеспечивая тем самым индукцию синтеза и секреции ИРФ-1.

Мы представляем вашему вниманию клинический случай пациента, длительно получающего аналоги со-

матостатина, дальнейшая тактика ведения которого ставит перед клиницистом ряд вопросов.

Пациент Д., 1977 года рождения, считает себя больным с 14 лет, когда стал отмечать быстрое увеличение роста (в год прирост составлял 5 + 6 + 8 + 10 см), в настоящее время рост пациента составляет 202 см. В 15 лет появились периодические головные боли, которые затем стали более интенсивными и приобрели постоянный характер. Принимал анальгетики в больших дозировках, без стойкого эффекта. В 16 лет проведена лазерокоагуляция по поводу отслойки сетчатки. Продолжали беспокоить головные боли, появились головокружения, периодически понижалось АД.

В 17-летнем возрасте обратился в НИИ нейрохирургии им. Бурденко в связи с постоянными интенсивными головными болями, которые не купировались приемом анальгетиков, эпизодами потери сознания. При обследовании на КТ головного мозга была выявлена эндопараселлярная аденома гипофиза и проведена гамма-терапия на гипофизарную область в суммарной дозе 52 Гр. В послелучевом периоде была назначена заместительная терапия гипотиреоза и надпочечниковой недостаточности: тиреотомом и кортизол ацетатом. Год спустя головные боли усилились, вновь обратился в НИИ нейрохирургии им. Бурденко, где определен базальный уровень СТГ, который составил более 50 нг/мл, тогда же было выявлено узловое образование в щитовидной железе (1,4 x 1,2 см). В 19-летнем возрасте пациенту была проведена трансназальная аденомэктомия, после чего стал наблюдаться в ФГБУ Эндокринологический научный центр (ЭНЦ). В 1996 г. в ФГБУ ЭНЦ при обследовании выявлено увеличение узла щитовидной железы (до 2,5 x 1,6 см), выполнена

субтотальная резекция левой доли щитовидной железы по поводу узлового зоба. Проводилась коррекция заместительной терапии. В Ритм СТГ составил: 8.00 – 83,1, 16.00 – 43,9, 23.00 – 56,1 нг/мл. Уровни ТТГ, ЛГ, ФСГ, пролактина и тестостерона находились в пределах референсных значений. С целью антипролиферативного эффекта назначен норпролак в дозе до 300 мг/сут. На фоне приема норпролака уровень СТГ снизился до 8–13 нг/мл. Рост больного продолжал увеличиваться, уровень СТГ на фоне приема 300 мг Норпролака составлял до 70 нг/мл. В 1997 г. назначено лечение Сандостатином 0,1 мг подкожно 2 раза в день, на фоне чего отметил уменьшение головных болей. Через 2 месяца лечение Сандостатином было прекращено из-за дороговизны препарата. В 1998 г. лечение Сандостатином проводилось курсами, уровни СТГ составляли 19,9–30,6 нг/мл. В 1999 г. к терапии добавлен каберголин.

Присоединение к терапии Сандостатином ЛАР длительно действующих агонистов дофамина (каберголина) в ряде случаев способствует более выраженному клиническому эффекту. При сочетанном действии этих препаратов эффективность лечения (достижение безопасного уровня ГР и нормализация уровня ИРФ-1) увеличивается до 75%.

На этом фоне СТГ в пределах 10,0–19,9 нг/мл. В последующем проводилось лечение различными дозировками Сандостатина ЛАР и каберголина. В 2004 г. на МРТ головного мозга выявлена дополнительная ткань в обоих кавернозных синусах. Таким образом, за все время динамического наблюдения, несмотря на проводимую терапию, снижения гормональной активности зафиксировано не было (табл. 1), но у пациента на фоне комбинированного лечения отмечалась клиническая ремиссия: уменьшились слабость, потливость, повысилась работоспособность.

При очередной госпитализации в ФГБУ ЭНЦ выявлена отрицательная динамика в гормональном анализе (см. табл. 1), на МРТ головного мозга – дополнительная ткань в кавернозных синусах, послеоперационные, постлучевые изменения сельлярной области, кавернозных синусов. По сравнению с предыдущим исследованием – без существенной динамики размеров.

