Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Циберкин Александр Иванович

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РЕЗУЛЬТАТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СОМАТОТРОПНЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГИПОФИЗА

3.1.19. Эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Гринева Елена Николаевна
доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент РАН

Санкт-Петербург – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 16
1.1 Определение и эпидемиология акромегалии 16
1.2 Этиология акромегалии 17
1.3 Патогенез акромегалии 19
1.4 Клинические проявления и осложнения акромегалии 20
1.5 Диагностика акромегалии 23
1.6 Лечение акромегалии 25
1.7 Оценка результатов хирургического лечения акромегалии 27
1.8 Трудности и ограничения раннего выявления 29
персистенции акромегалии в послеоперационном периоде 29
1.9 Предикторы ремиссии акромегалии 30
1.10 Уровень гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1 в раннем послеоперационном периоде как предикторы ремиссии акромегалии 34
1.11 Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией в диагностике рецидива или персистенции акромегалии 36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 41
2.1 Общая характеристика пациентов и дизайн исследования 41
2.2 Общеклинические методы обследования 44
2.3 Лабораторные методы обследования 46
2.4 Инструментальные методы исследования 47
2.5 Позитронно-эмиссионная компьютерная томография гипофиза 48
2.6 Статистическая обработка данных 49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 51
3.1 Характеристика включенных в исследование пациентов 51
3.2 Клинические проявления и осложнения акромегалии 52
3.3 Подтверждение диагноза акромегалии 56
3.4 Результаты транссфеноидальной аденомэктомии 58

3.5 Предоперационные предикторы ремиссии акромегалии после транссфеноидальной эндоскопической аденомэктомии 59
3.6. Послеоперационные предикторы ремиссии акромегалии после транссфеноидальной аденомэктомии 67
3.7 Применение позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой при акромегалии 76
3.8 Клинические примеры применения выявленных предикторов для прогнозирования результатов хирургического лечения акромегалии 83
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ 93
4.1 Описание исследования 93
4.2 Демографические и общеклинические характеристики пациентов 97
4.3 Предоперационный уровень гормона роста 100
и инсулиноподобного фактора роста 1 100
4.4 Уровень раннего послеоперационного гормона роста 101
4.5 Пероральный глюкозотолерантный тест через 14 суток после операции 103
4.6 Уровень послеоперационного инсулиноподобного фактора роста 1 107
4.7 Размеры и характер роста аденомы 107
4.8 Построение модели 111
4.9 Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией для визуализации ткани соматотропиномы 112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 116
ВЫВОДЫ 118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 120
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ 121
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 124

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Акромегалия – тяжелое нейроэндокринное заболевание, развитие которого в подавляющем большинстве случаев обусловлено гиперпродукцией гормона роста (ГР) аденомой гипофиза у пациентов с завершенным ростом [4]. Мировая распространенность этого хронического инвалидизирующего заболевания составляет 5,9 случаев на 100 тыс. населения [14, 64]. В Российской Федерации (РФ) распространенность акромегалии варьирует в зависимости от региона и составляет от 0,2 до 11 случаев на 100 тыс. населения [12].

Хронический избыток ГР приводит к снижению качества жизни, ранней инвалидизации и увеличению общей смертности. Средняя продолжительность жизни у больных акромегалией на 10 лет меньше по сравнению с общей популяцией за счет развития кардиоваскулярных, респираторных и онкологических осложнений [120]. Достижение биохимической ремиссии заболевания связано со снижением общей смертности до близких к общепопуляционным показателям, что определяет ключевую цель лечения – нормализацию уровня ГР и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) [24]. Поздняя диагностика акромегалии, в свою очередь, ассоциирована с повышенной смертностью: за каждый год, прошедший без ремиссии, выживаемость пациентов снижается на 1% [96].

Методом выбора при лечении пациентов с акромегалией является хирургическое удаление соматотропиномы, за которым, при необходимости, следуют медикаментозная и лучевая терапия [4]. Эффективность хирургического вмешательства варьирует в широких пределах – от 40–60% при макроаденомах до 70–90% при микроаденомах [124]. В отдельных регионах России частота полной биохимической ремиссии на фоне хирургического лечения, медикаментозной и лучевой терапии составляет 60% [15]. Несвоевременное выявление персистенции или рецидива заболевания после операции ведет к пролонгированию периода гиперсекреции ГР, что увеличивает риск кардиоваскулярных, метаболических и

онкологических осложнений, а также повышает экономические затраты на лечение.

В связи с этим особую актуальность приобретает поиск надежных предикторов, позволяющих прогнозировать результат хирургического лечения уже в раннем послеоперационном периоде. Установление определенных предикторов и разработка алгоритма послеоперационного обследования поможет выделить пациентов с высоким риском рецидива акромегалии, у которых будет обосновано более тщательное наблюдение после транссфеноидальной аденомэктомии (ТСА). Своевременное медицинское вмешательство у больных высокого риска персистенции/рецидива заболевания позволит снизить экономические затраты на лечение пациентов с акромегалией, наряду с улучшением исходов лечения заболевания.

Ранняя оценка результатов хирургического вмешательства имеет принципиальное значение для оптимизации дальнейшей тактики: принятия решений о назначении медикаментозного лечения, повторного хирургического вмешательства или радиотерапии.

Несмотря на наличие исследований, посвященных предоперационным факторам (размер опухоли, уровень ГР, степень инвазии), их прогностическая ценность остается неоднозначной, а данные о роли раннего послеоперационного определения ГР и его динамики в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) противоречивы

Кроме того, в клинической практике отсутствует унифицированный алгоритм обследования, позволяющий стратифицировать пациентов по риску персистенции заболевания и оптимизировать сроки назначения адъювантной терапии.

Однако, ряд исследований последних лет демонстрирует, что уже в первые сутки после операции уровень ГР может служить надежным предиктором будущей ремиссии [50, 131]. Это позволяет прогнозировать исход лечения значительно раньше, чем при классических критериях, и оперативно корректировать лечебную стратегию.

Таким образом, актуальность настоящего исследования обусловлена необходимостью уточнения прогностической значимости предоперационных (включая степень инвазии) и ранних послеоперационных (уровень ГР через 24 часа и в ПГТТ через 14 дней) маркеров; и разработки практического алгоритма обследования для раннего выявления пациентов с высоким риском персистенции акромегалии.

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день в литературе активно обсуждается вопрос поиска факторов, позволяющих прогнозировать результаты лечения акромегалии [62].

К традиционным предикторам, ассоциированным с нерадикальным хирургическим лечением, относят большой размер опухоли (макроаденому), параселлярный рост (степень Knosp 3–4), высокие предоперационные уровни ГР и ИФР-1, молодой возраст пациента, а также недостаточный опыт оперирующего хирурга [72, 101].

Однако, эти факторы в основном характеризуют биологию опухоли и исходное состояние пациента, но не позволяют оценить непосредственный эффект проведенного хирургического вмешательства у конкретного больного. В этой связи в последние годы активно обсуждается перспективность использования раннего послеоперационного определения уровня ГР в качестве индикатора остаточной ткани соматотропиномы и предиктора долгосрочной ремиссии [113]. Тем не менее, выбор оптимальных сроков и методов определения ГР в раннем послеоперационном периоде остается предметом дискуссий [131], что указывает на необходимость дальнейшей стандартизации этого подхода.

