

## АКРОМЕГАЛІЯ: АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ В УКРАЇНІ

### ACROMEGALY: CURRENT PROBLEMS IN UKRAINE

**Тетяна Градик (Tetiana Hradyk)**, асистент кафедри внутрішньої медицини 2, Львівський медичний інститут, Львів, Україна

**Аліна Циснецька (Alina Tsysnetska)**, кандидат медичних наук, доцент, Львівський медичний інститут, Львів, Україна

**Abstract.** In Ukraine, primary diagnosis of orphan diseases is extremely low. In general, this is explained by the insufficient awareness of primary care doctors, the difficulties of diagnosing acromegaly (AM). The majority of patients seek help at the stage of development of a bright clinical picture of AM. That is why family doctors and doctors of other specialties (therapists, dentists, endocrinologists, neurosurgeons, orthopedists, cardiologists) need to be highly informed in order to suspect and diagnose the disease in time.

**Keywords:** acromegaly, pituitary gland, somatotropin, type 2 diabetes mellitus.

**Вступ.** Сучасний розвиток сфери охорони здоров'я відмічає появу пацієнтів із рідкісними захворюваннями, що потребує щодо підвищення рівня поінформованості про проблему не лише серед всіх верств населення, але й серед науковців, лікарів, фармацевтів та керівників органів державної влади і самоврядування. Встановлено, що акромегалія – тяжке нейроендокринне захворювання, зумовлене надмірною продукцією соматотропного гормону (СТГ) та інсуліноподібного фактору росту-1 (ІФР-1) в осіб із завершеним фізіологічним ростом, характеризується патологічним диспропорційним періостальним ростом кісток, хрящів, м'яких тканин, внутрішніх органів і порушеннями функціонального стану серцево-судинної і дихальної систем, периферичних ендокринних залоз та обміну речовин [1-3]. Так, у 86–90 % випадків причиною гіперпродукції СТГ є СТГ-секретуючі аденоми гіпофіза, серед яких виділяють ізольовану соматотропіному і змішану аденому гіпофіза – соматоматотропіному [4]. Крім того, СТГ-секретуючі аденоми становлять близько третини всіх гормонально-активних аденом гіпофіза [5, 6], клінічними проявами яких є синдром акромегалії, трапляються відносно нечасто і належать до класу орфанних захворювань (ОЗ) [7-9]. Слід відмітити, що ОЗ це рідкісні вроджені або набуті захворювання, які характеризуються тяжким, хронічним, прогресуючим перебігом, супроводжуються формуванням дегенеративних змін в організмі, зниженням якості та скороченням тривалості життя хворих.

Отриманні данні свідчать про те, що поширеність АМ у світі становить 36-90 осіб на 1 млн населення, а захворюваність – 1,9-4,0 осіб на 1 млн населення [10,11]. Епідеміологічна ситуація суттєво відрізняється в різних країнах, що можна пояснити, з одного боку, різним рівнем соціально-економічного розвитку, організації надання медико-фармацевтичної допомоги й ефективності диспансерного спостереження, з іншого – відмінностями щодо забезпеченості кваліфікованими спеціалістами й доступності до медико-фармацевтичної допомоги [12-18].

**Мета.** Проаналізувати актуальні проблеми акромегалії в Україні, звернути увагу фахівців МОЗ України, керівників закладів охорони здоров'я та

органів державної влади і самоврядування на необхідність вчасної діагностики для попередження розвитку ускладнень, що призводять до втрати працездатності, інвалідизації та летальних випадків серед пацієнтів.

**Матеріал та методи.** Для досягнення поставленої мети проведено пошук та вивчені доступні наукові літературні джерела з акцентом на останні 5 років про стан захворюваності на акромегалію в Україні та світі, труднощі у ранньому виявленні хвороби, попередження розвитку ускладнень.

Застосовано методи: бібліографічний, семантичний, статистичний, описового моделювання та системного підходу.

Дослідження є фрагментом науково-дослідницької роботи ТзОВ «Львівський медичний інститут» за темою «Удосконалення системи обігу ліків під час фармакотерапії на засадах доказової і судової фармації, організації, технології, біофармації та фармацевтичного права» (номер державної реєстрації 0120U105348 термін виконання 2021 - 2026).

**Результати та їх обговорення.** На сьогодні існують міжнародні рекомендації щодо діагностики та ведення хворих на акромегалію [19, 20]. Однак відсутність доступної, ефективною і своєчасної медико-фармацевтичної допомоги (лабораторних та інструментальних обстежень, життєво необхідних лікарських засобів (ЛЗ)) може бути причиною «невідповідності» реальної сучасної та життєвої практики щодо клінічним рекомендаціям [21, 22].

