Приложение к Приказу

 Министерства здравоохранения

 Приднестровской Молдавской Республики

 от «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2023 года №\_\_\_\_\_

**Клинические рекомендации**

**«Диагностика и лечение акромегалии у взрослых»**

**Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ 10):** E22.0

**Возрастная категория:** Взрослые

**Год утверждения (частота пересмотра):** 2023 год (пересмотр каждые 5 лет)

Оглавление

[**Термины и определения** 3](#_Toc139018804)

[**1. Краткая информация** 4](#_Toc139018805)

[**1.1 Определение** 4](#_Toc139018806)

[**1.2 Этиология и патогенез** 4](#_Toc139018807)

[**1.3 Эпидемиология** 5](#_Toc139018808)

[**1.4 Кодирование по МКБ-10** 5](#_Toc139018809)

[**1.5 Классификация** 5](#_Toc139018810)

[**2. Диагностика** 6](#_Toc139018811)

[**2.1 Жалобы и анамнез** 6](#_Toc139018812)

[**2.2 Физикальное обследование** 7](#_Toc139018813)

[**2.3 Лабораторная диагностика** 7](#_Toc139018814)

[**2.4 Инструментальная диагностика** 10](#_Toc139018815)

[**2.5 Иная диагностика** 11](#_Toc139018816)

[**3. Лечение** 13](#_Toc139018817)

[**3.1 Консервативное лечение** 14](#_Toc139018818)

[**3.2 Хирургическое лечение** 17](#_Toc139018819)

[**3.3 Иное лечение** 19](#_Toc139018820)

[**4. Реабилитация** 24](#_Toc139018821)

[**5. Организация медицинской помощи** 25](#_Toc139018822)

[**6. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/синдрома** 26](#_Toc139018823)

[**Критерии оценки качества медицинской помощи** 31](#_Toc139018824)

[**Список литературы** 32](#_Toc139018825)

[**Приложение А1.**](#_Toc139018826) [**Состав рабочей группы** 41](#_Toc139018827)

[**Приложение А2.**](#_Toc139018828) [**Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата** 42](#_Toc139018829)

[**Приложение Б.**](#_Toc139018830) [**Алгоритмы действий врача** 44](#_Toc139018831)

[**Приложение В.**](#_Toc139018832) [**Информация для пациента.** 45](#_Toc139018833)

**Список сокращений**

ИРФ-1 – инсулиноподобный ростовой фактор 1

КТ – компьютерная томография

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МРТ – магнитно-резонансная томография

МЭН-1 – синдром множественного эндокринной неоплазии 1 типа

ОГТТ – оральный глюкозотолерантный тест

ПРЛ – пролактин

СТГ – соматотропный гормон (гормон роста)

СТЛ – соматолиберин

СТС – соматостатин

ТТГ – тиреотропный гормон

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

Э2- эстрадиол

# **Термины и определения**

**Акромегалия** - заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста (соматотропина, СТГ) у лиц с законченным физиологическим ростом, характеризующееся патологическим диспропорциональным ростом костей, мягких тканей и внутренних органов.

**Гигантизм** - заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста у лиц с незаконченным физиологическим ростом, характеризующееся относительно пропорциональным ростом костей, мягких тканей и внутренних органов.

**Акрогигантизм** – заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста, при котором после периода относительно пропорционального роста костей и мягких тканей, после закрытия зон роста, происходит патологическое диспропорциональное увеличение костей, мягких тканей и внутренних органов.

**Макроаденома гипофиза** - доброкачественная опухоль из клеток аденогипофиза, диаметр которой превышает 10 мм, с возможным развитием компрессии соседних структур.

**Микроаденома гипофиза** – доброкачественная опухоль из клеток аденогипофиза, диаметр которой не превышает 10 мм.

**МЭН-1** – синдром множественной эндокринной неоплазии типа 1 (синдром Вернера), группа наследственных аутосомно-доминантных синдромов, обусловленных опухолями или гиперплазией нескольких эндокринных желез. Наиболее типичными компонентами МЭН-1 являются первичный гиперпаратиреоз, опухоли аденогипофиза, опухоли островковых клеток поджелудочной железы, реже опухоли надпочечников, заболевания щитовидной железы.

# **1. Краткая информация**

## **1.1 Определение**

Акромегалия  - это тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста у лиц с законченным физиологическим ростом и характеризующееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением морфофункционального состояния сердечно-сосудистой, легочной системы, периферических эндокринных желез, различных видов метаболизма.

Чаще всего акромегалией заболевают между 20 и 40 годами, но иногда она развивается в возрасте старше 50 лет. При возникновении заболевания в детстве или в подростковом возрасте, когда еще отсутствует оссификация эпифизов, происходит избыточный пропорциональный рост костей скелета в длину, что приводит к значительному увеличению линейного роста субъекта. Та­кой клинический синдром получил название гигантизма. Если эти пациенты не получают своевременное и адекватное лечение, то после завер­шения пубертатного периода у них, помимо гигантизма, развиваются все типичные симптомы акромегалии [1].

## **1.2 Этиология и патогенез**

Доброкачественные моноклональные аденомы гипофиза являются причиной 98% случаев акромегалии. Эти опухоли секретируют либо только СТГ, либо СТГ и пролактин (ПРЛ). Причина образования секретирующих гормон роста аденом гипофиза пока неизвестна [2].

Акромегалия характеризуется прогрессирующей инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни. Смертность среди больных акромегалией превышает в десять раз таковую в популя­ции. Приблизительно 50% нелеченных больных умирают в возрасте до 50 лет. Основными причинами ранней смертности и сокращения продолжительности жизни являются осложнения, вызванные длительной гиперпродукцией гормона роста: сердечно-сосудистая патология, диабет и его ос­ложнения, заболевания органов дыхания, злокачественные новообра­зования желудочно-кишечного тракта и некоторых других органов. В свою оче­редь, своевременная диагностика и адекватное лечение акромегалии позволяет сократить риск смертности в 2-5 раз [1,2].

## **1.3 Эпидемиология**

Точную цифру распространенности акромегалии трудно указать в связи с тем, что время от появления первых признаков акро­мегалии до установления точного диагноза колеблется от 5 до 15 лет. Тем не менее, в 80-е-90-е годы прошлого столетия распространенность акромегалии оценивалась как 40-60 случаев на 1 млн. человек. В Бельгийском исследовании, опубликованном в 2006 г., эти цифры превышали 100 случаев на 1 миллион. Фактическая распространенность акромегалии может превышать привычные расчетные значения.

Постепенное появление симптоматики и часто медленное развитие заболевания может быть одной из причин, что акромегалия впервые диагностируется лишь в достаточно зрелом возрасте, т.е. средний возраст на момент первичной диагностики заболевания составляет 40 лет. Несмотря на резко выраженные изменения внешности при акромегалии, многие авторы свидетельствуют, что изменение внешности заметили лишь 13% пациентов из обратившихся за медицинской помощью, что может быть связано с постепенным развитием симптомов.

В самом деле, основанный на особенностях внешнего вида больного диагноз с наибольшей вероятностью предположит врач, ранее не видевший этого пациента. Несмотря на медленное прогрессирование, для акромегалии характерна существенная выраженность физических и психосоциальных нарушений, а также повышенная смертность [3].

## **1.4 Кодирование по МКБ-10**

**E22.0** – Акромегалия и гипофизарный гигантизм

## **1.5 Классификация**

1. Спорадическая акромегалия;

2. Акромегалия вследствие генетических мутаций;

3.Акромегалия вследствие внегипофизарной продукции СТГ.

**1.6 Клиническая картина**

Главными признаками акромегалии являются увеличение выступающих частей лица, разрастание мягких тканей, [носа](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%BE%D1%81), подбородка, скуловых костей, увеличение надбровных дуг, непропорциональное увеличение размеров кистей и стоп.

Другими клиническими проявлениями могут быть чрезмерная потливость, обусловленная увеличением потовых желёз и усилением обмена веществ, Синдром запястного канала, обусловленный сдавлением срединного нерва гипертрофированной фиброзно-хрящевой тканью лучезапястного сустава, деформирующий остеоартроз, который особенно выражен в крупных суставах, развивается вторично вследствие разрастания костной ткани и деформаций суставов под действием веса, артериальная гипертония вызванная задержкой натрия почками под влиянием СТГ, нарушение толерантности к углеводам или инсулинонезависимый сахарный диабет в следствие контринсулярного действия СТГ, г[иперкальциурия](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D1%86%D0%B8%D1%83%D1%80%D0%B8%D1%8F), обусловленная стимулирующим действием СТГ на продукцию 1,25(OH)2D3, галакторея вследствии лактогенной активности СТГ, либо наличия смешанной аденомы, секретирующей не только СТГ, но и пролактин, а[пноэ во сне](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BF%D0%BD%D0%BE%D1%8D_%D0%B2%D0%BE_%D1%81%D0%BD%D0%B5) в результате как обструкции дыхательных путей, так и угнетения дыхательного центра, головная боль, обусловленная повышением ВЧД.

Причины повышенной смертности при акромегалии: поражения сосудов головного мозга, болезни сердца и лёгких. Кроме того, при акромегалии повышен риск полипоза и рака толстой кишки.

## **2. Диагностика**

## **2.1 Жалобы и анамнез**

Первоначальный диагноз акромегалии обычно основан на клинической симптоматике, хотя, вследствие медленного развития физикальных изменений, заболевание в течение многих лет может оставаться нераспознанным. Во время сбора жалоб и анамнеза следует обратить внимание на наличие случаев заболевания акромегалией, аденом гипофиза у родственников. При положительном результате требуется дополнительное генетическое исследование с целью исключения МЭН-1 синдрома, семейной акромегалии, FIPA (семейные изолированные аденомы гипофиза).

Врач (эндокринолог) может заподозрить наличие акромегалии у пациента, если он имеет два и более из следующих клинических проявлений [2]:

- изменение внешности: диспропорциональное укрупнение черт лица, кистей и стоп, прогнатизм, укрупнение языка;

- распространенные артралгии;

- головные боли;

- синдром запястного канала;

- синдром ночного апноэ;

- повышенное потоотделение;

- дневная сонливость и повышенная утомляемость;

- впервые выявленный сахарный диабет;

- впервые выявленная или трудно поддающаяся лечению гипертония;

- бивентрикулярная гипертрофия, диастолическая или систолическая дисфункция левого желудочка сердца;

- снижение остроты и сужение полей зрения;

- полипы толстого кишечника.