Литературный поиск подтверждает эту проблему: на сайте «PubMed» найдено более 200 публикаций по запросу «acromegaly remission predictors», датируемых с 2015 по 2025 год; также найдено около 20 обзоров по теме исследования. Однако подавляющее большинство работ представляют собой ретроспективные наблюдения в отдельных центрах. Исследования часто демонстрируют противоречивые результаты из-за значительной разнородности

выборок, различий в хирургических методиках и критериях ремиссии. Авторы одного из систематических обзоров подчеркивают, что существующие прогностические модели нуждаются в валидации в проспективных исследованиях [72].

В последнее время для решения этой проблемы предлагается использование методов машинного обучения, которые позволяют интегрировать многофакторные данные (клинические, биохимические, визуализационные) и строить персонализированные прогностические алгоритмы [77]. Однако подобные разработки применительно к стратификации риска персистенции акромегалии в раннем послеоперационном периоде пока носят единичный характер и не внедрены в широкую клиническую практику.

Таким образом, несмотря на признанную важность как традиционных предикторов, так и раннего послеоперационного мониторинга уровня ГР, отсутствие единого консенсуса, стандартизированных протоколов и валидированных инструментов для прогнозирования обуславливает актуальность настоящего исследования. Существует потребность в разработке и внедрении клинически применимого алгоритма, который на основе комплекса доступных параметров (включая ранний послеоперационный уровень ГР) позволит стратифицировать пациентов по риску персистенции заболевания уже в первые дни после ТСА, что будет способствовать оптимизации послеоперационного ведения и своевременному назначению адъювантной терапии.

Цель исследования

Оценить результаты транссфеноидальной аденомэктомии у пациентов с акромегалией и выявить факторы, ассоциированные с достижением ремиссии заболевания после хирургического лечения.

Задачи исследования

1. Сравнить клинические параметры, данные гормонального обследования и нейровизуализационные характеристики аденом гипофиза у пациентов с персистенцией и ремиссией акромегалии после транссфеноидальной аденомэктомии.
2. Оценить прогностическую значимость уровня гормона роста, измеренного в раннем послеоперационном периоде, для прогнозирования ремиссии акромегалии и определить его диагностически значимые пороговые значения.
3. Разработать модель прогнозирования вероятности биохимической ремиссии акромегалии после транссфеноидальной аденомэктомии на основе комплекса предоперационных и ранних послеоперационных предикторов.
4. У пациентов с персистирующей акромегалией при отрицательных или сомнительных результатах магнитно-резонансной томографии хиазмально-селлярной области оценить возможность выявления остаточной ткани соматотропиномы с помощью позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой.

Научная новизна

В проспективном клиническом исследовании установлено пороговое значение базального уровня гормона роста через 24 часа после транссфеноидальной аденомэктомии, обладающее максимальной прогностической ценностью для раннего (на 1-е сутки) прогнозирования долгосрочной ремиссии акромегалии. В качестве оптимальной отрезной точки определен показатель гормона роста <1,96 нг/мл. Данный порог продемонстрировал высокую чувствительность (85,7%) и специфичность (74%), и по диагностической точности превзошел оценку гормона роста в пероральном глюкозотолерантном тесте на 14-е сутки после операции (площадь под ROC-кривой 0,859 против 0,727; $p<0,001$), при этом прогностическая ценность перорального глюкозотолерантного теста на 14-е сутки статистической значимости не достигла.

На основе доступных в рутинной клинической практике предоперационных и ранних послеоперационных параметров разработана и апробирована многофакторная прогностическая модель, предназначенная для стратификации риска персистенции заболевания. Доказано, что комбинация критериев: возраст пациента ≥48 лет, предоперационный базальный гормон роста <7,5 нг/мл, максимальный размер аденомы <15,5 мм и уровень гормона роста через 24 часа после операции <1,96 нг/мл — предсказывает долгосрочную ремиссию с высокой дискриминационной способностью (площадь под ROC-кривой = 0,898; 95% доверительный интервал: 0,81–0,96; $p = 1{,}74 \times 10^{-9}$).

Получены новые данные, уточняющие сравнительную значимость традиционных предикторов исхода в современных условиях. В исследуемой когорте инвазивный рост, соответствующий 3-й степени по классификации Knosp, не проявил себя как независимый и статистически значимый предиктор: различия между группами не достигли достоверности ($p = 0{,}222$), а в многофакторной модели вклад данного признака оказался незначимым. В то же время возраст пациента и размер опухоли сохранили свою прогностическую роль. Эти результаты подчеркивают необходимость валидации даже общепризнанных факторов риска в конкретной популяции.

В пилотном исследовании изучена диагностическая ценность позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с использованием ^{18}F-фтордезоксиглюкозы для визуализации остаточной ткани соматотропиномы. У всех пациентов с персистирующей акромегалией, включенных в анализ, отмечено очаговое накопление радиофармпрепарата. Полученные данные подтверждают применимость позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой в сложных диагностических ситуациях, особенно в тех случаях, когда магнитно-резонансная томография не позволяет достоверно оценить наличие остаточной опухолевой ткани.

Теоретическая и практическая значимость работы

Работа вносит вклад в развитие персонализированной медицины в области нейроэндокринологии, обосновывая целесообразность ранней послеоперационной стратификации пациентов с акромегалией по индивидуальному риску. Полученные данные уточняют значение известных прогностических факторов, подтверждая важную роль уровня гормона роста в первые 24 часа после операции как маркера радикальности вмешательства. Установление конкретного порогового значения гормона роста (<1,96 нг/мл) вносит дополнение в существующие биохимические критерии прогноза. Кроме того, работа расширяет теоретические представления о диагностических возможностях, предоставляя новые аргументы в пользу применения позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой, для визуализации метаболически активной остаточной опухоли.

Практическая значимость заключается в создании и апробации клинически применимого инструмента поддержки врачебных решений. На основе комплексного анализа доступных в рутинной практике параметров (возраст ≥48 лет, предоперационный базальный уровень гормона роста <7,5 нг/мл, максимальный размер аденомы <15,5 мм и уровень гормона роста через 24 часа после операции <1,96 нг/мл) разработана прогностическая модель, которая уже на первые сутки с высокой дискриминационной способностью (площадь под ROC-кривой = 0,898) позволяет выделить группы пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом. Внедрение модели в клиническую практику может привести к оптимизации послеоперационного ведения больных акромегалией: внимание врача фокусируется на группе высокого риска, что дает возможность своевременно назначить адъювантную терапию и целенаправленно искать остаточную опухолевую ткань с помощью позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой. Таким образом, результаты исследования создают основу для более обоснованного прогнозирования исходов хирургического лечения и оптимизации тактики ведения пациентов с акромегалией.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в рамках проспективного наблюдательного исследования, организованного на базе эндокринологических и нейрохирургического отделений Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с февраля 2017 года по май 2019 года.