Опубліковано оновлені рекомендації щодо ведення співіснуючих з акромегалією захворювань згідно 12 консенсусної конференції з акромегалії (Лос-Анджелес, Каліфорнія) [23].

1. Кардіоміопатія і аритмії при акромегалії. Аритмії спостерігаються при акромегалії відносно рідко і, ймовірно, пов'язані зі структурним захворюванням серця, особливо з кардіоміопатією. У пацієнтів може спостерігатися подовження інтервалу QT, і це слід враховувати у разі вибору лікування АМ. Ретроспективні дані про застосування октреотиду і ланреотиду у пацієнтів з акромегалією не вказують на ризик появи схожих побічних ефектів. Звичайно, слід також оцінити ризик, пов'язаний з прийомом інших препаратів, які подовжують інтервал QT. Хоча гіпертрофія лівого шлуночка в даний час виявляється рідше, ніж у попередніх дослідженнях (можливо, через діагностування акромегалії на більш ранній стадії), рекомендація щодо проведення ехокардіографії у кожного пацієнта з акромегалією залишається актуальною.

2. Цукровий діабет, який супроводжує акромегалію. У пацієнтів із акромегалією і супутнім цукровим діабетом 2-го типу метформін слід розглядати як лікарський засіб першої лінії, а як лікарські засоби другої лінії – агоністи глюкагоноподібного пептиду 1 типу (ГПП-1) та інгібітори дипептидилпептидази 4 (ДПП-4). Октреотид і ланреотид не впливають на глікемічний контроль, тоді як пасіреотид не рекомендується особам із декомпенсованим цукровим діабетом 2-го типу через підвищений ризик гіперглікемії. Пегвісомант – це ЛЗ, що покращує метаболізм глюкози у пацієнтів з акромегалією, і його застосування слід розглядати у хворих, в яких важко досягти задовільний глікемічний контроль і у яких не було отримано

задовільну відповідь на терапію першої лінії або ж ця відповідь була недостатньою.

3. Визначення загального тестостерону у чоловіків з акромегалією. Щоб оцінити функцію гонад при діагностиці гіпогонадізму в чоловіків з активною акромегалією, необхідно визначити концентрацію вільного тестостерону в сироватці крові або розрахувати індекс вільного тестостерону, оскільки надмірна секреція гормону росту може призвести до зниження концентрації глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), і, отже, концентрації загального тестостерону.

4. Фактори серцево-судинного ризику, які супроводжують лікування вторинної гіпофізарної недостатності при акромегалії. Недостатня замісна фармакотерапія гіпопітуїтаризму, особливо центрального гіпотиреозу, або надмірне заміщення глюкокортикостероїдів (ГК) при гіпокортицизмі пов'язані з дисліпідемією і підвищеним ризиком серцево-судинних та супутніх захворювань у хворих на акромегалію.



5. Синдром обструктивного апное сну при акромегалії. У кожного пацієнта з акромегалією слід провести скринінг наявності синдрому обструктивного апное сну (СОАС), включаючи: анамнез, бесіда з партнером і опитувальник СОАС, а при підозрі на СОАС слід провести полісомнографію ще до хірургічного лікування акромегалії. Це дослідження слід повторити після операції, оскільки після неї СОАС може не тільки зберегтися, а й посилитися.

6. Остеопороз при акромегалії. Хворі на акромегалію мають значно підвищений ризик переломів хребців. Оскільки виникнення такого перелому є сильним предиктором наступних переломів, частоту яких можна знизити за рахунок оптимізації біохімічного контролю та корекції інших факторів ризику (наприклад гіпогонадізму), пропонується, щоб кожен пацієнт на момент діагностування акромегалії пройшов морфометричне дослідження хребта. У цій групі мінеральна щільність кісток є недостовірним параметром для оцінки якості кістки, оскільки за результатами денситометричного дослідження вона може бути в межах норми, незважаючи на переломи хребців.

7. Профілактика новоутворень у хворих на акромегалію. Експерти не вважають необхідним проведення рутинного скринінгу на рак щитоподібної залози у хворих на акромегалію. Однак вказується, що пацієнтам, у яких під час пальпації щитоподібної залози виявлено вузли, та у яких є інші фактори ризику слід проводити ультразвукове дослідження щитоподібної залози [23, 24].