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)**

## **2.2 Физикальное обследование**

При осмотре обращает на себя внимание характерное изменение внешности: диспропорциональное укрупнение черт лица, кистей и стоп, прогнатизм, укрупнение языка, расширение межзубных промежутков (диастема), повышенная потливость, огрубение голоса у женщин.

## **2.3 Лабораторная диагностика**

При выявлении ряда клинических симптомов, крайне подозрительных на акромегалию следующим этапом является проведение лабораторных исследований.

* Рекомендуется начинать гормональные анализы с измерения показателя ИРФ-1 [3].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)**

*Комментарии:**Уровни ИРФ-1 подвергаются циркадным изменениям значительно в меньшей степени, чем уровни СТГ, благодаря длительному периоду полужизни, в связи с чем, однократное определение уровня ИРФ-1 имеет значительные преимущества перед однократным измерением уровня СТГ и отражает его интегрированную секрецию. Более того, уровни ИРФ-1 могут измеряться в любое время дня, пребывание натощак не обязательно, что создает максимальные удобства для больного и врача. Этот показатель является надежным маркером для диагностики, мониторинга и особенно скрининга акромегалии.*

*При интерпретации показателя ИРФ-1 необходимо учитывать, что ложное его повышение     возможно при беременности благодаря выработке плацентой большого количества малых молекул СТГ с достаточной биологической активностью. Существуют также состояния и заболевания, при которых имеется ложное снижение уровня ИРФ-1. К ним относятся: системные заболевания и состояния, сопровождающиеся повышенным катаболизмом (ВИЧ-инфицированные лица, больные СПИДом, при обширных ожогах и абдоминальных хирургических вмешательствах), печеночная и почечная недостаточность, хроническое недоедание, сахарный диабет. В случае некомпенсированного сахарного диабета у пациента с клиническими симптомами акромегалии требуется повторное определение уровня ИРФ-1 после компенсации   углеводного обмена.  Кроме того, применение оральных эстрогенов подавляет секрецию СТГ и может вызвать снижение уровня ИРФ-1 у больной с акромегалией при исходном незначительном или умеренном его повышении [4,5,6].*

*В настоящее время показана нецелесообразность применения в качестве диагностических маркеров акромегалии таких показателей, как ИРФ-1 – связывающий белок -3 и свободная кислая субъединица, так как они не обладают преимуществами в отношении чувствительности и специфичности в сравнении с ИРФ-1. Определение уровня свободного ИРФ-1 и других ИРФ-1-связывающих белков также признано не целесообразным для диагностики акромегалии [7,8].*

* Рекомендовано использование одной и той же лабораторной методики для повторных определений содержания ИРФ-1 у каждого конкретного пациента ввиду расхождения показателей между различными лабораториями.

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

* При повышенном уровне ИРФ-1 рекомендуется провести анализ уровня гормона роста с применением орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) (75 г глюкозы per os с исследованием уровня СТГ каждые 30 минут в течение 2-х часов) [9].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

*Комментарии:* *Нормальные показатели СТГ/ОГТТ – менее 1 нг/мл или 2,7 мкЕД/л после нагрузки глюкозой в любой из 5 точек, кроме базальной. Некоторые исследователи считают, что при сочетании типичных клинических симптомов акромегалии с высоким уровнем ИРФ-1 можно пренебречь данным тестом [10].*

* При наличии сахарного диабета рекомендовано исследование ритма СТГ (5 точек в течение 2-х часов с интервалом в 30 мин.) Усредненный показатель СТГ 5 измерений должен быть менее 2,5 нг/мл [2].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4)**

* Рекомендовано использование первого и второго международных стандартов (IS) для рекомбинантного СТГ (IS 88/624 и 98/574), которые содержат 95% гормона роста с молекулярной массой 24 кДа вместо IS 80/505, состоящего из смеси изоформ СТГ [11].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4)**

*Комментарии:* *В целом, уровни СТГ и ИРФ-1 тесно коррелируют друг с другом. Однако, до 30% больных имеют расхождения данных показателей. Наиболее частым вариантом является сочетание повышенного уровня ИРФ-1 с нормальными уровнями СТГ, что вероятнее всего отражает начало заболевания. Значительно реже встречаются повышенные уровни СТГ (как базальные, так и в ходе ОГТТ) с нормальным показателем ИРФ-1. Такое расхождение может быть связано с неправильной стандартизацией проб, влиянием возраста, гонадного статуса, генетическими различиями связывающих белков и. наконец, стрессом во время забора проб крови. Если степень расхождения показателей существенна и имеются клинические признаки, дающие веские основания заподозрить акромегалию, абсолютно оправдано проведение повторных лабораторных тестов.*

* В биохимическом анализе крови рекомендуется обратить внимание на уровень кальция [1,12].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 3)**

*Комментарии:**Наличие гиперкальциемии является показанием к проведению дополнительных исследований с целью исключения первичного гиперпаратиреоза. При выявлении последнего – исключить наличие у пациента МЭН-1 синдрома.*

Лабораторные тесты, не несущие дополнительной информации или имеющие специальные показания:

Тест с соматолиберином (СТЛ) (100 мкг в/в) не является обязательным и информативным как в диагностике СТГ-продуцирующих аденом, так и в диагностике экто­пической продукции соматолиберина.

Показанием для определения в сыворотке крови уровня СТЛ является подозрение на его эктопическую продукцию, которое основывается на отсутствии МРТ-признаков аденомы гипо­физа и выявлении объемного образования в грудной либо брюшной полости у пациента с клинической картиной акромегалии. При дан­ном заболевании уровни СТЛ превышают 300 пг/мл, тогда как во всех остальных случаях, включая и гипоталамическую гиперп­родукцию СТЛ, его уровень составляет менее 50 пг/мл.

Определение содержания СТГ в крови, оттекающей из нижних ка­менистых    синусов, показано в случаях, когда необходимо уточнение локализации микроаденомы ввиду отсутствия ее четких МРТ-признаков, либо в случае подозрения на гиперплазию гипофиза. Как прави­ло, сочетают с внутривенным введением СТЛ.

Дополнительные гормональные анализы:

* Рекомендовано исследование уровня пролактина, АКТГ, кортизола, ТТГ, свободного Т4, ЛГ, ФСГ, тестостерона, Э2, исследование осмоляльности плазмы и мочи, особенно в случае макроаденомы, для проведения дифференциальной диагностики [13,14] .

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

Лабораторные тесты, не несущие дополнительной информации или имеющие специальные показания:

Тест с соматолиберином (СТЛ) (100 мкг в/в) не является обязательным и информативным как в диагностике СТГ-продуцирующих аденом, так и в диагностике экто­пической продукции соматолиберина.

Показанием для определения в сыворотке крови уровня СТЛ является подозрение на его эктопическую продукцию, которое основывается на отсутствии МРТ-признаков аденомы гипо­физа и выявлении объемного образования в грудной либо брюшной полости у пациента с клинической картиной акромегалии. При дан­ном заболевании уровни СТЛ превышают 300 пг/мл, тогда как во всех остальных случаях, включая и гипоталамическую гиперп­родукцию СТЛ, его уровень составляет менее 50 пг/мл.

Определение содержания СТГ в крови, оттекающей из нижних ка­менистых    синусов, показано в случаях, когда необходимо уточнение локализации микроаденомы ввиду отсутствия ее четких МРТ-признаков, либо в случае подозрения на гиперплазию гипофиза. Как прави­ло, сочетают с внутривенным введением СТЛ.

## **2.4 Инструментальная диагностика**

* Рекомендовано проведение МРТ головного мозга, области гипофиза с/без контрастирования; при противопоказаниях (наличие искусственного водителя ритма, металлических имплантов и др.) – КТ.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств1)**

* Рекомендовано исследование глазного дна и полей зрения при подозрении на компрессию хиазмы (по данным МРТ) или соответствующих жалобах [15].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)**

## **2.5 Иная диагностика**

Перед началом медикаментозной терапии рекомендовано проведение пробы с октреотидом короткого действия (информативность признается не всеми авторами) для определения переносимости и степени чувствительности к препарату с целью прогноза эффективности терапии длительно действующими аналогами соматостатина [16].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4)**

*Комментарии:* *Техника выполнения: в течение 3-х дней проводится введение октреотида в дозе 100 мкг х 3 раза в день подкожно с определением уровня ИРФ-1 исходно, и после окончания пробы.*

*Снижение уровня ИРФ-1:*

*<30% от исходного показателя – низкая чувствительность*

*на 30-60% - средняя чувствительность*

*>60% - высокая чувствительность*

**Дифференциальная диагностика**

Дифференциальный диагноз спорадической акромегалии проводится с МЭН-1-синдромом, редкими генетическими синдромами: McCune–Albright и CarneyComplex, изолированной семейной акромегалией, а также гипотиреозом, пахидермопериостозом, болезнью Педжета.

Клиническая картина акромегалии с развитием аденомы может быть проявлением МЭН-1-синдрома, для которого наряду с соматотропиномой характерно наличие гормонально-активных опухолей паращитовидных желез, островков поджелудочной железы, а иногда и опухоли легких, надпочечников и других органов.

Для более редкого синдрома McCune–Albright, помимо клинической картины акромегалии (20% пациентов), характерна также специфическая триада: полиосссальная фиброзная дисплазия, преждевременное половое созревание, специфические пигментные пятна бледно-кофейного цвета. У 1/3 больных выявляется аденома гипофиза.

CarneyComplex – очень редкое заболевание, одним из проявлений которого может быть акромегалия. Преобладают такие клинические симптомы как: пятнистая кожная пигментация; миксомы сердца, кожи, слизистых; шванномы. В ряде случаев развивается карцинома щитовидной железы, аденомы грудных желез, опухоли яичек с кальцификацией клеток Сертоли, поликистоз яичников. Возможен атипически протекающий, периодически манифестирующий АКТГ - независимый гиперкортицизм (пигментная первично-узловая гиперплазия коры надпочечников). Акромегалия манифестирует, как правило, в 3-й декаде жизни. Большинство пациентов с данным заболеванием (до 75%) имеет бессимптомное увеличение уровня СТГ, ИРФ-1, пролактина или имеет нарушенные функциональные тесты (СТГ/ОГТТ).