В исследование включено 127 пациентов с верифицированным диагнозом акромегалии, соответствовавших критериям отбора, которым планировалось проводить транссфеноидальную аденомэктомию. Всем пациентам проводилось предоперационное и послеоперационное обследование, включая определение базального уровня гормона роста и его уровня через 24 часа после операции. Исход эффективности хирургического лечения оценивался через 12 месяцев после вмешательства на основании консенсусных критериев ремиссии, что позволило разделить пациентов на группы, достигших ремиссии и с персистенцией заболевания.

Для решения дополнительной задачи, связанной с топической диагностикой остаточной опухоли, подгруппе пациентов с персистирующей акромегалией и неоднозначными данными магнитно-резонансной томографии была проведена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой.

Методологическую основу исследования составил комплекс клинических, лабораторных (определение уровней гормона роста, инсулиноподобного фактора роста 1, уровня гормона роста во время проведения перорального глюкозотолерантного теста) и инструментальных методов обследования, а также иммуногистохимический анализ операционного материала. Полученные данные подвергнуты статистической обработке с использованием современных методов анализа, включая ROC-анализ для определения диагностической ценности и пороговых значений изучаемых параметров, непараметрические критерии для сравнения групп (Манна–Уитни, χ^2 Пирсона) и построение прогностической

модели с помощью бинарной логистической регрессии. Для оценки качества модели использовались площадь под ROC-кривой, чувствительность, специфичность и прогностическая ценность. Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации, протокол одобрен локальным этическим комитетом.

Положения, выносимые на защиту

1. Возраст пациента, размер аденомы гипофиза, а также уровень гормона роста до операции являются значимыми предикторами ремиссии акромегалии после транссфеноидальной аденомэктомии.
2. Базальный уровень гормона роста, оцененный через 24 часа после транссфеноидальной аденомэктомии, является высокоинформативным маркером раннего прогнозирования ремиссии акромегалии и по диагностической точности превосходит определение уровня гормона роста в пероральном глюкозотолерантном тесте на 14-е сутки после операции (площадь под ROC-кривой 0,859 против 0,727).
3. Прогностическая модель, включающая возраст пациента, размер аденомы гипофиза, уровень гормона роста до операции и через 24 часа после транссфеноидальной аденомэктомии, обеспечивает высокую точность прогнозирования ремиссии акромегалии и позволяет стратифицировать пациентов по вероятности достижения ремиссии в раннем послеоперационном периоде.
4. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой, позволяет визуализировать резидуальную ткань соматотропиномы у пациентов с персистирующей акромегалией при отрицательных или сомнительных результатах магнитно-резонансной томографии и может быть использована в качестве дополнительного метода топической диагностики.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом выборки, применением комплекса современных методов клинического, лабораторного и инструментального обследования, а также адекватными поставленным цели и задачам методами статистической обработки данных. Официальная апробация диссертационной работы состоялась на заседании Проблемной комиссии по сердечно-сосудистым заболеваниям и эндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Материалы диссертации были представлены в виде устных и постерных докладов на российских и международных конференциях и конгрессах: 18-м Европейском конгрессе эндокринологов (Мюнхен, Германия, 28–31 мая 2016 г.); III Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, Россия, 1–4 марта 2017 г.); 19-м Европейском конгрессе эндокринологов (Лиссабон, Португалия, 20–23 мая 2017 г.); 6-ой Санкт-Петербургской ежегодной школе эндокринологов-2017 (Санкт-Петербург, Россия, 23–25 ноября 2017 г.); VII Международном Молодежном Медицинском Конгрессе (Санкт-Петербург, Россия, 6–8 декабря 2017 г.); Всероссийской молодежной медицинской конференции с международным участием «Алмазовские чтения-2018» (Санкт-Петербург, Россия, 16–18 мая 2018 г.); 20-м Европейском конгрессе эндокринологов (Барселона, Испания, 19–22 мая 2018 г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы современной эндокринологии: фокус на регионы» (Санкт-Петербург, Россия, 24–26 мая 2018 г.); 21-м Европейском конгрессе эндокринологов (Лион, Франция, 18–21 мая 2019 г.); III Инновационном Петербургском Медицинском Форуме (Санкт-Петербург, Россия, 21–23 апреля 2020 г.); 11-ой Санкт-Петербургской ежегодной школе эндокринологов-2022 (Санкт-Петербург, Россия, 18–20 ноября 2022 г.); Научно-практической

конференции с международным участием «Инновации в Эндокринологии-2023» (Санкт-Петербург, Россия, 27–29 апреля 2023 г.).

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и правилами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Протокол исследования, форма информированного согласия версия 1.0 от 20.12.2016 были одобрены Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 13 февраля 2017 года (выписка № 0102-17). До включения в исследование пациентам разъяснялась суть планируемого исследования и всех процедур, после чего они подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, нашли практическое применение и внедрены в клиническую работу эндокринологических и нейрохирургических отделений Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Определение базального уровня гормона роста на первые сутки после операции является рутинной практикой для формирования индивидуального прогноза и планирования дальнейшего обследования.

Кроме того, выводы работы, касающиеся диагностической ценности позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой, используются при планировании повторных вмешательств у пациентов с персистенцией и рецидивом заболевания.

Материалы диссертации включены в учебные программы Института постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Теоретические положения и практические рекомендации представлены в

лекционных курсах и методических пособиях для врачей-эндокринологов, нейрохирургов и клинических ординаторов, способствуя совершенствованию профессиональной подготовки специалистов в области диагностики и лечения акромегалии.

Личный вклад автора

Личный вклад автора включал планирование дизайна исследования, проведение обзора литературы по тематике работы, участие во всех этапах работы с пациентами (набор пациентов в исследование, их ведение в предоперационном и послеоперационном периодах), анализ медицинской документации, обобщение и статистический анализ полученных данных, подготовку статей, постерных и устных докладов на конгрессах и конференциях.

Публикации

Материалы диссертационной работы представлены в 12 научных публикациях, в их числе в четырех полнотекстовых статьях, опубликованных в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Объем и структура

Диссертационное исследование изложено на 138 страницах. Представленная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, полученных результатов, их обсуждения и выводов по ним, а также списка сокращений и списка литературы. Диссертация содержит 13 таблиц и 19 рисунков. Список литературы включает 133 источника, в том числе 15 отечественных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Определение и эпидемиология акромегалии

Акромегалия – редкое нейроэндокринное заболевание, вызванное избыточной секрецией ГР и ИФР-1 у пациентов с законченным физиологическим ростом, которое проявляется диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей и мягких тканей, кардиомиопатией, артропатией, нарушениями углеводного обмена, ночным апноэ [4].