Усі клінічні прояви, асоційовані з підвищеною секрецією СТГ, складні для раннього діагностування. Основні ефекти надмірної продукції СТГ: збільшення маси тіла за рахунок м'язової тканини, зменшення жирової тканини, збільшення розмірів органів, лінійний ріст кісток – гігантизм (у дітей), деформація й розширення, потовщення кісток (у дорослих), зростання хрящової тканини, що викликає біль у суглобах; зниження толерантності до глюкози, розвиток ЦД 2-го типу.

Ознаки АМ включають наступні ураження:

-  кістково-м'язової системи: укрупнення рис обличчя й розмірів кінцівок;
-  поглиблення носо-губної складки;

- ✚ виступ нижньої щелепи;
- ✚ порушення прикусу;
- ✚ поява щілини між зубами;
- ✚ викривлення хребта;
- ✚ бочкоподібна – збільшена в передньо-задньому розмірі грудна клітка;
- ✚ розширені міжреберні проміжки;
- ✚ остеоартроз;
- ✚ міопатія;
- ✚ розбухання м'яких тканин;
- ✚ нейропатія – оніміння пальців рук та ніг;
- ✚ синдром зап'ястного каналу;
- ✚ серцево-судинної системи - збільшення маси міокарда – формування акромегалічної кардіоміопатії;
- ✚ артеріальна гіпертензія;
- ✚ розвиток серцевої недостатності;
- ✚ підвищення периферичного опору кровотоку;
- ✚ затримка натрію в організмі);
- ✚ дихальної (обструктивні нічні апное);
- ✚ ендокринної систем (збільшення щитовидної залози, гірсутизм, порушення вуглеводного обміну: 50% ЦД резистентний до цукрознижувальних ЛЗ та інсуліну, частота виникнення не залежить від тривалості захворювання, спадкової схильності, особливостей HLA-феномену, зміни в центральній регуляції секреції інсуліну і глюкагону в поєднанні з порушеннями транспорту глюкози на рівні рецепторів, порушення створення метаболічно-активних форм інсуліну) та інші.

Саме ці зміни та скарги хворих дуже важливі та допомагають запідозрити гіпофізарні порушення і поставити діагноз АМ.

Зазначимо, що ІФР-1 – сильний анаболічний фактор, який проявляється в стимуляції канцерогенезу і росту доброякісної та злоякісної пухлин, які й виявляють лікарі. При даній нозології найчастіше знаходять рак ШЦЗ та пухлини товстої кишки.

Діагностичний пошук за підозри на АМ передбачає виконання низки досліджень, спрямованих на виявлення підвищеної секреції СТГ, визначення концентрації пролактину, порушень вуглеводного і жирового обміну, на топічну діагностику джерела гіперпродукції СТГ.

Гормональні тести слід розпочинати з показника ІФР-1.

Індивідуальне активне лікування з моменту діагностики зазвичай приводить до тривалого позитивного результату.

Хірургічне втручання є єдиним можливим лікуванням, однак навіть за наявності сучасних методик пацієнти часто отримують тривале лікування життєво необхідними ЛЗ.

Сьогодні мультимодальне лікування здатне сприяти ремісії в кожного пацієнта, але, як показують великі міжнародні реєстри, майже третина всіх пацієнтів залишається недолікованою. Недостатній відсоток медикаментозної фармакотерапії та переважання серед ЛЗ агоністів дофаміну пов'язані з вкрай

обмеженим доступом пацієнтів до дорогого патогенетичного лікування. На жаль, 100% забезпечення життєво необхідними ЛЗ хворих на акромегалію на державному рівні відсутнє [25]

Разом з тим, починаючи із 2020 р. та до цього часу проводиться збір даних для створення Всеукраїнського національного реєстру хворих на акромегалію. Станом на 01.02.2022 р. в реєстрі є дані про 452 пацієнтів з акромегалією, хоча розрахункова кількість хворих на акромегалію для України згідно з ймовірною популяційною поширеністю повинна становити 1158-5661 пацієнтів. Співвідношення жінок і чоловіків становило 3,1:1. Середній вік встановлення діагнозу становить 43 роки.

Основними симптомами акромегалії були акромегалоїдні риси обличчя, артралгії, головний біль, втома, гіпергідроз, артеріальна гіпертензія, м'язова слабкість, порушення менструального циклу, синдром нічного апное, зниження гостроти зору, депресія, біль у кістках, запаморочення, ожиріння, зниження лібідо, набряки, галакторея в жінок і безпліддя.

Так, у 92,9% пацієнтів мали ускладнення, зокрема патологію щитоподібної залози, артеріальну гіпертензію, акромегалічну артропатію, репродуктивні порушення, нічні апное, цукровий діабет, карпальний тунельний синдром і поліпи кишок.