Наличие изолированной семейной акромегалии устанавливается, если в семье зафиксировано 2 и более случая акромегалии или гигантизма при отсутствии МЭН-1 синдрома или CarneyComplex. Указанные случаи акромегалии отличаются от спорадической более ранним возрастом постановки диагноза (25 лет), преобладанием мужчин (соотношение мужчин и женщин - 1,5:1,0), и практически во всех случаях наличием макро- или гигантской аденомы гипофиза. Причиной высокого риска развития данного синдрома является наличие врожденной мутации одного из взаимодействующих с рецептором белков – arylhydrocarbonreceptor-interactingprotein (*AIP*-мутация).

При гипотиреозе возможны сходные с акромегалией изменения в виде утолщения кожи, отечности лица, макроглоссии, повышенной дневной сонливости, огрубения голоса. Диагноз акромегалии исключается при выявлении снижения функции щитовидной железы и повышенного ТТГ в сочетании с нормальными уровнями СТГ как базальными, так и в ходе ОГТТ, а также нормальным уровнем ИРФ-1.

Редкое семейное заболевание, известное как пахидермопериостоз, может быть ошибочно принято за акромегалию, так как характеризуется грубыми чертами лица, выраженным утолщением кожи с грубыми кожными складками, преимущественно в области лба и волосистой части головы и гипертрофической остеоартропатией.

Характерным симптомом данного заболевания является увеличение кистей с изменением дистальных фаланг в виде барабанных палочек, а также гиперостоз дистальных отделов длинных трубчатых костей (выраженное утолщение кортикального слоя), что определяется с помощью рентгенографии. Выявление нормальных уровней СТГ как базальных, так и при проведении функциональных тестов, отсутствие признаков аденомы гипофиза отвергает диагноз акромегалии.

При болезни Педжета (деформирующая остеодистрофия) происходит избирательное утолщение *проксимальных* отделов длинных трубчатых костей, их дугообразное искривление с грубой трабекулярной перестройкой, увеличение черепа за счет утолщения лобной и теменных костей с уменьшением лицевого скелета (последнее не характерно для акромегалии). Основным лабораторным признаком болезни Педжета является высокая активность общей щелочной фосфатазы. При этом отсутствуют характерные для акромегалии изменения мягких тканей, области турецкого седла, определяется нормальное содержание СТГ и ИРФ-1 в крови [17].

# **3. Лечение**

Цели лечения акромегалии должны быть обсуждены с пациентом и включают нормализацию гормональных показателей.

Целевые значения [18]:

- базальный СТГ 2,5 нг/мл (1 мкг/л при высокочувствительном методе определения) – при лечении длительно действующими аналогами соматостатина;

-минимальный уровень СТГ в ходе ОГТТ <1 нг/мл (<0,4 мкг/л при высокочувствительном методе определения) - после аденомэктомии;

-нормализация уровня ИФР-1 (как при медикаментозном лечении, так и после аденомэктомии и/или радиохирургии) в соответствии с полом и возрастом;

- уменьшение объема опухоли, устранение «масс-эффекта»;

- контроль системных осложнений и устранение обратимых симптомов заболевания;

-минимизация риска преждевременной смерти (что достигается нормализацией гормональных показателей и контролем осложнений акромегалии, прежде всего в отношении метаболизма глюкозы и изменений со стороны сердечно-сосудистой системы).

В цели лечения входит достижение улучшения самочувствия пациента как за счет наступления ремиссии основного заболевания, так и вследствие терапии сопутствующих заболеваний и метаболических нарушений [16]:

- кардиологических;

- сахарного диабета 2 типа;

- нарушения липидного обмена;

- обструктивного ночного апноэ;

- полипов толстого кишечника и др.

Для достижения целей лечения рекомендуется:

- эффективная терапия, направленная на снижение уровней СТГ и ИРФ-1;

-регулярная клиническая оценка и лечение сопутствующих заболеваний (системных проявлений акромегалии).

## **3.1 Консервативное лечение**

В настоящее время применяются три класса препаратов [29]:

-  аналоги соматостатина;

-  агонисты рецепторов дофамина;

-  антагонисты рецепторов СТГ.

* Рекомендуется применение аналогов соматостатина как препаратов первой линии в качестве медикаментозной терапии акромегалии.

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

*Комментарии:* *препараты из группы аналогов соматостатина:*

*- Октреотид короткого действия\*\*;*

*-Октреотид пролонгированного действия\*\*(Эффективная длительность действия 28 дней);*

*- Ланреотид пролонгированного действия*

*Октреотид\*\* и ланреотид - синтетические пептиды, аналоги природного соматостатина, способные подавлять секрецию СТГ за счет выраженной тропности к соматостатиновым рецепторам человека 2 и 5 подтипов. Они также оказывают антипролиферативное и проапоптотическое действие на соматотрофы. Эффективны в отношении снижения уровней ИФР-1 и СТГ до нормальных значений приблизительно у 55% пациентов. Октреотид и Ланреотид обладают сопоставимым профилем эффективности и безопасности. Способствуют уменьшению объема аденомы у 25-70% пациентов на 13-57 % от исходного объема опухоли с большей эффективностью в случае применения в качестве первичной терапии (denovo) [30].*

*Возможные побочные эффекты: симптомы со стороны ЖКТ (чаще диарея, значительно реже – запоры, метеоризм и др.), гепато-билиарной системы (расширение желчных протоков; образование взвеси, камней желчного пузыря), выпадение волос, брадикардия, нарушения углеводного обмена, которые, как правило, не являются клинически значимыми и не требуют отмены препарата [31].*

* Эффективность терапии аналогами соматостатина рекомендуется оценивать не ранее через 3 месяца от начала лечения, но наиболее достоверно - через 6 месяцев от начала терапии [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

* Терапия октреотидом короткого действия эффективна и рекомендована в случае необходимости проведения короткого курса лечения (в предоперационном периоде) [32].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

* Рекомендовано применение в качестве дополнительной терапии при сохранении активности заболевания в исходе хирургического вмешательства [33].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 2)**

* При макроаденоме, низкой вероятности эффективности операции и отсутствии компрессии локальных структур рекомендовано обсудить с пациентом возможности первичной лекарственной терапии в качестве альтернативы хирургической операции, а также до операции, для улучшения послеоперационных гормональных показателей [34].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 3)**

* Рекомендуется назначать аналоги соматостатина, если операция противопоказана или ее проведение отложено из-за сопутствующих осложнений [29].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

* Рекомендовано назначение аналогов соматостатина в период до наступления максимального эффекта после лучевой терапии [29].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 2)**

* При недостаточной эффективности стандартной дозы аналогов соматостатина рекомендовано:

- увеличение дозы пролонгированной формы октреотида до 40 мг 1 раз в 28 дней;

- укорочение интервалов между введениями для пролонгированного ланреотида до 28 дней;

- комбинированная терапия (с каберголином\*\*) [35,36];

- переключение на другой препарат (октреотид\*\*/ланреотид) [2].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

*Комментарии:* *При недостаточной эффективности максимальных доз аналогов соматостатина добавление каберголина может способствовать достижению ремиссии акромегалии, даже в случае отсутствия гиперпролактинемии.*

*У пациентов с непереносимостью или при недостаточной эффективности одного из аналогов возможно эффективное и безопасное применение другого препарата из класса аналогов соматостатина.  Помимо отсутствия потери эффективности терапии при смене препарата, в некоторых случаях показано преимущество перевода пациентов с одного аналога соматостатина на другой (с октреотида на ланреотид или наоборот). [37-40]*

* В случае резистентности к терапии длительно действующими аналогами соматостатина рекомендовано следующее лечение: пегвисомант, пасиреотид и/или лучевая терапия.

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств - 4)**

*Комментарии:* *Пегвисомант - генно-инженерный аналог гормона роста, антагонист рецепторов гормона роста, блокирует синтез и секрецию ИРФ-1.*

*Пасиреотид – мультилигандный аналог природного соматостатина длительного действия, воздействующего на 4 подтипа рецепторов к соматостатину (1,2,3,5).*

* Рекомендовано назначение агонистов дофамина в качестве первичной медикаментозной терапии, предпочтительно пациентам с умеренным повышением уровня ИРФ-1 и/или в комбинации с аналогами соматостатина [41,42].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).**

*Комментарии:* *Доступны два представителя агонистов дофамина: каберголин\*\* и бромкриптин\*\*. Предпочтительно применение Каберголина, являющегося селективным агонистом дофаминовых (Д2) рецепторов и более эффективным, чем бромкриптин в отношении возможности достижения ремиссии заболевания. В отличие от бромкриптина в инструкции по применению каберголина нет показания к лечению акромегалии, однако весь международный опыт свидетельствует о высокой эффективности данного препарата в лечении акромегалии. Рекомендуемые дозы Каберголина – от 3,5 до 7,0 мг в неделю [40].*

*Отсутствует четкая взаимосвязь эффективности агонистов дофамина при акромегалии с наличием сопутствующей гиперпролактинемии [38,40].*

*В случае применения высоких доз каберголина у пациентов с сопутствующим заболеванием – болезнью Паркинсона – возможно появление ЭХО-КГ-признаков нарушения функции клапанного аппарата без четких клинических проявлений [43].*

* Рекомендовано информировать пациентов о возможных побочных эффектах агонистов дофамина, таких как: нарушения функций желудочно-кишечного тракта, ортостатическая гипотензия, головная боль, заложенность носа [40].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

* Рекомендован гормональный мониторинг на фоне медикаментозной терапии.

В качестве маркеров активности заболевания на фоне терапии, как агонистами дофамина, так и длительно действующими аналогами соматостатина рекомендовано использование показателя уровня СТГ и ИРФ-1. Как минимум – мониторирование уровня ИРФ-1 [44-45].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)**

* Исследование уровня СТГ в ходе ОГТТ может быть полезной, но не обязательной процедурой мониторинга [46,47].

**Уровень убедительности рекомендаций С, (уровень достоверности доказательств – 3)**

* Определение уровня СТГ каждые 30 минут в течение 3-х часов не рекомендуется, т.к. является громоздким исследованием для пациента и вероятнее всего не несет дополнительной информации о степени ремиссии заболевания [48].