В настоящее время у пациента с активной акромегалией не выявлено сердечно-сосудистых заболеваний. В то же время персистирует гиперхолестеринемия, уровень холестерина 6,6 ммоль/л (3,3–5,2).

Таблица 1

Уровни СТГ и ИРФ-1 пациента при динамическом наблюдении			
Возраст, лет	Лечение	СТГ, нг/мл	ИРФ-1, нг/мл
16	Лучевая терапия	более 50	
19	Трансназальная аденомэктомия	192,2	
19	Квинаголид	8–13	
21	Квинаголид + 20 мг Сандостатин-ЛАР	19,9–30,6	
22	20 мг Сандостатин-ЛАР + каберголин 1 мг в неделю	10,0–19,9	
25	20 мг Сандостатин-ЛАР + каберголин 1 мг в неделю	37,2	518
28	30 мг Сандостатин-ЛАР + каберголин 1 мг в неделю	37,8	497,7
30	30 мг Сандостатин-ЛАР + каберголин 1,5 мг/неделю	56,7	695,9

Основным же вопросом перед клиницистом является дальнейшая тактика ведения пациента. Повторная лучевая терапия или использование новых медикаментозных средств?

На современном этапе лучевой метод лечения заключается в использовании стереотаксических методов радиохирургии – протонного облучения гипофиза и гамма-ножа, воздействие которых носит более локальный и менее безопасный для окружающих тканей характер. Однако при проведении лучевой терапии снижение концентраций ГР и ИРФ-1 до безопасного уровня наблюдается только спустя 5–10 и более лет. Это, по сути, обрекает пациента на длительный период декомпенсации, что негативно влияет на продолжительность жизни. Поэтому с учетом отсроченного эффекта от проведенного облучения и высокого риска развития осложнений (гипопитуитаризм, неврологические нарушения, лучевые некрозы, постлучевая энцефалопатия), снижающих качество жизни и выживаемость, показания к лучевому лечению в настоящее время значительно сужены. Этот метод используется либо при неэффективности, либо при отказе больного от оперативного и/или медикаментозного лечения [1, 2].

Данный пациент является кандидатом для получения терапии антагонистами рецепторов гормона роста.

Пегвисомант, являющийся антагонистом рецепторов гормона роста, блокирует биологическое действие СТГ, что проявляется снижением и нормализацией содержания ИРФ-1 в сыворотке крови больных акромегалией в 97% случаев, тогда как уровень гормона роста в сыворотке крови больных остается неизменным [3, 4]. Блокада рецепторов СТГ сопровождается не только нормализацией ИРФ-1, но и изменением содержания липопротеинов, кортизола, лептина, биохимических маркеров костной ткани, что является свидетельством эффективности пегвисоманта в отношении нормализации биохимических показателей, которые исходно были нарушены у больных акромегалией под влиянием избыточной секреции СТГ [5]. Таким образом, лечение пегвисомантом нормализовало бы уровень ИРФ-1 и биохимические показатели.

В настоящее время все чаще приходит осознание того, что многие болезни имеют в своей основе молекулярно-генетические причины. Генетические мутации могут возникать в одной единственной клетке и приводить к ее моноклональной пролиферации и формированию опухоли. С другой стороны, тот же генетический дефект может возникать при гаметогенезе и на ранних этапах эмбриогенеза, и в этом случае его будет содержать большинство или каждая клетка организма, приводя к разнообразным патологическим проявлениям на тканевом и органном уровнях [6].

Этиология опухолей гипофиза является тем вопросом, который вызывает постоянный интерес среди эндокринологов в разные эпохи. В последнее время все больше внимания уделяется именно семейным формам аденом гипофиза, поскольку последние исследования показывают, что их распространенность может быть недооценена. Этот интерес также проистекает из-за различия клинических симптомов и раннего вре-

мени манифестации, более агрессивного роста опухоли и нередко резистентности к лечению при наследственных формах аденом гипофиза [7].