Серед порушень вуглеводного обміну найчастіше діагностували цукровий діабет, рідше – порушення глікемії натще та порушення толерантності до глюкози.

Таким чином, реєстр пацієнтів з акромегалією та гіпофізарним гігантизмом є першим в Україні, а його дані постійно та динамічно оновлюються МОЗ України. При стабільному обстеженні громадян в закладах охорони здоров'я очікується постійне збільшення кількості пацієнтів і зміну частоти виявленої коморбідної патології та ускладнень, а також показників щодо їх лікування. Значний вплив на якість медичної та фармацевтичної допомоги при акромегалії має доступність пацієнтів до різних ресурсів, потрібних для діагностики та лікування цієї нозології (лабораторних, інструментальних і терапевтичних), а також характеристика та поточний стан сфери охорони здоров'я та фармацевтичної галузі, взагалі, та рівень забезпечення в закладах охорони здоров'я всіх рівнів за рахунок органів місцевої влади та самоврядування, зокрема.

Аналіз даних, що наведено у Всеукраїнському національному Реєстрі хворих на акромегалію [26] дозволяє констатувати про вкрай низький відсоток досягнення клініко-лабораторної ремісії у хворих на акромегалію та, відповідно, прогнозувати суттєву тенденцію до подальшого розвитку коморбідних станів і підвищення показників летальних випадків серед громадян.

### **Висновки.**

1. Оскільки виникнення й тяжкість асоційованих з АМ ускладнень безпосередньо пов'язані з тривалістю надмірної активації СТГ, рання діагностика захворювання є вкрай важливою. Зважаючи на поступовий розвиток хвороби, різноманітні клінічні прояви, варто пам'ятати лікареві про

необхідність всебічного обстеження пацієнта для правильного встановлення діагнозу.

2. При акромегалії страждають всі органи і системи у хворого, летальні випадки серед пацієнтів у 2-4 рази вищі, ніж серед загальної популяції громадян, насамперед, через серцево-судинні захворювання та інші супутні захворювання, тобто без лікування, належної фармакотерапії і своєчасного доступу до життєво необхідних ЛЗ близько половини пацієнтів помирає у віці до 50 років. Вчасне встановлення діагнозу АМ допоможе запобігти розвитку ускладнень – інсулінорезистентного ЦД, застійної серцевої недостатності та порушень ритму серця, вторинної артеріальної гіпертензії, багатовузлового зоба, аутоімунного тиреоїдиту, малігнізації (пухлини товстого кишечника, рак ШЗ) та інші.

**Конфлікт інтересів.** Автори підтверджують, що схвалили цю роботу для публікації. Автори засвідчують, що дослідження проводилися за відсутності будь-яких комерційних чи фінансових відносин, які можна було б витлумачити як потенційний конфлікт інтересів.

### Література.

1. Melmed S., Bronstein M.D., Chanson P.A. et al. Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol* 2018. 14(9). P. 552-561. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0058-5>.
2. Horvath E., Kovacs K. Pathology of acromegaly. *Neuroendo-crinology*. 2006. No. 83(3-4). P. 161-165. DOI: <https://doi.org/10.1159/000095524>
3. Kannan S., Kennedy L. Diagnosis of acromegaly: state of the art. *Expert. Opin. Med. Diagn.* 2013 Sep. No. 7(5). P. 443-53. DOI: <https://10.1517/17530059.2013.820181>.
4. Daly A.F., Tichomirowa M.A., Beckers A. The epidemiology and genetics of pituitary adenomas. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009 Oct. No. 23(5). P. 543-54. DOI: <https://10.1016/j.beem.2009.05.008>.
5. Nilsson B., Gustavasson-Kadaka E., Bengtsson B.A., Jonsson B. Pituitary adenomas in Sweden between 1958 and 1991: incidence, survival, and mortality. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000 Apr. No. 85(4). P. 1420-5.
6. Daly A.F., Burlacu M.C., Livadariu E., Beckers A. The epidemiology and management of pituitary incidentalomas. *Horm Res.* 2007. 68. Suppl 5. P. 195-8. DOI: <https://10.1159/000110624>.
7. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary.* 2017 Feb;20(1):4-9. DOI: <https://10.1007/s11102-016-0754-x>.
8. Maione L, Chanson P. National acromegaly registries. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019 Apr. No. 33(2). 101264. DOI: <https://10.1016/j.beem.2019.02.001>.
9. Khyzhnyak O., Mykytyuk M., Guk M., Nikolaiev R., Gogitidze T. Clinical and hormonal features of acromegaly in patients from a Ukrainian neuroendocrinology centre. *Probl. Endocr. Pathol.* 2019. No. 68. P. 119-130. DOI: <https://10.21856/j-PEP.2019.2.17>.