**Уровень убедительности рекомендаций D, (уровень достоверности доказательств – 3)**

* В случае применения агонистов дофамина мониторинг уровней СТГ, ИРФ-1 и пролактина при наличии исходной гиперпролактинемии рекомендовано проводить каждый раз в случае изменения дозы препарата через 4-6 недель от момента коррекции [43].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

## **3.2 Хирургическое лечение**

* Транссфеноидальная аденомэктомия – рекомендована, как метод первого выбора при:

- интраселлярных микроаденомах;

- неинвазивных макроаденомах;

- симптомах компрессии зрительных нервов, хиазмы;

- апоплексии гипофиза [17,18,27,101].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

При экстраселлярной макроаденоме (особенно в случае латероселлярного распространения, прорастания в кавернозные синусы и пазуху основной кости), низкой вероятности эффективности операции и отсутствии компрессии локальных структур:

* Рекомендуется операция для уменьшения размеров опухоли и, как следствие, улучшения ответа на медикаментозную или лучевую терапию.
* Рекомендовано обсудить с пациентом возможности первичной лекарственной терапии в качестве альтернативного лечения. [19]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

Послеоперационный мониторинг

* Рекомендовано исследование базального уровня СТГ в первые сутки после операции [20].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)**

*Комментарий:* *СТГ <2 нг/мл – предиктор долгосрочной ремиссии.*

* Рекомендовано определение уровня СТГ в ходе ОГТТ – 7-10 сутки после операции, а также через 12 недель. Уровня ИРФ-1 - через 12 недель после операции [21,22,23,24].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)**

*Комментарий:* *Уровень СТГ менее 1нг/мл означает ремиссию.*

* При повышенном уровне ИРФ-1 через 12-13 недель рекомендовано повторное измерение еще через 9-12 недель, прежде чем менять тактику ведения, так как возможна отсроченная нормализация [25].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

* Рекомендовано проведение контрольной МРТ головного мозга – не ранее, чем через 12 недель, оптимально – через 6 месяцев после операции [26].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

* В раннем послеоперационном периоде рекомендуется исследовать электролиты крови, следить за появлением или динамикой симптомов несахарного диабета, при показаниях – исследование осмоляльности плазмы и мочи. В послеоперационном периоде возможен натрийурез в результате быстрого снижения уровней СТГ и ИФР-1 [27,28].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

* Рекомендовано мониторировать функцию надпочечников и щитовидной железы и при необходимости назначить заместительную гормональную терапию [29].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

* На 6-й-12-й неделе после операции рекомендуется повторное исследование уровней гормонов щитовидной железы и половых гормонов для оценки необходимости заместительной гормональной терапии [29].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

## **3.3 Иное лечение**

***Лучевая терапия.***

Существуют два основных типа лучевой терапии: традиционная фракционная радиотерапия и стереотаксическая радиохирургия.

* Фракционная радиотерапия, как правило, назначается в дозе 160-180 рад 4-5 раз в неделю в течение 5-6 недельного периода в суммарной дозе 4500-5000 рад. Сроки наступления ремиссии после данного вида лучевой терапии - от 5 до 20 лет [49,50].

**Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств – 3)**

* Стереотаксическая радиохирургия включает: гамма-нож, кибер-нож и линейный ускоритель с применением высокоэнергетических фотонов.  В некоторых центрах применяются протонные частицы для проведения стереотаксической радиохирургии.

Главное отличие методов стереотаксической хирургии от фракционной радиотерапии - возможность направить однократно очень большую дозу узким фокусирующим пуч­ком на четко ограниченную зону (участок), что значительно уменьша­ет число осложнений и повышает эффективность данного вида луче­вой терапии. При проведении облучения с помощью гамма-ножа происходит концентрация гамма-лучей, исходящих из 201 источника, содержащих радиоактивный кобальт-60, на узком поле.

Сроки наступления ремиссии при проведении стереотаксической радиохирургии - от 2 до 7 лет [51,52,53].

* Роль длительно действующих аналогов соматостатина и в меньшей степени агонистов дофамина в качестве радиопротективных агентов во время проведения лучевой терапии до сих пор полностью не доказана, поэтому при наличии показаний возможно продолжение терапии данными препаратами в процессе облучения [54-60].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 3)**

* Лучевую терапию рекомендовано применять как первичный метод лечения только при невозможности проведения аденомэктомии в следующих случаях [54,55,56]:

- наличие абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению;

- категорический отказ больного от оперативного вмешательства;

- отсутствие эффекта, либо непереносимость медикаментозной терапии.

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 3)**

* Лучевая терапия рекомендуется как дополнительный метод лечения:

- при агрессивных опухолях гипофиза с инвазией в окружающие структуры, включая кавернозные синусы и даже височные доли;

- в случае неполного удаления аденомы, особенно в сочетании с неблагопри­ятной гистологической картиной (большое количество митозов, высокий индекс пролиферации Ki-67, клеточная атипия) с целью подавления дальнейшей кле­точной пролиферации и гиперпродукции СТГ;

- пациентам, резистентным к тера­пии аналогами соматостатина, либо, когда есть серьезные противопоказания к проведению данного вида лечения, а также для сокращения длительности медикаментозной терапии (уменьшения стоимости лечения, либо при плохой переносимости терапии) [57].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 3)**

* Не рекомендуется (противопоказано) проводить лучевую терапию при близком расположение аденомы к перекресту зрительных нервов (менее 5 мм), особенно при наличии дефектов полей зрения, т. к. после проведения лучевой терапии возникает отек, способный усугублять имеющиеся нарушения зрения [61].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 3)**

*Комментарии:* *При наличии указанного выше расположения аденомы перед планируемым облучением идеальным является проведение хирургичес­кого лечения (аденомэктомии) с целью удаления супраселлярного ком­понента опухоли.*

***Ведение пациентов в послелучевом периоде.***

Ввиду отсроченного эффекта от лучевой терапии после облучения все больные нуждаются в назначении медикаментозной терапии на длительный период.

* Периодически (1 раз в 6-12 месяцев) после проведения лучевой терапии рекомендована отмена дополнительной медикаментозной терапии на срок от 1 до 3-х месяцев с целью определения наступления ремиссии заболевания (по уровню СТГ/ОГТТ и ИРФ-1). При достижении нормального показателя ИРФ-1 – отмена терапии на срок до 6 месяцев с повторным исследованием уровней СТГ и ИРФ-1 [62,63].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

* В связи с возможным развитием гипопитуитаризма, частота которого достигает не менее 50% через 5-10 лет после облучения с тенденцией к увеличению показателя, всем пациентам рекомендуется проводить периодический контроль функционального состояния надпочечников, щитовидной железы и половых желез и при необходимости назначение соответствующей заместительной гормональной терапии. Особое внимание рекомендовано уделять молодому контингенту и лицам, планирующим потомство [64].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** *у 30-70% больных акромегалией в исходе лечения может развиваться СТГ-недостаточность. К сожалению, пока отсутствует достаточное количество данных о целесообразности назначения таким пациентам заместительной терапии препаратами гормона роста.*

* Лучевая терапия может приводить к увеличению риска цереброваскулярных заболеваний и смертности от них (до 4 раз), зрительным нарушениям (до 3% пациентов), индукции вторичных опухолей головного мозга и радионекрозам (до 2% больных), в связи с чем рекомендуется проведение для всех больных периодических осмотров невролога, окулиста, при показаниях – проведение МРТ (КТ) головного мозга [65,66,67,68,69,70].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

***Лечение и мониторинг осложнений акромегалии.***

Развивающиеся при акромегалии осложнения обусловлены: локальными масс-эффектами со стороны опухоли гипофиза, совместными эффектами гиперпродукции СТГ и ИРФ-1, а также тем или иным видом гипофизарной недостаточности].

В отличие от обратного развития изменений со стороны мягких тканей, разрастание костей и суставов практически не исчезает при достижении ремиссии заболевания. После нормализации уровней СТГ и ИРФ-1 (не ранее, чем через 6 месяцев) нередко требуется проведение дополнительного лечения.

* При выраженной артропатии рекомендована активная терапия: назначение физиотерапии, системной и/или внутрисуставной противовоспалительной и анальгетической терапии. У части больных проводится эндопротезирование тазобедренных и коленных суставов [71,72].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

* Максилло-фасциальные корригирующие хирургические вмешательства ввиду выраженных деформаций челюсти рекомендовано отложить до нормализации СТГ и ИРФ-1 [73].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4)**

* При выявлении*гипопитуитаризма*, который может иметь место еще до проведения хирургического и/или лучевого лечения, либо возникнуть после их проведения, рекомендовано назначение гормональной заместительной терапии. В первую очередь это касается надпочечниковой недостаточности и несахарного диабета.  Перед назначением заместительной терапии половыми стероидами необходимо исключить противопоказания к их применению. Пациенты, получающие заместительную терапию половыми стероидами, также требуют наблюдения ввиду потенциального риска развития онкологических заболеваний молочных желез, матки, предстательной железы [1].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

* Как известно гиперсекреция СТГ нередко сопровождается гиперкальциурией и реже гиперкальциемией ввиду нарушения обмена витамина D. В случае сохранения повышенного содержания кальция в крови и/или моче при достижении ремиссии акромегалии рекомендовано исключение первичного гиперпаратиреоза и МЭН-1 синдрома [29].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

* Пациентам также рекомендовано проведение рентгеновской костной денситометрии с целью исключения остеопороза. При его подтверждении и отсутствии положительной динамики на фоне коррекции гипогонадизма или ликвидации гиперпаратиреоза - назначение дополнительной антирезорбтивной терапии [29].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 3)**

* Как правило, успешное лечение акромегалии приводит к уменьшению объема мягких тканей верхних дыхательных путей и положительной динамике (или исчезновению) синдрома ночного апноэ. Иногда синдром ночного апноэ сохраняется и в ремиссии акромегалии, но выраженность его, как правило, уменьшается.  В связи с этим пациентам рекомендуется повторное обследование (ночная полисомнография) и при подтверждении диагноза – назначение или продолжение CPAP-терапии. Курящим пациентам необходимо рекомендовать категорический отказ от курения [74,75,76,77,78].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 3)**

* При сохранении симптомов карпального канала, рекомендуется активное наблюдение. В случае прогрессирования симптомов - проведение лечебных мероприятий [29].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 3)**

* Всем пациентам с акромегалией настоятельно рекомендуется проведение активной   терапии всех факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии, включая артериальную гипертензию, гиперлипидемию, сахарный диабет. Целевыми уровнями АД являются показатели менее 130/80 мм рт. ст., гликированного гемоглобина – менее 6,5% [29,79,80,81].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 2)**

