

ГОРМОНАЛЬНЫЙ ОТКЛИК НА ЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ У ПАЦИЕНТОВ С СОМАТОТРОПНЫМИ АДЕНОМАМИ ГИПОФИЗА

Халимова Замира Юсуповна, Иссаева Саодат Сайдуллаевна

Доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, заведующий лабораторией нейроэндокринологии и хирургии гипофиза Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика

Ю.Х. Туракулова

E-mail: zam-nar777@mail.ru

Кандидат медицинских наук, докторант Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра

эндокринологии имени академика Ю.Х. Туракулова

E-mail: dr.saodat01@mail.ru

Соматотропные аденомы гипофиза (соматотропиномы) представляют собой один из наиболее распространённых типов гормонально-активных опухолей гипофиза. Они характеризуются чрезмерной секрецией гормона роста (ГР, соматотропина), что приводит к развитию акромегалии у взрослых пациентов или гигантизма у детей и подростков до закрытия зон роста костей. Акромегалия сопровождается характерными клиническими проявлениями: увеличением кистей и стоп, утолщением черт лица, гипергидрозом, артропатиями, кардиомиопатией, сахарным диабетом, артериальной гипертензией и другими системными нарушениями. Кроме того, опухоль может вызывать симптомы сдавления окружающих структур — нарушения зрения (битемпоральная гемианопсия), головные боли, гипопитуитаризм. Основными методами лечения соматотропных аденом являются трансфеноидальная хирургия, медикаментозная терапия (агонисты соматостатина, антагонисты рецепторов ГР, аналоги дофамина в

отдельных случаях) и лучевая терапия (ЛТ). Хирургическое вмешательство позволяет достичь ремиссии у значительной части пациентов с микроаденомами, однако при макроаденомах, инвазивном росте или остаточной ткани после операции часто требуется дополнительное лечение. Лучевая терапия занимает важное место именно в тех случаях, когда хирургия не приводит к полной нормализации гормональной секреции или когда оперативное лечение противопоказано.

Цель исследования Целью проведённого исследования являлась комплексная оценка клинических проявлений и динамики ключевых гормональных показателей (уровень гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 — ИФР-1) у пациентов с верифицированными соматотропными аденомами гипофиза в ранние (через 1 год) и отдалённые (2–10 лет) сроки после проведения курса лучевой терапии.

Материалы и методы - В исследование было включено 94 пациента с диагнозом соматотропная аденома гипофиза, которым в качестве одного из этапов лечения была проведена лучевая терапия. Среди обследованных — 26 мужчин (27,7 %) и 68 женщин (72,3 %), что отражает типичное преобладание женского пола среди пациентов с акромегалией. Все пациенты проходили лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эндокринологии имени академика Ю.Х. Туракулова.

Для анализа динамики гормональных изменений пациенты были разделены на три группы в зависимости от сроков наблюдения после завершения курса ЛТ:

- a) Группа 1 — наблюдение через 1 год после ЛТ (n = 26 человек);
- b) Группа 2 — наблюдение через 2–5 лет (n = 21 человек);
- c) Группа 3 — наблюдение через 6–10 лет (n = 47 человек).

Оценка гормонального статуса проводилась на основании определения базального уровня ГР, теста на подавление ГР глюкозой (у части пациентов), а также уровня ИФР-1 с учётом возрастных и половых нормативов. Статистическая обработка включала расчёт средних значений, стандартных отклонений, а также оценку достоверности различий (указаны р-значения).

Результаты исследования

До начала лучевой терапии Перед проведением ЛТ у значительной части пациентов наблюдалась выраженная гиперсекреция гормона роста. В частности, у 20,2 % больных уровень ГР не подавлялся в ходе перорального глюкозотолерантного теста ($p = 0,005$), а у 22,3 % пациентов даже после различных лечебных мероприятий ГР не снижался до нормативных значений ($p = 0,008$). Это свидетельствует о резистентности опухоли к предшествующим видам терапии (хирургия и/или медикаментозное лечение) и необходимости применения ЛТ.

Через 1 год после ЛТ (группа 1) В ранние сроки после лучевой терапии эффект проявляется ещё недостаточно выражено. Высокий (неподавленный) уровень ГР сохранялся у 38,4 % пациентов ($p = 0,005$). Субоптимальное снижение ГР (снижение есть, но не до целевых значений) наблюдалось у 34,6 % больных ($p = 0,008$). Полная ремиссия (нормализация ГР и ИФР-1) была достигнута лишь у 27 % пациентов ($p = 0,018$).

Особенно показательны данные по ИФР-1: через 1 год после ЛТ целевые значения ИФР-1 не были достигнуты у 77 % больных ($p = 0,001$), а нормализация отмечена только у 23 % ($p < 0,01$). Это подтверждает известный факт, что эффект ЛТ на секрецию ГР и ИФР-1 развивается постепенно и редко бывает максимальным в течение первого года.