По данным мета-анализа, опубликованного в 2021 году, распространенность акромегалии в мире составляет 5,9 случаев на 100 тыс. человек, а заболеваемость – 0,38 случаев на 100 тыс. человек в год [64]. В последние десятилетия отмечается рост заболеваемости акромегалией, который связан, в основном, с совершенствованием методов диагностики, однако, заболевание зачастую выявляется уже при наличии осложнений [64]. Средний возраст постановки диагноза составляет 40-47 лет, большинство исследований демонстрируют более высокую распространенность заболевания у женщин (соотношение мужчины/ женщины составляет 1: 1,24) [79].

В РФ с 2005 года данные о больных акромегалией фиксируются в Российском регистре опухолей гипоталамо-гипофизарной области. По данным регистра на конец 2023 года, средняя распространенность акромегалии в РФ составляла 4,0 на 100 тыс. человек и варьировала от 0,2 (Пензенская область) до 11 (Кировская область) случаев на 100 тыс. человек. Всего было зарегистрировано 5054 пациента с акромегалией (28,2% мужчин), медиана возраста на момент постановки диагноза составляла 46,0 [33,0; 53,0] лет [12].

Среди заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы при акромегалии зарегистрирована самая высокая частота инвалидности – 46,2%, сопоставимая с болезнью Иценко-Кушинга (38,1%) [12]. Кроме того, заболевание ассоциировано с увеличением смертности [83]. Средняя продолжительность жизни при этом заболевании на 10 лет меньше по сравнению с общей популяцией и обратно

коррелирует со степенью гиперсекреции ГР. Стандартизированный коэффициент смертности вследствие кардиоваскулярных, цереброваскулярных, метаболических, респираторных заболеваний в 2 раза выше у пациентов с акромегалией [67]. Согласно данным регистра, среди всех заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы, наибольшее число зарегистрированных случаев смерти приходится на акромегалию, причем большинство пациентов погибают по причине сердечно-сосудистых заболеваний (22,1%) [12].

1.2 Этиология акромегалии

В большинстве случаев причиной акромегалии является аденома гипофиза, секретирующая ГР. В целом, среди всех гормонально-активных аденом гипофиза на образования, секретирующие ГР, приходится от 9 до 13% [32]. Большинство соматотропином (95%) развивается спорадически, однако, иногда они могут быть генетически обусловлены. В патогенезе спорадически возникших соматотропином может лежать аномальная экспрессия рецепторов факторов роста, нарушение регуляции клеточного цикла и сигналинга, а также снижение экспрессии генов-супрессоров опухолей [18].

Семейные изолированные аденомы гипофиза могут возникать из-за мутации с потерей функции (loss of function, lof) гена белка, взаимодействующего с арильным углеводородным рецептором (AIP) или быть случаями Х-сцепленного акрогигантизма (XLAG) вследствие гиперэкспрессии гена GPR101 [132].

Акромегалия также может встречаться в рамках наследственных синдромов, например, в составе синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1), который представляет собой аутосомно-доминантный синдром с распространенностью 3-20:100000 и основными проявлениями в виде первичного гиперпаратиреоза, нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и гормонально-активной опухоли гипофиза [87]. В 70-90% случаев основная причина синдрома МЭН-1 – гетерозиготная lof мутация гена MEN1, который находится в хромосоме 11q13.1 и кодирует белок менин. Данный белок в норме регулирует

транскрипцию генов, стабильность генома, пролиферацию и апоптоз клеток [35]. Известно, что в 22-25% случаев при МЭН-1 гормонально активные аденомы гипофиза представлены соматотропиномами [63].

При синдроме МЭН-1 аденомы гипофиза зачастую выявляются в молодом возрасте (средний возраст постановки диагноза – 40 лет), бывают плюригормональными, характеризуются агрессивным ростом и резистентностью к терапии [93]. Стоит отметить, что около 10-20% пациентов с симптомокомплексом МЭН-1 не имеют мутаций в гене MEN-1. При дальнейшем генетическом обследовании у 3% данных пациентов обнаруживается lof мутация в гене CDKN1B (находится в хромосоме 12q13, кодирует белок p27, который регулирует клеточный цикл). Данное состояние определено как синдром МЭН-4 и в большинстве случаев представлено сочетанием первичного гиперпаратиреоза и гормонально-активной аденомы гипофиза (соматотропинома или кортикотропинома) [32].

К еще более редким наследственным синдромам относится синдром Мак-Кьюна-Олбрайта (встречаемость 1-61:1000000) – ненаследственное заболевание с множественными эндокринопатиями (раннее половое созревание, гипертиреоз, синдром Кушинга, гормонально-активная аденома гипофиза, кистозно-фиброзная дисплазия) и кожными проявлениями в виде кофейных пятен. Причиной заболевания является гетерозиготная мутация в гене GNAS (находится в хромосоме 20q13.32, кодирует несколько белков, в том числе, альфа-субъединицу G-белка).

Существуют и другие генетические синдромы, которые могут включать в себя акромегалию: Карни комплекс; генетические синдромы, сочетающие соматотропиному и феохромоцитому/параганглиому (мутации гена SDH или MAX); нейрофиброматоз I типа; туберозный склероз [121].

Менее чем в одном проценте случаев причиной акромегалии является первичная гиперплазия соматотрофов гипофиза, которая чаще всего ассоциирована с такими генетическими заболеваниями, как синдром Мак-Кьюна Олбрайта, комплексом Карни, Х-сцепленным акрогигантизмом [32]. Кроме того, причинами избытка ГР могут быть опухоли гипоталамуса, (ганглиоцитома, гамартома,

глиома), эктопическая секреция соматолиберина или ГР нейроэндокринными опухолями бронхов и поджелудочной железы, лимфомами [13, 51, 95].

Таким образом, основной причиной акромегалии является избыток ГР вследствие аденомы гипофиза, секретирующей ГР, в более редких случаях – вследствие гиперплазии соматотрофов гипофиза, а также опухолей гипоталамуса и опухолей других локализаций, секретирующих соматолиберин или ГР.

1.3 Патогенез акромегалии

Патогенез акромегалии определяет гиперпродукция ГР, который может оказывать как прямые, так и опосредованные эффекты (через ростовые факторы, в частности – ИФР-1) [30]. ГР – это полипептид, состоящий из 191 аминокислоты и содержащий две дисульфидные связи; секретируется ацидофильными клетками передней доли гипофиза. В норме ГР секретируется пульсаторно, с 4-11 пиками секреции в день. Выработка ГР стимулируется соматолиберином, который, в свою очередь, секретируется нейронами аркуатного и вентромедиального ядер гипоталамуса. Соматостатин, который тоже вырабатывается в гипоталамусе, оказывает ингибирующий эффект на секрецию ГР [30].

ГР стимулирует секрецию ИФР-1 гепатоцитами. ИФР-1 представляет собой пептид, состоящий из 70 аминокислот, который взаимодействует с рецептором ИФР-1 (ИФР-1R) на поверхности клеток, что запускает внутриклеточный тирозинкиназный путь, фосфорилирование различных внутриклеточных белков и деление клеток, а также другие анаболические эффекты, что особенно важно в период роста. ГР и ИФР-1 стимулируют захват аминокислот из крови, усиливают клеточную пролиферацию и ингибируют апоптоз, усиливают глюконеогенез и липолиз [116].