* С целью возможной профилактики развития рака кишечника, всем пациентам рекомендовано проведение колоноскопии при постановке диагноза акромегалии. При выявлении кишечных полипов – удаление их. Повторные колоноскопические исследования показаны пациентам, у которых были выявлены рак или полипы при первичном исследовании, а также при сохранении активности заболевания [82,83].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 2)**

* У всех пациентов, получающих терапию длительно действующими аналогами соматостатина, необходим контроль гликемии. При возникновении нарушений углеводного обмена (нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет) – при возможности уменьшение дозы препарата и/или назначение корректной сахароснижающей терапии [80,84].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 3)**

# **4. Реабилитация**

Построение реабилитационных программ при акромегалии требует соблюдения следующих принципов:

* необходима оценка функциональных и структурных изменений сердца путем выполнения эхокардиографии; при явных структурных изменениях наиболее
* безопасными будут упражнения на сопротивление, а также физические нагрузки низкой и умеренной интенсивности. При наличии систолической дисфункции и дилятации камер сердца программа реабилитации проводится с предварительным нагрузочным ЭКГ-тестом и при участии кардиореабилитолога;
* с учетом высокого риска переломов позвонков грудного отдела позвоночника из программы упражнений исключаются крайние положения сгибания и разгибания позвоночника, упражнения с одновременным отрывом обеих ног от земли, прыжки и соревновательные виды спорта, основанные на подобных движениях; желательно применение упражнений с нагрузкой весом тела (дозированная ходьба, стоячие упражнения йоги, тай-цзы), упражнений на координацию и баланс;
* для коррекции эмоционального состояния в программу занятий могут быть введены упражнения на произвольную мышечную релаксацию и концентрацию внимания, элементы аутогенной тренировки.
* у пациентов, перенесших нейрохирургическое лечение и удаление опухоли гипофиза, построение занятий йогой строятся с учетом объёма и давности вмешательства; особого внимания и осторожности потребуют техники йоги, меняющие внутричерепное давление (перевернутые положения тела и техники форсированного дыхания — капалабхати, бхастрика, агнисара-дхаути); в этом случае при построении реабилитации следует учитывать мнение нейрохирургов.

В целом в профилактике различных осложнений акромегалии центральное место занимают своевременная диагностика и эффективное лечение, гормональный контроль и нормализация уровня СТГ. При этом физическая реабилитация, будучи вспомогательным методом, потенциально способна улучшать качество жизни, смягчать воздействие коморбидных состояний на сердечно-сосудистые риски и увеличивать продолжительность жизни пациентов с акромегалией. Поэтому возможности и методики реабилитации при акромегалии требуют дальнейшего изучения и внедрения.

# **5. Организация медицинской помощи**

Оказание специализированной медицинской помощи пациентам с Акромегалией в амбулаторных условиях осуществляется врачами эндокринологами центральных районных больниц, эндокринологами консультативной поликлиники государственного учреждения «Республиканская клиническая больница», государственного учреждения «Бендерская центральная городская больница», детскими эндокринологами государственного учреждения «Республиканский центр матери и ребенка» и государственного учреждения «Бендерский центр матери и ребенка» Параллельно пациенты проходят обследование и лечение под наблюдением невролога, нейрохирурга, онколога.

Оказание специализированной медицинской помощи в стационарных условиях осуществляется врачами эндокринологами на базе государственного учреждения «Республиканская клиническая больница», государственного учреждения «Бендерская центральная городская больница» и центральный районных больниц.

Законодательно-правовыми актами и нормативными документами, регламентирующими оказание специализированной медицинской помощи пациентам с эндокринной патологией на амбулаторном и стационарном этапах, являются:

- Закон Приднестровской Молдавской республики от 16.01.1997 года № 29–3 «Об основах охраны здоровья граждан» (СЗМР 97–1);

- Постановление Правительства Приднестровской Молдавской Республики от 31.01.2020 года № 16 «Об утверждении Программы государственных гарантий оказания гражданам Приднестровской Молдавской Республики бесплатной медицинской помощи»;

- Постановление Правительства Приднестровской Молдавской Республики от 27 июня 2014 года № 178 «Об особенностях направления на лечение, консультации или обследование граждан Приднестровской Молдавской Республики за пределами республики и оплаты связанных с этим расходов» (САЗ 14-27);

- Приказ Министерства здравоохранения и социальной защиты Приднестровской Молдавской Республики от 21 ноября 2005 года № 551 «О мерах по дальнейшему развитию эндокринологической помощи населению»;

- Приказ Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики от 1 ноября 2022 года № 894 «Об утверждении Перечня жизненно важных лекарственных средств для медицинского применения» (регистрационный № 11398 от 25 ноября 2022 года) (САЗ 22-46);

 - Приказ Министерства здравоохранения и социальной защиты Приднестровской Молдавской Республики от 13 июня 2005 года № 288 «О совершенствовании организации амбулаторно-поликлинической службы в лечебно-профилактических учреждениях Республики»; - Приказ Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики от 12 августа 2020 года № 695 «Об утверждении Правил приема пациентов в государственных лечебно-профилактических учреждениях стационарного типа» (регистрационный № 9825 от 19 ноября 2020 года) (САЗ 20-47).

# **6. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/синдрома**

Факторы персистенции активности акромегалии и ее рецидива:

- молодой возраст;

- высокая степень экспрессии Ki-67, р53, PTTG в аденоме;

- редко-гранулированная, гиперинтенсивная аденома на Т2 взвешенных изображениях МРТ;

- очень большая аденома с высокой ростовой активностью;

- отсутствие лучевой терапии в анамнезе, особенно на терапии пегвисомантом;

- субоптимальный ответ на терапию аналогами соматостатина;

- высокие уровни СТГ/ИРФ-1 в течение длительного времени;

- сохранение большого объема опухоли после нейрохирургического вмешательства [27].

***Акромегалия и беременность***

Факт беременности у женщины с акромегалией ставит перед акушером и эндокринологом несколько проблем:

- влияние беременности на активность заболевания;

- какой вид лечения акромегалии можно применить во время беременности;

- исход для плода.

*Влияние беременности на активность заболевания.*

Процессы физиологической секреции СТГ изменяются в течение нормальной беременности. Во время первого триместра преобладает гипофизарная секреция гормона роста, тогда как для последующих триместров характерно преобладание в циркулирующей крови плацентарного гормона роста. Повышение уровня плацентарного гормона роста является причиной соответствующего повышения уровня ИРФ-1, что характерно для нормальной беременности.  Таким образом, подъем уровня ИРФ-1 в сыворотке крови во время беременности не зависит от функционального состояния гипофиза [85,86,87].

У беременных женщин, больных акромегалией, гиперсекреция СТГ аденомой гипофиза остается автономной. Уровни гормона роста сохраняются повышенными и значимо не меняются в течение всей беременности. Уровни ИРФ-1 также сохраняются повышенными в течение всей беременности при акромегалии. Поскольку, как было сказано выше, уровни ИРФ-1 повышаются во время беременности и в норме, этот показатель не используется для мониторинга активности акромегалии во время беременности. Обычно уровни ИРФ-1 не возрастают более чем на 25-50% от исходных показателей. Показатель ИРФ-1 не используется для мониторинга активности акромегалии во время беременности [85,86,88].

У большинства женщин, больных акромегалией, нарастание клинических симптомов за время беременности не происходит. Так в одном из исследований, клиническое ухудшение наступило только у 4 из 24 беременных (17%). Возможное объяснение данному феномену заключается в относительном снижении секреции ИРФ-1 ввиду антагонистического эффекта эстрогенов по отношению к СТГ. Это может приводить к развитию относительной СТГ-резистентности. Все же гестационный сахарный диабет и гестационная артериальная гипертензия чаще встречаются у беременных с акромегалией, чем в норме. В частности, по данным французской исследовательской группы из 59 беременных, больных акромегалией, у 7% развился сахарный диабет и в 14% случаев – артериальная гипертензия, что чаще, чем в общей французской популяции. Данные осложнения корригируются по тем же правилам, что и у беременных без акромегалии [88-90].

Наличие экспрессии эстрогеновых рецепторов в СТГ-продуцирующих аденомах гипофиза, особенно выраженной в смешанных (СТГ/ПРЛ) аденомах, является причиной беспокойства врачей по поводу возможного роста опухоли гипофиза во время беременности [91,92,93].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 1)**

У большинства пациенток объем аденомы за период беременности не увеличивается. Поскольку риск увеличения размеров аденомы во время беременности все же существует, особенно у женщин с макроаденомами, мониторинг состояния полей зрения должен проводиться на протяжении всей беременности с интервалами в 3 месяца.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 1)

Ведение беременных женщин с акромегалией зависит от таких параметров как: степень гормональной активности аденомы гипофиза, ее размеры, наличие масс-эффектов. В связи с этим непосредственно перед наступлением беременности оптимальным является исследование уровней СТГ, ИРФ-1, проведение МРТ головного мозга, области гипофиза.

* В случае выявления микроаденомы рекомендовано отменить медикаментозную терапию до наступления беременности или при наступлении беременности, так как ее факт является малым риском как для развития мальформаций плода, так и для роста аденомы [29].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

* При наличии макроаденомы без масс-эффектов медикаментозная терапия может быть отменена при установлении факта зачатия. Рекомендован периодический контроль полей зрения ввиду сохранения определенной доли риска увеличения размеров аденомы [87].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

* МРТ головного мозга рекомендуется проводить только в случае появления или дальнейшей отрицательной динамики состояния полей зрения. МРТ проводится без контрастного усиления [29].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

К сожалению, у части женщин с акромегалией во время беременности развиваются осложнения, требующие применения оперативного, либо медикаментозного лечения данного заболевания.

Какой вид лечения акромегалии можно применить во время беременности.

*Хирургическое лечение.*

* Имеются лишь единичные сообщения о хирургических вмешательствах по поводу опухолей гипофиза во время беременности и их безопасности для матери и плода. В одной серии работ не обнаружено увеличения частоты спонтанных абортов и смертности плода, при этом в исследовании Magyar D.M. с соавторами было выявлено практически 4-х кратное увеличение частоты преждевременных родов в случае аденомэктомии во время беременности [94].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

* Хирургическое лечение рекомендовано, если во время беременности происходит увеличение размеров аденомы гипофиза, осложняющееся развитием хиазмального синдрома. Перед операцией показано проведение МРТ (без контрастного усиления) [29].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

*Медикаментозная терапия.*

* При усугублении симптомов акромегалии возможно возобновление медикаментозной терапии с целью улучшения самочувствия, но не попытки нормализации уровня ИРФ-1, который, как было указано выше, не используется для мониторинга активности акромегалии во время беременности [88,89].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

* Как показал ряд исследований, терапия бромкриптином может быть полезной для контроля над симптомами и осложнениями акромегалии во время беременности без развития неонатальных осложнений 87,88,94,95].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

Практически отсутствуют данные о применении каберголина во время беременности.