Таким образом, у данного пациента молодого возраста с агрессивным поведением опухоли продолжился дальнейший диагностический поиск. При подробном анализе генеалогического дерева представился интригующим возможным поиск на мутации в гене *AIP*, так как в данной семье имеются два родственника с аденомами гипофиза.

Данный пациент был проинформирован об участии в генетическом исследовании, взята кровь и экстрагирована ДНК. Молекулярными методами была обнаружена точечная нонсенс-мутация (с.783C>G, р.Y261X) в 5 экзоне гена *AIP*. Ближайшие родственники по материнской и отцовской линии также приняли участие в исследовании. Установлено, что носителями мутации являются сестра пациента, у которой в 18-летнем возрасте была выявлена микропролактинома, по поводу чего пациентка принимала лечение агонистами дофамина, отец и тетя по отцовской линии, у которых клинических признаков заболеваний гипоталамо-гипофизарной области не обнаружено. Генеалогическое дерево представлено на рисунке 1.

Семейные формы опухолей гипофиза составляют около 3% от всех случаев этого заболевания. Аденомы гипофиза в семейном формате встречаются при нескольких эндокринных неоплазиях: *MЭН-1* и Карни-комплекс, которые возникают в результате мутаций в генах *MEN1* и *PRKARIA* соответственно. В литературе подробно описаны изолированные семейные соматотропиномы (IFS) – очень редкое семейное заболевание с аутосомно-доминантным наследованием. В настоящее время описано около 40 таких пациентов, четверть из которых являются акрогигантами. Альбертом Беккерсом был введен термин «семейные изолированные аденомы гипофиза (FIPA)» для когорты пациентов, в семьях которых могут встречаться как опухоли только одного вида гормональной секреции (гомогенный фенотип), так и сочетание различных видов секреции гормонов (гетерогенный фенотип) [9].

К началу XXI века было описано около 90 FIPA-семей с преобладанием СТГ- и ПРЛ- и с меньшей частотой АКТГ-секретирующих аденом. На сегодняшний день описано более 120 семей, где практически в каждой есть пациенты с пролактиномами и соматотропиномами. Пациенты из семей FIPA значительно моложе в дебюте заболевания и при диагностике имеют значительно больший объем аденомы гипофиза, чем при спорадических случаях. В семьях с несколькими заболеваниями, у детей/внуков манифестация заболевания происходит раньше (20 лет), чем у их родителей/дедушек и бабушек [9, 10].

Важный шаг в исследовании патогенеза семей FIPA был сделан, когда учеными был предложен кандидат локуса на 11 хромосоме, и в 2006 г. финскими исследователями во главе с Веримайя был обнару-

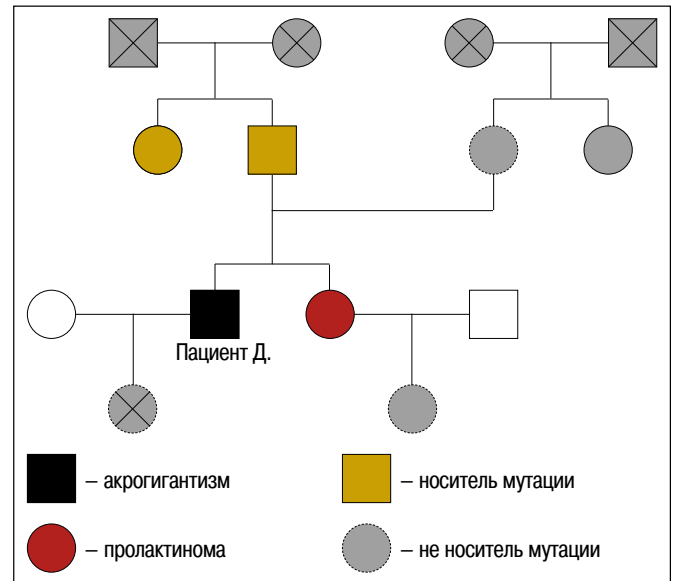


Рис. 1. Генеалогическое дерево пациента.

жен ген, мутации которого были найдены в 15–20% семей FIPA. *AIP* – супрессорный ген. Его белок, состоящий из 330 аминокислот, является молекулярным ко-шаперонным белком, участвующим в функциональном созревании арилуглеводородного рецептора, единственного известного за связывание токсина окружающей среды – диоксина.