Выработка и секреция ГР и ИФР-1 зависит от множества других гормонов. Например, гормоны щитовидной железы повышают экспрессию гена ГР, а при гипотиреозе уровень ИФР-1 и ГР снижается. Половые гормоны также усиливают

секрецию ГР. Дополнительно, гипогликемия снижает секрецию соматостатина и способствует высвобождению ГР [30].

При акромегалии нарушается пульсаторная секреция ГР, что приводит к повышению ИФР-1. В результате усиливается пролиферация клеток и угнетается их апоптоз. ИФР-1 в мягких тканях стимулируют отложение мукополисахаридов (например, гликозаминогликанов, гиалуроновой кислоты, хондроитин-сульфата), что приводит к росту и утолщению костей и мягких тканей. Кроме того, избыток ГР приводит к усилению глюконеогенеза и липолиза [24]. В результате избыток ГР и ИФР-1 приводит к симптомам акромегалии, описанным ниже.

1.4 Клинические проявления и осложнения акромегалии

Наиболее ярким клиническим проявлением акромегалии является изменение внешности. Заболевание можно заподозрить на основании таких симптомов, как увеличение надбровных дуг, прогнатизм, макроглоссия, гипергидроз, увеличение носа, губ, акральное увеличение и огрубление черт лица (присутствуют у более чем 80% пациентов) [120].

Также часто наблюдается артропатия, синдром сонного апноэ и храп, запястный туннельный синдром. Дефекты полей зрения диагностируются у 18% больных акромегалией (при наличии макроаденомы гипофиза) [76].

При развитии заболевания до закрытия эпифизарных зон роста избыточная секреция ГР приводит к усилению линейного роста и гигантизму. Зачастую в основе гипофизарного гигантизма лежит мутация гена *AIP* или *GPR101,* заболеванию более подвержены мужчины, при этом ГР-секретирующие аденомы характеризуются агрессивным ростом и примитивным клеточным строением [36]. Однако, в некоторых случаях, особенно на ранней стадии заболевания, клинические проявления могут отсутствовать в силу интермиттирующей или низкой секреции ГР [122].

В то же время, другие симптомы акромегалии неспецифичны. Так, Galerneau и соавт. при изучении популяции пациентов с синдромом обструктивного сонного

апноэ обнаружили, что распространенность акромегалии при данном синдроме составляет всего 0,2 на 1000 человек [21]. Сахарный диабет (СД) 2 типа (48 случаев акромегалии на 100 тыс. пациентов с СД) [21] и артериальная гипертензия [29] сами по себе также не являются достаточно специфичными для акромегалии.

Акромегалия характеризуется множеством осложнений, снижающих продолжительность и нарушающих качество жизни больных. Наиболее частыми являются осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, которые встречаются более чем у половины больных акромегалией и включают артериальную гипертензию, гипертрофическую кардиомиопатию, клапанные пороки, нарушения ритма, диастолическую дисфункцию [120]. Основным респираторным осложнением является синдром ночного апноэ вследствие макроглоссии, который может встречаться у 88% пациентов с акромегалией [29]. Кроме того, избыток ГР приводит к увеличению остаточного объема легких и обструкции дыхательных путей [28].

Дополнительно, гиперсекреция ГР часто приводит к метаболическим нарушениям. Нарушение толерантности к углеводам, нарушение гликемии натощак, СД 2 типа и дислипидемия развиваются у 30-40 % пациентов, страдающих акромегалией [104].

Мышечно-скелетные осложнения акромегалии являются наиболее показательными для данного заболевания [11]. У пациентов часто развивается деформирующий артроз вследствие гипертрофии хондроцитов и роста остеофитов. Могут быть поражены любые суставы, однако, позвоночник и тазобедренные суставы практически всегда подвержены дегенерации [66].

Изменения костного ткани характеризуются повышенной минеральной плотностью кортикальной кости и нарушением ее микроархитектоники. Дополнительно, гипогонадизм и СД при акромегалии могут нарушать костное ремоделирование. Таким образом, риск вертебральных переломов при акромегалии повышен в 3-8 раз по сравнению с общей популяцией [80].

Изменения мышечной ткани характеризуются тем, что увеличивается мышечная масса и сила проксимальных мышц, но значительно снижается сила

захвата. Рост остеофитов и гипертрофия мягких тканей являются причиной запястного туннельного синдрома у 19-64 % пациентов [125].

Одним из эффектов ГР является стимуляция клеточной пролиферации, что значительно увеличивает риск как доброкачественных, так и злокачественных новообразований. Развитию колоректальных полипов подвержена треть больных акромегалией [22] , кроме того повышен риск развития колоректального рака, рака почки и рака щитовидной железы [11, 22] .

Стоит выделить отдельно группу симптомов, обусловленных масс-эффектом опухоли. Так, головная боль из-за масс-эффекта опухоли осложняет течение заболевания в 2/3 случаев [125], кроме того, часто встречается ограничение полей зрения. Дополнительно, сдавление передней доли гипофиза макроаденомой может приводить к вторичной надпочечниковой недостаточности, гипотиреозу, гипогонадизму. Радикальное лечение заболевания может как улучшать функцию гипофиза за счет снижения масс-эффекта, так и само по себе приводить к гипопитуитаризму [42].

Для акромегалии характерны репродуктивные нарушения [104]. Гиперпролактинемия вследствие «синдрома ножки» или при ко-секреции ГР и пролактина являются частой причиной гипогонадизма и снижения фертильности. Среди пациенток с акромегалией распространен синдром поликистозных яичников (до 30-40%), в основе патогенеза которого лежит не только ингибирование гонадотропин-рилизинг-гормона гормоном роста, но и прямое влияние ИФР-1 на клетки теки, что стимулирует активность 17(OH)-гидроксилазы и 17,20 лиазы и выработку андрогенов [59, 115]. Дополнительно, акромегалия связана с развитием кист яичников и лейомиом матки, встречающиеся у 39,1% и 18% пациенток соответственно [60].

Таким образом, акромегалия имеет разнообразные симптомы, при этом, наиболее очевидными являются типичные изменения внешности. Однако, метаболические расстройства, заболевания сердечно-сосудистой системы, онкологические заболевания и репродуктивные нарушения, хоть и не являются строго специфичными сами по себе, являются значимыми для продолжительности и качества жизни пациентов с акромегалией.

1.5 Диагностика акромегалии

Принятие решения о лабораторном скрининге акромегалии делается на основании клинических проявлений. Согласно Российским клиническим рекомендациям и рекомендациям ААСЕ (Американская ассоциация клинических эндокринологов), для начала диагностики достаточно двух и более признаков:

1. Впервые выявленный СД
2. Распространенные артралгии
3. Повышенная утомляемость
4. Головные боли
5. Синдром запястного канала
6. Синдром ночного апноэ
7. Повышенное потоотделение
8. Дневная сонливость
9. Впервые выявленная или трудно поддающаяся лечению артериальная гипертония
10. Бивентрикулярная гипертрофия, диастолическая или систолическая дисфункция левого желудочка
11. Сужение полей зрения
12. Полипы толстого кишечника
13. Прогрессирование выраженности неправильного прикуса [4, 26].