Препараты аналогов соматостатина способны проникать через плаценту и попадать в систему кровообращения плода. Кроме того, подкожные инъекции октреотида могут вызывать снижение маточного кровотока. Имеются литературные данные о применении октреотида во время беременности. Большинство беременностей закончились неудачно. Представлено нескольких случаев, когда женщины получали терапию длительно действующими аналогами соматостатина. Все новорожденные отставали от своего гестационного возраста [88,96].

* В настоящее время рекомендуется прекращение терапии длительно действующими аналогами соматостатина за 2-3 месяца до планируемой беременности [87].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 3)**

Имеется лишь несколько сообщений о применении пегвисоманта во время беременности при акромегалии:

1 случай – терапия пегвисомантом в виде монотерапии с отменой в 1-ом триместре;

1 случай – монотерапия пегвисомантом в течение всей беременности с положительным исходом: пациентка хорошо переносила препарат, беременность протекала без осложнений, ребенок родился здоровым, с нормальными параметрами веса и роста;

1 случай - комбинированная терапия пегвисомантом 40 мг х 2 раза в неделю и сандостатином ЛАР 30 мг 1 раз в 3 недели после нерадикальной аденомэктомии в течение всей беременности с положительным исходом.

* Ввиду отсутствия достаточных сведений о безопасности применения пегвисоманта во время беременности в настоящее время отсутствуют соответствующие рекомендации [97].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 3)**

* Наличие акромегалии в большинстве случаев не влияет отрицательно на новорожденного. Не наблюдались значительные риски развития пороков плода [89,98].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

# **Критерии оценки качества медицинской помощи**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Критерии качества | Уровень достоверности доказательств | Уровень убедительности рекомендаций |
| 1. | Выполнено исследование уровня инсулиноподобного фактора роста 1 в сыворотке крови | 2 | В |
| 2. | Выполнено исследование уровня соматотропного гормона в крови на 0, 30, 60, 90, 120 минутах от начала проведения орального глюкозотолерантного теста (или без глюкозотолерантного теста у пациентов с декомпенсированным сахарным диабетом) (при отсутствии превышения верхней границы нормы инсулиноподобного фактора роста 1 в сыворотке крови более чем в 1,5 раза) | 3 |  С |
| 3. | Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга или компьютерная томография головного мозга | 1 | В |
| 4. | Выполнено исследование уровня глюкозы в крови и/или исследование уровня гликированного гемоглобина в крови | 3 | С |
| 5. | Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, калий, натрий, кальций) | 3 | С |
| 6. | Выполнена консультация врачом - офтальмологом с проверкой остроты зрения, осмотром глазного дна, оценкой полей зрения (при выявлении макроаденомы гипофиза) | 2 | В |
| 7. | Выполнено УЗИ печени и желчного пузыря (при назначении лечения длительно действующими аналогами соматостатина до назначения и 1 раз в 6 месяцев при длительном лечении) | 2 | В |