10. Mercieca C., Gruppetta M., Vassallo J. Epidemiology, treatment trends and outcomes of acromegaly. *Eur. J. Intern. Med.* 2012 Dec. No. 23(8). P. 206-7. DOI: <https://10.1016/j.ejim.2012.07.010>.
11. Lavrentaki A., Paluzzi A., Wass J.A. et al. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary.* 2017 Feb. No. 20(1). P. 4-9. DOI: <https://10.1007/s11102-016-0754-x>.
12. Bernabeu I., Aller J., Álvarez-Escolá C. et al. Criteria for diagnosis and postoperative control of acromegaly, and screening and management of its comorbidities: Expert consensus. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018. No. 65(5). P. 297-305. DOI: <https://10.1016/j.endinu.2018.01.008>.
13. Petrossians P., Tichomirowa M.A., Stevenaert A. et al. The Liege Acromegaly Survey (LAS): a new software tool for the study of acromegaly. *Ann. Endocrinol. (Paris).* 2012. No. 73(3). P. 190-201. DOI: <https://10.1016/j.ando.2012.05.001>.
14. Bolanowski M., Zatonska K., Kaluzny M., et al. A follow-up of 130 patients with acromegaly in a single centre. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2006. No. 27(6). P. 828-832.
15. Fernandez A., Karavitaki N., Wass J.A. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Mar. No. 72(3). P. 377-82. DOI: <https://10.1111/j.1365-2265.2009.03667>.
16. Molitvoslovova N., Przhivalkovskaya E., Rozhinskaya L., Melnichenko G. Russian register of patients with hypothalamo-hypophyseal disorders: update to May 2010. In: Abstract book of 14th Con-gress of ENEA. Liege. 2010. No. 58. P. 119.
17. Sesmilo G., Webb S.M. Twelve years of the Spanish acro-megaly registry: a historical view of acromegaly management in Spain. *Endocrinol. Nutr.* 2010 Feb. No. 57(2). P. 39-42. DOI: <https://10.1016/j.en-donu.2010.01.003>.
18. Vandeva S, Andreeva M, Orbetsova M, et al. Acromegaly in Bulgaria – Epidemiological characteristics of acromegaly in the Bulgarian population. *Endocrinologia Jrnl.* 2010. (3). P. 142-150.
19. Katznelson L., Laws E.R., Melmed S., Molitch M.E., Murad M.H. et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2014 Nov. No. 99(11). P. 3933-51. DOI: <https://10.1210/jc.2014-2700>.
20. Melmed S., Bronstein M.D., Chanson P., Klibanski A., Casanueva F.F. et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018 Sep. No. 14(9). P. 552-61. DOI: <https://10.1038/s41574-018-0058-5>.
21. Тронько М.Д., Кваченюк А.М., Луценко Л.А., Супрун І.С., Охрімчук О.О. Орфанні захворювання в онкоендокринології (огляд літератури й власні дані). *Практична онкологія.* 2020. № 3(2). С. 5-17. DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.3.2.2020.215659>.
22. Bolanowski M., Adnan Z., Doknic M., Guk M., Hána V., Plovayskaya I. et al. Acromegaly: Clinical Care in Central and Eastern Europe, Israel, and Kazakhstan. *Front Endocrinol (Lausanne).* 22.02.2022. 13:816426. DOI: <https://10.3389/fendo.2022.816426>.
23. Giustina A., Barkan A., Beckers A. і співавт.: A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly comorbidities: an update. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2019; 10. DOI: 10.1210/clinem/dgz096.

24. Lewiński A. Endokrynologia – postępy 2019/2020. Med. Prakt. 2020. No. 6. P. 78–89.
25. Тронько М.Д, Кваченюк А.М, Луценко Л.А, Супрун І.С., Охрімчук О.О. Орфанні захворювання в ендокринології. *Ендокринологія*. 14.12.2020. № 25(4). С.327-42. DOI: <https://10.31793/1680-1466.2020.25-4.327>.
26. Тронько М.Д, Караченцев Ю.І., Кваченюк А.М., Хижняк О.О., Гук М.О., Возняк О.М., Луценко Л.А. Проблема акромегалії в Україні. Створення Всеукраїнського національного Реєстру хворих на акромегалію та аналіз попередніх даних. *Ендокринологія*. 2022. № 27(2). С. 96-105. DOI: <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2022.27-2.96>.