Согласно рекомендациям Эндокринологической Ассоциации (Endocrine society), биохимический скрининг акромегалии следует проводить при наличии типичных акральных изменений или при сочетании нескольких признаков: синдрома ночного апноэ, СД 2 типа, артрита, синдрома запястного канала, гипергидроза, гипертонической болезни; а также при случайно выявленных образованиях гипофиза [23].

Лабораторная диагностика акромегалии основана на выявлении повышенного уровня ИФР-1. Референтные значения ИФР-1 зависят от метода определения, также рекомендовано придерживаться специфичных для возраста и

пола референтных интервалов в тех лабораториях, где это возможно (у женщин и пожилых пациентов концентрация ИФР-1 ниже). Нормальная концентрация ИФР-1 исключает акромегалию у подавляющего большинства пациентов, однако, даже незначительное повышение ИФР-1 требует проведения ПГТТ с определением ГР [42]. Обычное определение концентрации ГР неинформативно для диагностики акромегалии, так как данный гормон секретируется пульсаторно. Кроме того, период полужизни ГР в кровотоке составляет около 20 минут. Однако, повышение уровня глюкозы в норме подавляет секрецию ГР и стимулирует секрецию соматостатина, поэтому с помощью определения уровня ГР во время ПГТТ можно с высокой точностью зафиксировать нефизиологическое повышение ГР. Точкой разделения для диагностики заболевания в ПГТТ при использовании стандартных методов диагностики является 1 нг/мл, при использовании высокочувствительных методов – 0,4 нг/мл [24].

Различные физиологические и патофизиологические состояния могут изменять секрецию ИФР-1 и ГР. Так, использование пероральных препаратов эстрогена или селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, парентеральных препаратов тестостерона, пубертат и беременность способствуют повышению ИФР-1 и ГР. Напротив, возраст более 60 лет и морбидное ожирение ассоциировано со снижением уровня данных гормонов. Некоторые состояния (анорексия, синдром мальабсорбции, тяжелые заболевания печени и почек, плохо контролируемый СД) ассоциированы с дискордантыми изменениями в ИФР-1 и ГР: уровень ИФР-1 снижается, а ГР – повышается [31]. Стоит отметить, что в среднем у женщин уровень ИФР-1 ниже, чем у мужчин [110].

Следующим шагом после лабораторной диагностики является визуализация. Рекомендовано применять МРТ с напряженностью поля 3 тесла (МРТ 3Т) с контрастным усилением гадолинием. МРТ с контрастным усилением позволяет точно определить размеры, форму и распространение аденомы. Классификация Knosp (1993 г.) является ключевым инструментом для оценки инвазивного роста опухолей в параселлярные структуры, что критично для планирования хирургического лечения и прогнозирования его исходов. Классификация основана на соотношении опухоли с внутренней сонной артерией

(ВСА). Grade 0 соответствуют интраселлярно расположенные опухоли без инвазии в полость кавернозного синуса. При Grade 1 опухоли прорастают до интракаротидной линии. При Grade 2 опухоли распространяются до уровня латерального края ВСА. Прорастание опухоли латеральной каротидной линии соответствует Grade 3. При дальнейшем распространении и полном окружении ВСА опухолью состояние расценивали как Grade 4. Под инвазивным характером роста аденомы гипофиза подразумевается Knosp Grade 3-4 [81] .

Таким образом, диагностика акромегалии представляет собой последовательный процесс, включающий клиническую оценку, тщательную лабораторную верификацию с учетом факторов, влияющих на ИФР-1/ГР, и высокоточную визуализацию с оценкой инвазивности по Knosp для определения стратегии лечения.

1.6 Лечение акромегалии

Целью лечения акромегалии является достижение нормального уровня ИФР-1 (корригированного по возрасту) и уровня ГР менее 1 нг/мл (менее 0,4 нг/мл при использовании высокочувствительного метода диагностики), что ассоциировано с долгосрочными положительными исходами. Дополнительными критериями эффективности лечения являются уменьшение размеров опухоли, облегчение симптомов и контролируемое течение осложнений [43].

Методом выбора при лечении акромегалии является хирургическое вмешательство. Ремиссия после хирургического лечения достигается у 75-90 % пациентов с ГР-секретирующими микроаденомами гипофиза и только у 40-60% пациентов с макроаденомами [8, 81, 108]. Наиболее высокий процент ремиссии наблюдается в крупных специализированных центрах. В большинстве случаев применяется ТСА, и только в случаях гигантских макроаденом может быть использован транскраниальный доступ. Распространенные осложнения после оперативного лечения аденом гипофиза: ликворея (2-3%), гипопитуитаризм (6-7%), транзиторный несахарный диабет (8-9%). Частота отдаленной ремиссии после эндоскопической аденомэктомии составляет 60,5%, тогда как после транскраниального оперативного вмешательства - 40,2% [81].

Хирургическое вмешательство по уменьшению объема опухоли позволяет снизить уровень ГР и масс-эффект и увеличить вероятность успеха адьювантной терапии.

В качестве медикаментозной терапии в РФ применяются аналоги соматостатина (октреотид короткого и пролонгированного действия), которые могут применяться в качестве дополнительной терапии при сохранении активности заболевания после операции. Кроме того, аналоги соматостатина используют перед операцией при макроаденомах и при низкой вероятности эффективности операции, а также после лучевой терапии. Перед терапией следует оценить переносимость и чувствительность к терапии при помощи пробы с октреотидом короткого действия [6].

При неэффективности терапии аналогами соматостатина может применяться пэгвисомант (генно-инженерный аналог ГР, блокирует рецептор ГР), пасиреотид ЛАР (мультилигандный аналог природного соматостатина длительного действия), каберголин (селективный агонист D2 дофаминовых рецепторов) [6].

Среди новых и экспериментальных видов лечения стоит выделить пероральный октреотид (капсулы с лиофилизированным и диспергированным в масляной среде октреотидом) [128], селективные агонисты соматостатиновых рецепторов 2 типа (Paltusotine) [20], новые антагонисты соматостатиновых рецепторов (Somatropim – связывается с рецепторами SST2, SST5 и SST4, не влияет на секрецию инсулина) [44] и даже антисмысловой нуклеотид, предназначенный для ингибирования трансляции мРНК (матричной рибонуклеиновой кислоты) рецептора ГР [105].

Лучевая терапия как первичный метод лечения проводится при наличии абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению, отказе больного от оперативного вмешательства, при отсутствии эффекта/непереносимости медикаментозной терапии. В качестве дополнительного метода, лучевая терапия применяется при агрессивных инвазивных образованиях, при неполном удалении аденомы, при неблагоприятной гистологической картине, при недостаточной эффективности медикаментозного лечения. Применяется традиционная

фракционная радиотерапия и стереотаксическая радиохирургия (гамма-нож, кибер-нож, линейный ускоритель с применением высокоэнергетических фотонов, протоновые частицы) [6].