Помимо диоксина, *AIP* может связываться с различными партнерами, такими как фосфодиэстеразы, белки теплового шока, ядерные рецепторы, но до сих пор точный механизм патогенеза не обнаружен. *AIP* экспрессируется во многих органах и тканях. В настоящее время описано более 50 мутаций *AIP* [9–12].

Наследование при мутациях *AIP* является неполным, от 15–30% пенетрантности с разбросом от 10 до 90%.

В целом 15% семей FIPA имеют мутации в гене *AIP*; *AIP*-мутации присутствуют только в половине семей IFS. В семьях с мутациями *AIP* аденомы гипофиза встречаются в более 50% случаев. Таким образом, *AIP* – единственный пока известный в настоящее время ген в семьях с FIPA [6].

Приняла участие в генетическом исследовании и дочь пациента. По результатам не было обнаружено изменений в последовательности гена *AIP*. В 5-летнем возрасте девочку стали беспокоить сильные головные боли. При обследовании была выявлена глиобластома, проведено хирургическое лечение. На основании результатов гистологии и данных за положительную экспрессию в опухоли маркеров пролиферации была назначена химиотерапия. Учитывая прогрессирующий характер заболевания, наступил летальный исход. Таким образом, зародышевая *AIP*-мутация была обнаружена в FIPA-семье с гетерогенным фенотипом. Развитие злокачественной глиобластомы у дочери пациента поднимает большой пласт вопросов о других генетических факторах, влияющих на пенетрантность и поведение опухолей.

1. Ayuk J, Clayton RN, Holder G, et al. Growth Hormone and Pituitary Radiotherapy, But Not Serum Insulin-like Growth Factor-I Concentrations, Predict Excess Mortality in Patients with Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(4):1613–17.
2. Herman-Bonert VS, Zib K, Scarlett JA, et al. Growth hormone receptor antagonist therapy in acromegalic patients resistant to somatostatin analogs. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2958–61.
3. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med.* 2000;342:1171–1177.
4. Jenkins P, Bates P, Carson MN, et al. Conventional Pituitary Irradiation Is Effective in Lowering Serum Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I in Patients with Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1239–45.
5. Parkinson C, Kassem M, Heickendorff L, et al. Pegvisomant-induced serum insulin-like growth factor-1 normalization in patients with acromegaly returns elevated markers of bone turnover to normal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5650–5665.
6. Camacho PM, Hossein G. *Evidence-Based Endocrinology.* 2<sup>nd</sup> edition. P 275–293.
7. Korbonits M, Stiles CE. Chapter 11a1. Familial Isolated Pituitary Adenoma. Endotext.org.
8. Beckers A, Daly AF. The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas. *European Journal of Endocrinology.* 2007;157:371–382.
9. Chahal HS, Chapple JP, Frohman LA, Grossman AB, Korbonits M. Clinical, genetic and molecular characterization of patients with familial isolated pituitary adenomas (FIPA). *Trends in Endocrinology and Metabolism.* 2010;21:419–427.
10. Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, Heliövaara E, Jaffrain-Rea ML, et al. Clinical Characteristics and Therapeutic Responses in Patients with Germ-Line AIP Mutations and Pituitary Adenomas: An International Collaborative Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2010;95:E373–E383.
11. Igreja S, Chahal HS, King P, Bolger GB, Srirangalingam U, et al. Characterization of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutations in familial isolated pituitary adenoma families. *Human Mutation.* 2010;31:950–960.
12. Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, Vahteristo P, Kokko A, et al. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science.* 2006;312:1228–1230.

Далантаева Н.С.	аспирант отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития России E-mail: nsdalantaeva@gmail.com
Пигарова Е.А.	к.м.н., ст.н.с. отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития России E-mail: kpigarova@gmail.com
Дзеранова Л.К.	д.м.н., гл.н.с. отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития России E-mail: metabol@endocrincentr.ru
Рожинская Л.Я.	проф., д.м.н., зав. отделением нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития России
Дедов И.И.	директор ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития, ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития E-mail: dedov@endocrincentr.ru