Через 2–5 лет после ЛТ (группа 2) В средние сроки наблюдения отмечается существенное улучшение показателей. Неподавленные уровни

ГР сохранялись лишь у 9,5 % пациентов ($p = 0,10$), субоптимальное снижение — у 23,8 % ($p = 0,04$). При этом ремиссия была достигнута у 66,7 % больных ($p = 0,001$), что в 2,5 раза выше, чем в группе 1.

По ИФР-1 нормализация наблюдалась уже у 57 % пациентов ($p < 0,05$), что указывает на продолжающийся процесс фиброизирования и уменьшения секреторной активности опухолевых клеток под влиянием радиационного повреждения.

Через 6–10 лет после ЛТ (группа 3) Наиболее благоприятные результаты зафиксированы в отдалённые сроки. Средний уровень ГР составил $1,4 \pm 1,2$ мМЕ/л ($p = 0,001$), что свидетельствует о выраженном подавлении секреции. Повышенный или недостаточно сниженный уровень ГР сохранялся лишь у 15 % пациентов. Полная ремиссия была достигнута у 70,2 % больных.

По ИФР-1 нормализация отмечена у 70 % пациентов ($p < 0,01$). Эти данные демонстрируют, что максимальный терапевтический эффект лучевой терапии при соматотропных аденомах развивается именно в отдалённые сроки — через 6–10 лет после облучения.

Выводы

Проведённое исследование убедительно показывает, что лучевая терапия является эффективным методом лечения пациентов с соматотропными аденомами гипофиза, особенно в случаях резистентности к хирургии и медикаментозной терапии. ЛТ приводит к достоверному и прогрессирующему снижению уровней гормона роста и ИФР-1. Наиболее выраженный и стабильный терапевтический эффект достигается в отдалённые сроки наблюдения — преимущественно через 6–10 лет после

завершения курса облучения, когда ремиссия достигается у более чем 70 % пациентов. В ранние сроки (первый год) эффект ЛТ проявляется слабее, что требует продолжения динамического наблюдения, контроля гормональных показателей и, при необходимости, поддерживающей медикаментозной терапии. Полученные результаты подчёркивают важность длительного диспансерного наблюдения за пациентами после лучевой терапии, поскольку гормональный ответ развивается медленно, но в большинстве случаев приводит к стойкой ремиссии акромегалии. Это позволяет улучшить качество жизни больных, снизить риск осложнений акромегалии и уменьшить потребность в пожизненной медикаментозной коррекции. Дальнейшие исследования должны быть направлены на сравнение эффективности различных режимов ЛТ (конвенциональной, стереотаксической, протонной), а также на оценку отдалённых побочных эффектов (гипопитуитаризм, риск вторичных опухолей) для оптимизации тактики лечения.

Литература

1. Халимова З. Ю., Иссаева С. С., Урманова Ю. М. Соматотропные аденомы гипофиза: динамика гормональных показателей после комбинированного лечения // Ўзбекистон эндокринология журналы. — 2023. — № 2. — Б. 34–42. (O'zbekistonda somatotroplar bo'yicha klinik kuzatuvlar va ЛТ effekti haqida)
2. Урманова Ю. М., Халимова З. Ю., Каримова М. М. Акромегалияда радиотерапиянинг узок муддатли натижалари (Ўзбекистон Республикаси клиник тажрибаси) // Тиббиётда янги кун. — 2022. — № 4. — Б. 56–63.
3. Исмаилов С. И., Халимова З. Ю., Алиева Д. А. va boshq. Акромегалиянинг Ўзбекистонда эпидемиологияси ва даволаш стратегиялари // Республика эндокринология маркази илмий тўплами. — Тошкент, 2021. — Б. 78–85.

4. Katznelson L., Laws E. R., Melmed S. et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2014. — Vol. 99, № 11. — P. 3933–3951. doi: 10.1210/jc.2014-2370 (Xalqaro guideline; JIT va boshqa davolash usullari bo'yicha tavsiyalar)
5. Gheorghiu M. L. Updates in outcomes of stereotactic radiation therapy in acromegaly // Pituitary. — 2017. — Vol. 20, № 1. — P. 154–168. doi: 10.1007/s11102-016-0783-5 (Stereotaktik JITning samaradorligi va GH/IGF-1 ga ta'siri haqida yangi ma'lumotlar)
6. Jenkins P. J., Bates P., Carson M. N. et al. Long term effect of external pituitary irradiation on IGF1 levels in patients with acromegaly free of adjunctive treatment // Clinical Endocrinology. — 2009. — Vol. 71, № 3. — P. 395–401.