Таким образом, основным методом лечения акромегалии является ТСА, при этом медикаментозная терапия может применяться как до операции (с целью уменьшения объема опухоли), так и после операции. Дополнительно, при недостаточной эффективности или при наличии противопоказаний к хирургическому лечению, широко используются различные методы лучевой терапии.

1.7 Оценка результатов хирургического лечения акромегалии

Ремиссия акромегалии – это отсутствие активности заболевания, которое может быть определено как уровень ИФР-1 в послеоперационном периоде от середины до верхней половины возрастного диапазона [40]

В настоящее время окончательно не определен порядок назначения диагностических тестов, их пороговые значения и время диагностики для оценки послеоперационной ремиссии акромегалии [40]. Существует предварительная оценка ремиссии: согласно российским клиническим рекомендациям, следует оценить базальный уровень ГР на 1–2 сутки после операции. Уровень ГР в первый день после операции менее 1 нг/мл коррелирует с долгосрочной ремиссией акромегалии [4]. Однако, пороговые значения для данного показателя до сих пор являются предметом активного изучения, в том числе, и в нашей работе.

При использовании более строгого критерия (ГР <0,4 мкг/л на второй день после операции) ремиссия определяется примерно в 40% случаев, и лишь 20% пациентов достигают целевого порогового значения через 2 года после операции [46]. Однако, более ранний и более строгий контроль ГР имеет высокую прогностическую ценность, поскольку минимальное значение ГР >0,4 мкг/л на 2-5-й послеоперационный день предсказывало отсутствие ремиссии после среднего периода наблюдения 44 месяца [131], а минимальное значение ГР <0,4 мкг/л на 2-

5-й день и на 3-6-й месяц коррелировал с ремиссией лучше, чем уровень <1 мкг/л [113, 131].

Согласно российским клиническим рекомендациям, также следует проводить ПГТТ с определением ГР на 1-2 неделе после операции [4].Частота ремиссии после хирургического вмешательства, определяемая по результатам ПГТТ, зависит от установленного порогового значения для нормализации уровня ГР, времени проведения измерения и характеристик аденомы. Например, некоторые исследования сообщают, что примерно 60% пациентов достигают биохимической ремиссии в непосредственном послеоперационном периоде при определении ее как минимальный уровень ГР <1 нг/мл во время ПГТТ, при этом частота ремиссии ниже у пациентов с макроаденомами и у пациентов, прооперированных при помощи микроскопического доступа [81]. Согласно российским клиническим рекомендациям, на 1-2 неделе после вмешательства подавление ГР в ПГТТ менее 1 нг/мл (менее 0,4 нг/мл при использовании высокочувствительных методов) свидетельствует о высокой вероятности долгосрочной ремиссии [4].

В целом, нормализация уровня ИФР-1, измеренного через 12 недель после операции, определяет хирургический успех [23]. Согласно российским клиническим рекомендациям, следует определять ИФР-1 через 3 месяца после операции, при этом, стоит учитывать более медленное снижение уровня ИФР-1 по сравнению с уровнем ГР. Поэтому, если уровень ИФР-1 снизился, но не нормализовался, необходимо провести ПГТТ с определением ГР [4] и при достаточном подавлении ГР отследить уровень ИФР-1 через 2-3 месяца. Недостаточное снижение ГР в ПГТТ может быть предиктором рецидива [4].

Что касается инструментальных методов, проведение МРТ в раннем послеоперационном периоде нецелесообразно вследствие послеоперационных изменений; визуализация проводится не ранее 3-6 месяцев после вмешательства.

По результатам оценки ГР и ИФР-1, при недостижении целевых значений показателей, может назначаться медикаментозная терапия (с учетом результатов иммуногистохимического исследования, ИГХИИ) [4].

Таким образом, оценка послеоперационной ремиссии акромегалии остается областью активных исследований из-за отсутствия единых стандартов относительно сроков, методов диагностики и пороговых значений ГР и ИФР-1.

1.8 Трудности и ограничения раннего выявления персистенции акромегалии в послеоперационном периоде

Частота персистенции акромегалии после операции достигает 43% [109]. В этих случаях сохраняется остаточная опухолевая ткань, способная к продолженной гиперсекреции ГР. Позднее выявление персистенции акромегалии после ТСА имеет ряд клинически значимых негативных последствий [8, 91]. В условиях сохраняющейся гиперсекреции ГР и ИФР-1 продолжается прогрессирование системных осложнений заболевания, включая сердечно-сосудистые, метаболические и опорно-двигательные нарушения, что ассоциировано с ухудшением качества жизни и повышением риска преждевременной смертности. Кроме того, длительное неконтролируемое течение заболевания может приводить к дальнейшему росту остаточной опухолевой ткани и увеличению ее инвазивности, что существенно снижает вероятность эффективности повторного хирургического вмешательства и ограничивает возможности радикального лечения.

Дополнительным фактором, осложняющим своевременное выявление персистенции акромегалии, является организационная специфика оказания высокотехнологичной медицинской помощи. Хирургическое лечение пациентов с акромегалией, как правило, выполняется в крупных специализированных нейрохирургических центрах, обладающих необходимым опытом и техническими возможностями. После выписки большинство пациентов возвращаются на амбулаторное наблюдение по месту жительства, которое осуществляется в условиях ограниченного доступа к специализированной эндокринологической помощи и необходимым лабораторным методам диагностики. В таких условиях стандартная отсроченная оценка эффективности хирургического лечения, выполняемая через 3 месяца и более после операции, может приводить к дополнительной задержке в выявлении персистенции заболевания [4]. Пациенты

не всегда своевременно проходят контрольное обследование, что связано с логистическими трудностями, недостаточной преемственностью между специализированными центрами и амбулаторным звеном, а также сниженной приверженностью к длительному наблюдению [91, 114].

В результате период неопределенности после операции может существенно превышать рекомендованные сроки, что сопровождается потерей времени для принятия клинически значимых решений. В этом контексте особую актуальность приобретает ранняя стратификация пациентов по риску персистенции акромегалии еще на этапе специализированного лечения. Выявление пациентов с высокой вероятностью неблагоприятного исхода до выписки из нейрохирургического стационара позволяет заранее определить необходимость более частого наблюдения, раннего начала медикаментозной терапии или направления в специализированные эндокринологические центры. Такой подход способствует повышению преемственности медицинской помощи, оптимизации ресурсов здравоохранения и снижению риска позднего выявления персистенции акромегалии после ТСА.

Таким образом, высокая клиническая значимость персистенции акромегалии, риск развития неблагоприятных исходов при ее несвоевременном выявлении, а также существующие практические ограничения послеоперационного наблюдения в совокупности определяют актуальность поиска надежных предикторов эффективности хирургического лечения. Выявление таких факторов позволит не только повысить точность раннего прогноза исходов, но и обосновать индивидуализированный подход к ведению пациентов, включая оптимизацию сроков дообследования и своевременное принятие решений о дополнительной терапии.