# **Список литературы**

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Пособие для врачей. М.; 2012.
2. Молитвословова Н.Н., Рожинская Л. Я, Мельниченко Г.А. Российский консенсус по диагностике, лечению и мониторингу акромегалии (проект). Проблемы эндокринологии. - 2007 - т. 53. - №4. - С 37-42.
3. Faje A.T., Barkan A.L. Basal, but not pulsatile, growth hormone secretion determines the ambient circulating levels of insulin-like growth factor-I. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:2486–2491.)
4. Caregaro L, Favaro A, Santonastaso P, et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), a nutritional marker in patients with eating disorders. 99(11):3933–3951 Clin Nutr. 2001; 20:251–257.
5. Clayton KL, Holly JM, Carlsson LM, et al. Loss of the normal relationships between growth hormone, growth hormone-binding protein and insulin-like growth factor-I in adolescents with insulindependent diabetes mellitus. Clin Endocrinol (Oxf). 1994; 41:517–524.
6. WeberMM, Auernhammer CJ, Lee PD, Engelhardt D, Zachoval R. Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in adult patients with severe liver disease before and after orthotopic liver transplantation. Horm Res. 2002; 57:105–112.
7. Kim HJ, Kwon SH, Kim SW, et al. Diagnostic value of serum IGF-I and IGFBP-3 in growth hormone disorders in adults. Horm Res. 2001; 56:117-123.
8. Fukuda I, Hizuka N, Itoh E, et al. Acid-labile subunit in growth hormone excess and deficiency in adults: evaluation of its diagnostic value in comparison with insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. Endocr J. 2002; 49:379-386.
9. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. Pituitary. 2013; 16:294–302.
10. Minuto F, Resmini E, Boschetti M, Arvigo M, Sormani MP, Giusti M, Ferone D, Barreca A Assessment of disease activity in acromegaly by means of a single blood sample: comparison of the 120th minute postglucose value with spontaneous GH secretion and with the IGF system. Clin Endocrinol (Oxf) 2004 61:138 –144
11. Trainer PJ, Barth J, Sturgeon C, Wieringaon G Consensus statement on the standardisation of GH assays. Eur J Endocrinol 2006: 155:1–2
12. Lund B, Eskildsen PC, Lund B, Norman AW, S?rensen OH. Calcium and vitamin D metabolism in acromegaly. Acta Endocrinol (Copenh). 1981; 96:444-450.
13. Kanis JA, Gillingham FJ, Harris P, et al. Clinical and laboratory study of acromegaly: assessment before and one year after treatment. Q J Med. 1974; 43:409–431.
14. Famini P, Maya MM, Melmed S. Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: ten-year experience in 2598 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:1633–1641.
15. Kan E, Kan EK, Atmaca A, Atmaca H, Colak R. Visual field defects in 23 acromegalic patients. Int Ophthalmol. 2013;33: 521–525.
16. Holdaway IM1, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly). Eur J Endocrinol. 2008 Aug;159(2):89-95.
17. Jane JA Jr, Starke RM, Elzoghby MA, et al. Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96: 2732–2740.
18. StarkeRM, RaperDM, Payne SC, VanceML, Oldfield EH, Jane JA Jr. Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:3190–3198.
19. Karavitaki N, Turner HE, Adams CB, et al. Surgical debulking of pituitary macroadenomas causing acromegaly improves control by lanreotide. Clin Endocrinol (Oxf). 2008;68: 970–975.
20. Krieger MD, Couldwell WT, Weiss MH. Assessment of long-term remission of acromegaly following surgery. J Neurosurg. 2003; 98:719–724.
21. Krieger MD, Couldwell WT, Weiss MH. Assessment of long-term remission of acromegaly following surgery. J Neurosurg. 2003; 98:719–724.
22. Freda PU. Monitoring of acromegaly: what should be performed when GH and IGF-1 levels are discrepant? Clin Endocrinol (Oxf). 2009; 71:166–170.
23. Freda PU, Nuruzzaman AT, Reyes CM, Sundeen RE, Post KD. Significance of “abnormal” nadir growth hormone levels after oral glucose in postoperative patients with acromegaly in remission with normal insulin-like growth factor-I levels. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:495–500.
24. Kim EH, Oh MC, Lee EJ, Kim SH. Predicting long-term remission by measuring immediate postoperative growth hormone levels and oral glucose tolerance test in acromegaly. Neurosurgery. 2012;70: 1106–1113
25. Shin MS, Yu JH, Choi JH, Jung CH, Hwang JY, Cho YH, Kim CJ, Kim MS. Neurosurgery. Long-term changes in serum IGF-1 levels after successful surgical treatment of growth hormone-secreting pituitary adenoma. 2013 Sep;73(3):473-9; quiz 479.
26. Dina TS, Feaster SH, Laws ER Jr, Davis DO. MR of the pituitary gland postsurgery: serial MR studies following transsphenoidal resection. Am J Neuroradiol. 1993; 14:763–769.
27. Пржиялковская Е.Г., Абросимов А.Ю., Григорьев А.Ю., Марова Е.И., Рожинская Л.Я. Прогностическое значение экспрессии Ki-67, CD31 и VEGF в соматотропиномах // Ж. Архив патологии, №1, 2010, стр.35-38
28. Nemergut EC, Zuo Z, Jane Jr JA, Laws Jr ER. Predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery: a review of 881 patients. J Neurosurg. 2005; 103:448---54.
29. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK; AACE Acromegaly Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly-2011 update: executive summary. Endocr Pract. 2011 Jul-Aug;17(4):636-46
30. Ronchi CL, Boschetti M, Degli Uberti EC, Mariotti S, Grottoli S, Loli P, Lombardi G, Tamburrano G, Arvigo M, Angeletti G, Boscani PF, Beck-Peccoz P, Arosio M; Italian Multicenter Autogel Study Group in Acromegaly. Efficacy of a slow-release formulation of lanreotide (Autogel) 120 mg) in patients with acromegaly previously treated with octreotide long acting release (LAR): an open, multicentre longitudinal study. Clin Endocrinol (Oxf). 2007 Oct;67(4):512-9.
31. Bevan JS, Newell-Price J, Wass JA, et al. Home administration of lanreotide autogel by patients with acromegaly, or their partners, is safe and effective. Clin Endocrinol (Oxf). 2008; 68:343–349.
32. Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T, et al. Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: a prospective, randomized trial. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93: 2984 –2990.
33. Giustina A, Mazziotti G, Torri V, Spinello M, Floriani I, Melmed S. Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. PLoS One. 2012
34. Petrossians P, Borges-Martins L, Espinoza C, et al. Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs. Eur J Endocrinol. 2005;152: 61-66.
35. Andries M, Glintborg D, Kvistborg A, Hagen C, Andersen M. A 12-month randomized crossover study on the effects of lanreotide Autogel and octreotide long acting repeatable on GH and IGF-l in patients with acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 2008 Mar;68(3):473-80.
36. Yetkin DO, Boysan SN, Tiryakioglu O, Yalin AS, Kadioglu P. Forty month follow-up of persistent and difficultly controlled acromegalic patients treated with depot long acting somatostatin analog octreotide. Endocr J. 2007; 54:459-464.
37. Abs R, Verhelst J, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83:374-378.
38. Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S, Lasio G. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. Clin Endocrinol (Oxf). 2004;61:209-215.
39. Gatta B, Hau DH, Catargi B, Roger P, Tabarin A. Re-evaluation of the efficacy of the association of cabergoline to somatostatin analogues in acromegalic patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2005;63:477-478.
40. Moyes VJ, Metcalfe KA, Drake WM. Clinical use of cabergoline as primary and adjunctive treatment for acromegaly. Eur J Endocrinol. 2008;159:541-545.
41. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1327–1335.
42. Neggers SJ, van Aken MO, de Herder WW, et al. Quality of life in acromegalic patients during long-term somatostatin analog treatment with and without pegvisomant. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:3853–3859
43. Abs R, Verhelst J, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83:374–378.
44. Carmichael JD, Bonert VS, Mirocha JM, Melmed S. The utility of oral glucose tolerance testing for diagnosis and assessment of treatment outcomes in 166 patients with acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:523-527.
45. Dobrashian RD, O’Halloran DJ, Hunt A, Beardwell CG, Shalet SM. Relationships between insulin-like growth factor-1 levels and growth hormone concentrations during diurnal profiles and following oral glucose in acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 1993;38:589-593.
46. Salvatori R, Nachtigall LB, Cook DM, et al (SALSA Study Group). Effectiveness of self- or partner-administration of an extended-release aqueous-gel formulation of lanreotide in lanreotide-na?ve patients with acromegaly. Pituitary. 2010;13:115-122.
47. Yetkin DO, Boysan SN, Tiryakioglu O, Yalin AS, Kadioglu P. Forty month follow-up of persistent and difficultly controlled acromegalic patients treated with depot long acting somatostatin analog octreotide. Endocr J. 2007; 54:459-464.
48. Freda PU, Post KD, Powell JS, Wardlaw SL. Evaluation of disease status with sensitive measures of growth hormone secretion in 60 postoperative patients with acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83: 3808-3816.
49. Minniti G, Gilbert DC, Brada M. Modern techniques for pituitary radiotherapy. Rev Endocr Metab Disord. 2009; 10:135-144.
50. Petit JH, Biller BM, Coen JJ, et al. Proton stereotactic radiosurgery in management of persistent acromegaly. Endocr Pract. 2007; 13:726-734.
51. Giustina A, Bonadonna S, Bugari G, et al. High-dose intramuscular octreotide in patients with acromegaly inadequately controlled on conventional somatostatin analogue therapy: a randomised controlled trial. Eur J Endocrinol. 2009; 161:331-338.
52. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:4465-4473.
53. 224. Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:2957- 2968.
54. Melmed S. Medical progress: acromegaly. N Engl J Med. 2006; 355:2558–2573.
55. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. J Clin Invest. 2009;119:3189–3202.
56. Castinetti F, Morange I, Dufour H, Regis J, Brue T. Radiotherapy and radiosurgery in acromegaly. Pituitary. 2009; 12:3–10.
57. Melmed S, Colao A, Barkan A, et al (Acromegaly Consensus Group). Guidelines for acromegaly management: an update. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:1509- 1517.
58. Castinetti F, Taieb D, Kuhn JM, et al. Outcome of Gamma Knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly: correlation with initial hypersecretion. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:4483-4488.
59. Attanasio R, Epaminonda P, Motti E, et al. GammaKnife radiosurgery in acromegaly: a 4-year follow-up study. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:3105-3112.
60. Pollock BE, Jacob JT, Brown PD, Nippoldt TB. Radiosurgery of growth hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with biochemical remission. J Neurosurg. 2007; 106:833-838.
61. Ronchi CL, Attanasio R, Verrua E, et al. Efficacy and tolerability of gamma knife radiosurgery in acromegaly: a 10-year follow-up study. Clin Endocrinol (Oxf). 2009; 71:846–852.
62. Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Osti M, et al. The longterm efficacy of conventional radiotherapy in patients with GH-secreting pituitary adenomas. Clin Endocrinol (Oxf). 2005; 62:210-216.
63. Barkan AL, Halasz I, Dornfeld KJ, et al. Pituitary irradiation is ineffective in normalizing plasma insulinlike growth factor I in patients with acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82: 3187-3191.
64. Xu Z, Lee Vance M, Schlesinger D, Sheehan JP. Hypopituitarism after stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas. Neurosurgery. 2013 Apr;72(4):630-7; 636-7.
65. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, et al. Mortality in patients with pituitary disease. Endocr Rev. 2010; 31:301- 342.
66. Mestron A, Webb SM, Astorga R, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). Eur J Endocrinol. 2004;151: 439-446.
67. Erfurth EM, B?low B, Mikoczy Z, Svahn-Tapper G, Hagmar L. Is there an increase in second brain tumours after surgery and irradiation for a pituitary tumour? Clin Endocrinol (Oxf). 2001; 55:613-616.
68. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:800- 804.
69. Tsang RW, Laperriere NJ, Simpson WJ, Brierley J, Panzarella T, Smyth HS. Glioma arising after radiation therapy for pituitary adenoma: a report of four patients and estimation of risk. Cancer. 1993; 72:2227-2233.
70. Brada M, Ford D, Ashley S, et al. Risk of second brain tumour after conservative surgery a nd radiotherapy for pituitary adenoma. BMJ. 1992; 304:1343-1346.
71. Claessen KM, Ramautar SR, Pereira AM, Romijn JA, Kroon HM, Kloppenburg M, Biermasz NR. Increased clinical symptoms of acromegalic arthropathy in patients with long-term disease control: a prospective follow-up study. Pituitary. 2014 Feb;17(1):44-52.
72. Miller A, Doll H, David J, Wass J. Impact of musculoskeletal disease on quality of life in long-standing acromegaly. Eur J Endocrinol. 2008; 158:587-593.
73. Herrmann BL, Mortsch F, Berg C, Weischer T, Mohr C, Mann K. Acromegaly: a cross-sectional analysis of the oral and maxillofacial pathologies. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2011 Jan;119(1):9-14.
74. Davi MV, Dalle Carbonare L, Giustina A, Ferrari M, Frigo A, Lo Cascio V, Francia G.Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. Eur J Endocrinol 2008:159(5): 533–540
75. Sze L, Schmid C, Bloch KE, Bernays R, Brandle M Effect of transsphenoidal surgery on sleep apnoea in acromegaly. Eur J Endocrinol 2007 156(3):321–329
76. Grunstein RR, Ho KK, Sullivan CE Effect of octreotide, a somatostatin analog, on sleep apnea in patients with acromegaly. Ann Intern Med (1994) 121(7):478–483
77. Herrmann BL, Wessendorf TE, Ajaj W, Kahlke S, Teschler H, Mann K Effects of octreotide on sleep apnoea and tongue volume (magnetic resonance imaging) in patients with acromegaly. Eur J Endocrinol (2004) 151(3):309–315 43. Ip MS,
78. Tan KC, Peh WC, Lam KS Effect of Sandostatin LAR on sleep apnoea in acromegaly: correlation with computerized tomographic cephalometry and hormonal activity. Clin Endocrinol (2001) 55(4):477–483
79. Biering H, Knappe G, Gerl H, Lochs H. Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome [in German]. Acta Med Austriaca. 2000; 27:27-31.
80. Kasayama S, Otsuki M, Takagi M, et al. Impaired beta-cell function in the presence of reduced insulin sensitivity determines glucose tolerance status in acromegalic patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2000;52: 549-555.
81. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. Endocr Rev. 2004; 25:102-152.
82. Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M, et al. Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:84-90.
83. Dworakowska D, Gueorguiev M, Kelly P, et al. Repeated colonoscopic screening of patients with acromegaly: 15-year experience identifies those at risk of new colonic neoplasia and allows for effective screening guidelines. Eur J Endocrinol. 2010; 163:21-28.
84. Alexopoulou O, Bex M, Kamenicky P, Mvoula AB, Chanson P, Maiter D. Prevalence and risk factors of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus at diagnosis of acromegaly: a study in 148 patients. Pituitary. 2014 Feb;17(1):81-9
85. Monaghan JM, Godber IM, Lawson N, Kaur M, Wark G, Teale D, Hosking DJ. Longitudinal changes of insulin-like growth factors and their binding proteins throughout normal pregnancy. Ann Clin Biochem. 2004 May;41(Pt 3):220-6.
86. Beckers A, Stevenaert A, Foidart JM, Hennen G, Frankenne F. Placental and pituitary growth hormone secretion during pregnancy in acromegalic women. J Clin Endocrinol Metab. 1990; 71:725-731.
87. Cozzi R, Attanasio R, Barausse M. Pregnancy in acromegaly: a one-center experience. Eur J Endocrinol. 2006;155:279-284.
88. Caron P, Broussaud S, Bertherat J, et al. Acromegaly and pregnancy: a retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:4680-4687.
89. Herman-Bonert V, Seliverstov M, Melmed S. Pregnancy in acromegaly: successful therapeutic outcome. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:727-731.
90. Leung KC, Johannsson G, Leong GM, Ho KK. Estrogen regulation of growth hormone action. Endocr Rev. 2004; 25:693-721.
91. Manoranjan B, Salehi F, Scheithauer BW, Rotondo F, Kovacs K, Cusimano MD. Estrogen receptors alpha and beta immunohistochemical expression: clinicopathological correlations in pituitary adenomas. Anticancer Res. 2010; 30:2897-2904.
92. Chaidarun SS, Klibanski A, Alexander JM. Tumorspecific expression of alternatively spliced estrogen receptor messenger ribonucleic acid variants in human pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82:1058-1065.
93. Kupersmith MJ, Rosenberg C, Kleinberg D. Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas. Ann Intern Med. 1994; 121:473-477.
94. Molitch ME. Pituitary and Adrenal Disorders of Pregnancy. Dec 31. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors.  Endotext 2015
95. Raymond JP, Goldstein E, Konopka P, Leleu MF, Merceron RE, Loria Y. Follow-up of children born of bromocriptine-treated mothers. Horm Res. 1985; 22:239- 246.
96. Montini M, Pagani G, Gianola D, Pagani MD, Piolini R, Camboni MG. Acromegaly and primary amenorrhea: ovulation and pregnancy induced by SMS 201-995 and bromocriptine. J Endocrinol Invest. 1990;13:193.
97. Brian SR, Bidlingmaier M, Wajnrajch MP, Weinzimer SA, Inzucchi SE. Treatment of acromegaly with pegvisomant during pregnancy: maternal and fetal effects. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:3374-3377.
98. Caron P, Gerbeau C, Pradayrol L. Maternal-fetal transfer of octreotide. N Engl J Med. 1995; 333:601-602.

# **Приложение А1.**

# **Состав рабочей группы**

**Председатель:**

Бурлак С.А. – главный внештатный эндокринолог Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики, заведующий эндокринологическим отделением государственного учреждения «Республиканская клиническая больница»

**Члены:**

Жеребцова Н.З. – врач - эндокринолог эндокринологического отделения государственного учреждения «Республиканская клиническая больница»;

Губина Т.И. – врач - эндокринолог консультативной поликлиники государственного учреждения «Республиканская клиническая больница»;

Дутка И.М. – врач - эндокринолог консультативной поликлиники государственного учреждения «Бендерская центральная городская больница»;

Лягу А.А. – врач - эндокринолог консультативной поликлиники государственного учреждения «Бендерская центральная городская больница»;

Сидченко Е.С. – ассистент кафедры терапии №2 медицинского факультета «Приднестровского государственного университета им. Т.Г. Шевченко».

**Конфликт интересов:** конфликт интересов отсутствует.

Экспертизу проекта клинических рекомендаций провелэксперт по клиническому направлению «Эндокринология» Окушко Р.В. – кандидат медицинских наук, директор Государственного образовательного учреждения среднего профессионального образования «Приднестровский государственный медицинский колледж им. Л. А. Тарасевича»

 **Конфликт интересов:** конфликт интересов отсутствует.

# **Приложение А2**

# **Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

В основе данных клинических рекомендаций положены клинические рекомендации всероссийской общественной организации «Российской ассоциации эндокринологов», адаптированные экспертной группой ведущих специалистов эндокринологов Приднестровской Молдавской Республики.

Настоящие клинические документы несут рекомендательный характер для организаторов здравоохранения и практикующих специалистов соответствующего клинического направления. Виды и объемы медицинской помощи населению Приднестровской Молдавской Республики, в соответствии с данными клиническими рекомендациями, могут быть обеспечены за счет средств и в пределах лимитов финансирования, предусмотренных законами о республиканском бюджете, при наличии источников финансирования, а также других поступлений, не запрещенных действующим законодательством Приднестровской Молдавской Республики. Объем диагностических и лечебных мероприятий для конкретного пациента определяет лечащий врач, в соответствии с требованиями к объему исследований при определенных заболеваниях, состояниях, с учетом возможностей лечебно-профилактической организации по предоставлению определенных видов исследований и лечения.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в пять лет или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием, но не чаще 1 раза в 6 месяцев. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

Рекомендации к схемам применения и дозам лекарственных препаратов, прописаны в тексте данных клинических рекомендаций.

Настоящие клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативных правовых актов:

1. Закон Приднестровской Молдавской Республики от 16 января 1997 года
№ 29-З «Об основах охраны здоровья граждан» (СЗМР 97-1) в текущей редакции;
2. Постановление Правительства Приднестровской Молдавской Республики от 31 января 2020 года № 16 «Об утверждении Программы государственных гарантий оказания гражданам Приднестровской Молдавской Республики бесплатной медицинской помощи» (САЗ 20-6);
3. Приказ Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики от 6 мая 2021 года № 363 «Об утверждении Порядка разработки и применения клинических рекомендаций по вопросам оказания медицинской помощи» (регистрационный № 10285 от 3 июня 2021 года) (САЗ 21-22).

# **Приложение Б**

# **Алгоритмы действий врача**



# **Приложение В**

**Информация для пациента.**

Что такое Акромегалия?

Акромегалия – редкое заболевание, развивающееся при повышенной выработке гормона роста (*синоним*– соматотропный гормон или СТГ) доброкачественной опухолью (аденомой) гипофиза.

Гипофиз – маленькая железа в форме боба, расположенная в основании головного мозга, несколько позади носа и между ушами. Несмотря на небольшой размер, эта железа секретирует гормоны, которые оказывают влияние на весь организм.

Акромегалия развивается чаще всего в среднем возрасте, когда зоны роста уже закрыты и кости в длину уже расти не могут. Если же её развитие приходится на детский или подростковый возраст, когда еще продолжается рост тела, то избыток гормона роста вызывает гигантизм.

Симптомы акромегалии развиваются медленно, пациенты и их близкие как правило даже не замечают изменений во внешности, поэтому диагноз заболевания ставится только через несколько лет после его начала.

Какие причины возникновения Акромегалии?

Причиной акромегалии является избыточная продукция гормона роста. Источником повышенного гормона роста при акромегалии практически всегда является гипофиз и очень редко - опухоли легких и желудочно-кишечного тракта. Гормон роста играет важную роль в росте и регенерации (обновлении) костей скелета и других тканей. Под его воздействием в печени вырабатывается другой гормон, называемый инсулиноподобный фактор роста 1 типа – ИФР-1 (*синоним-* соматомедин-С), который действует подобно гормону роста на большинство тканей организма.

Какие симптомы Акромегалии?

Наиболее частым симптомом акромегалии является увеличение размера рук и ног. Пациенты замечают, что кольца малы или больше не снимаются, изменился размер перчаток и обуви. Частыми проявлениями также бывают боли в суставах и спине. При акромегалии наблюдаются постепенные изменения черт лица, увеличение размеров и выступание вперед нижней челюсти и бровей, увеличение носа, утолщение губ, расширение промежутков между зубами.

*Типичные симптомы* акромегалии:

• Увеличение рук и ног

• Укрупнение черт лица

• Выстояние нижней челюсти, изменение прикуса (нижние зубы выступают за верхние)

• Кожа более толстая и сальная

• Повышенная потливость

• Общая и мышечная слабость

• Грубый, низкий голос из-за утолщения голосовых связок и увеличения носовых пазух

• Тяжелый храп и с частыми прерываниями дыхания во сне (апноэ) вследствие отека тканей, которые перекрывают верхние дыхательные пути

• Нарушения зрения

• Головные боли

• Увеличение языка

• Боли в спине

• Боли и ограничение движений в суставах

• Нарушение менструального цикла у женщин

• Снижение сексуального желания у мужчин, нарушение эрекции

• Увеличение печени, сердца, почек, селезенки и других органов

• Увеличение размеров грудной клетки

Прогрессирование акромегалии может приводить к серьезным *осложнениям:*

• Повышенное артериальное давление (гипертензия)

• Заболевания сердца, в частности увеличение размеров сердечной мышцы (кардиомиопатия)

• Артрит

• Сахарный диабет

• Рост полипов кишечника с высоким риском злокачественного перерождения

• Апноэ во сне (задержки дыхания, при увеличении длительности которых может произойти остановка дыхания и внезапная смерть)

• Синдром запястного канала – покалывание или боль в пальцах рук, при сдавливании нервов руки отечными тканями запястья

• Снижение продукции других гормонов гипофиза (гипопитуитаризм)

• Доброкачественные опухоли матки (миомы, фибромы и др.)

• Компрессия спинного мозга

• Потеря зрения

Как диагностируют Акромегалию?

Заболевание очень ярко меняет внешность, поэтому часто диагноз ставится «с порога», т.е. по характерному облику больного. Дальнейшее обследование направлено на подтверждение повышенной секреции гормона роста, поиск опухоли гипофиза, а также выявление осложнений заболевания. Врачом могут быть назначены следующие тесты для подтверждения акромегалии:

• Анализ крови. Специальный анализ крови может выявить повышенную продукцию гормона роста опухолью. Как правило определение гормона роста проводится до и несколько раз после приема растворенной в воде глюкозы (через 30, 60, 90 и 120 минут). В норме после приема глюкозы уровни гормона роста падают, а при его избыточной секреции опухолью гипофиза – остаются высокими. Уровни ИФР-1 также практически всегда повышены при акромегалии, так как секреция ИФР-1 в печени напрямую зависит от концентрации гормона роста в крови.

• Исследование головного мозга. Ваш доктор может выявить опухоль гипофиза на снимке головного мозга, сделанном на магнитно-резонансном томографе (МРТ). В основе метода лежит магнит, поэтому он не является облучающим и радиоактивным.

• Исследование зрения. Осмотр офтальмолога поможет определить, повлиял ли рост опухоли на остроту и поля зрения.

Как лечат Акромегалию?

Основной целью лечения акромегалии является снижение уровней гормона роста и ИФР-1 до нормальных значений. Лечение может быть оперативное, медикаментозное, лучевое (облучение гипофиза) или комбинирование этих методов.

*Хирургическое лечение*. Операция является методом выбора при акромегалии. В некоторых случаях полное удаление опухоли невозможно и может потребоваться дополнительная медикаментозная терапия для нормализации уровней гормона роста и ИФР-1. Нейрохирургическое лечение может проводиться двумя методами:

• Транссфеноидальная операция (в 98% случаев). При этой операции опухоль удаляется через нос. Проводится большинству пациентов с аденомами гипофиза. Осложнения при этой операции встречаются редко, поскольку при операции не затрагиваются никакие другие области головного мозга. После операции не остается видимых рубцов.

• Транскраниальная операция (в настоящее время применяется редко, не более 2% оперативных вмешательств). Выполняется при опухолях больших размеров, распространяющихся в окружающие ткани головного мозга, когда транссфеноидальная операция может быть не эффективной. Транскраниальный доступ к опухоли (краниотомия) осуществляется через верхнюю часть (свод) черепа.

*Медикаментозное лечение*. Препараты, применяющиеся для лечения акромегалии, позволяют эффективно контролировать уровни гормонов в крови и симптомы заболевания, но не позволяют полностью вылечить больного, и после их отмены симптомы заболевания как правило возвращаются вновь.

*Лучевое лечение*. Облучение аденомы гипофиза менее эффективно для лечения акромегалии, так как нормализация уровней гормона роста и ИФР-1 достигается через продолжительное время, иногда через 10 и более лет. Но после достижения целевых значений этих гормонов эффект от лечения остается навсегда. Лучевое лечение может приводить со временем к снижению секреции других гормонов гипофиза (гипопитуитаризму).