1.9 Предикторы ремиссии акромегалии

Проведено большое количество исследований по оценке предикторов ремиссии заболевания, но разработка единого инструмента затруднительна из-за разнородности дизайнов исследования, популяций пациентов и критериев биохимической ремиссии заболевания.

В целом, более молодой возраст (40-50 лет в разных исследованиях) считается предиктором рецидива акромегалии после оперативного лечения, однако, точка разделения в виде определенного возраста в настоящее время не установлена. Пол как предиктор ремиссии в настоящее время изучен недостаточно. В одном исследовании с участием 463 пациентов частота ремиссии была ниже у женщин (76,5%) по сравнению с мужчинами (89,7%). Кроме того, в данном исследовании женщины моложе 50 лет характеризовались наиболее низкой частотой ремиссии [25]. В другом исследовании с участием 113 пациентов пол с поправкой на биохимические и радиологические предикторы не был ассоциирован с частотой ремиссии [109].

Ключевым предиктором ремиссии может служить исходный уровень ГР и ИФР-1. Большинство исследований демонстрирует, что более высокий уровень ГР, полученный вне ПГТТ, ассоциирован с более высокой частотой рецидива. Уровень ГР 1,5-20 нг/мл ассоциирован с частотой ремиссии 86-100%. В то же время при концентрации ГР 25-50 нг/мл ремиссия наступает лишь в 30% случаев [72]. В других исследованиях при использовании ROC-анализа для ГР получены такие точки отсечения, как 10 [56], 40 [55] 45 нг/мл [53]. В исследовании Луценко А. С. и соавторов, в качестве отрезного значения ГР, предсказывающего краткосрочную ремиссию акромегалии, выбран уровень 27,75 нг/мл (прогностическая ценность отрицательного результата (91%; 95% ДИ 81–96%) [5].

В российском исследовании Л. И. Астафьевой и соавторов оптимальным порогом для прогнозирования ремиссии является предоперационный уровень ГР в сыворотке крови 25,7 нг/мл (чувствительность 84,8%, специфичность 57,9%, точность 72,6%, AUC 0,71) [7].

Однако, в некоторых исследованиях уровень ГР являлся предиктором ремиссии только в одномерном анализе, а с поправкой на другие предикторы статистическая значимость данного параметра утрачивалась, в отличие от таких показателей, как степень инвазии в кавернозный синус [88] и возраст [54].

Уровень ИФР-1 перед операцией является спорным предиктором ремиссии после оперативного лечения акромегалии. В некоторых исследованиях, где изучались уровни ГР и ИФР-1, прогностическая ценность уровня ИФР-1 была

ниже, чем ГР [55], в других исследованиях данные показатели были сопоставимы [47, 57].

Дополнительно, в небольшом количестве исследований изучался уровень пролактина перед операцией. В одном исследовании продемонстрирована ассоциация между уровнем пролактина и ГР на 7 сутки после операции [103]. В другом исследовании обнаружена взаимосвязь между высоким уровнем пролактина перед операцией и рецидивом при долгосрочном наблюдении [112]. Однако, в других исследованиях подобной взаимосвязи обнаружено не было [34, 118, 119].

Несомненно, характеристики опухоли, такие как ее размер и степень распространения, играют ключевую роль в прогнозировании ремиссии. Эти параметры непосредственно влияют на радикальность хирургического вмешательства. Например, инвазия опухоли в кавернозный синус считается одним из факторов, способствующих персистенции акромегалии. После проведения радикального лечения частота ремиссии при неинвазивных аденомах составляет 70-80%, в то время как при инвазивных – лишь 30-50% [52]. Шкала Knosp описывает латеральное распространение аденомы гипофиза относительно интракавернозного сегмента ВСА по касательным линиям к просвету артерии на коронарных срезах (градации 0-4) и используется для оценки вероятности инвазии кавернозного синуса и прогнозирования резектабельности опухоли [94]. Многочисленные исследования продемонстрировали, что случаи с показателями шкалы Knosp 3-4 балла ассоциированы с большей частотой рецидива [54, 72, 75]. Экстра-, супра-, параселлярная инвазия опухоли и деструкция дна турецкого седла также являются предикторами рецидива. Вместе с тем, прогностический потенциал самой шкалы Knosp ограничивается ее вариабельностью: межнаблюдательная согласованность для «средних» градаций 1–2 низкая ($\kappa \approx 0{,}18$), в то время как дихотомизация (0–2 против 3–4) улучшает воспроизводимость ($\kappa \approx 0{,}60–0{,}73$) [101]. Это частично объясняет различия результатов между центрами и исследованиями.

Размер опухоли остается важным фактором прогнозирования результатов хирургического лечения акромегалии. Так, при микроаденомах частота ремиссии после оперативного лечения акромегалии варьирует от 56 до 100% в разных

исследованиях [25, 55, 56], а по результатам метаанализа, проведенного D Starnoni и соавторами составляет 78%, тогда как частота ремиссии при макроаденомах ниже и составляет 53% [124]. В некоторых исследованиях при проведении ROC-анализа размер аденомы до 2 см [53] или до 1,5 см [37] определены как предикторы ремиссии после операции, но их универсальность ограничена гетерогенностью выборок и определений исходов.

Интенсивность образования на Т2 взвешенных изображениях на МРТ может свидетельствовать о резистентности заболевания к аналогам соматостатина, но не является предиктором рецидива акромегалии [102].

В целом, большинство исследований, рассматривающих демографические, биохимические и рентгенологические предоперационные параметры в логистическом регрессионном анализе показали, что степень инвазии в кавернозный синус является лучшим предиктором успеха оперативного лечения. Многопараметрические модели были менее успешными. Однако, модель с использованием предоперационного уровня ГР, степени инвазии в кавернозный синус и диаметр образования успешно предсказывала ремиссию (AUC 0,933), причем эффективность модели не улучшалась при учете ИФР-1 При учете только радиологических параметров AUC составляла всего 0,8 [119]. В другом исследовании при изучении нескольких возможных предикторов (возраст, артериальная гипертензия, степень ограничения полей зрения, уровень ГР, ИФР-1, минимальный уровень ГР во время ПГТТ, диаметр образования, баллы по шкале Knosp) при использовании машинного обучения выяснено, что наиболее эффективными предикторами является шкала Knosp и предоперационный уровень ГР [78].

Гистологически соматотропиномы можно классифицировать как плотногранулированные и редкогранулированные. Проведено небольшое количество исследований, оценивающих прогностический потенциал данной классификации. Однако, частота ремиссии для редкогранулированных соматотропином несколько ниже, чем для плотногранулированных [65].

Дополнительно, аденомы, ко-секретирующие пролактин и ГР, в некоторых исследованиях показали более низкую частоту ремиссии [91]. Кроме того,

экспрессия маркера пролиферации ki-67 была выше у пациентов, которым потребовалась повторная операция и/или лучевая терапия, [86]. В отношении экспрессии белков p53 и p21 проведены немногочисленные исследования, которые не выявили связи между данными молекулами и частотой рецидива [75, 86, 117].

В настоящее время изучается прогностическая роль микроРНК. Так, в исследовании Луценко А. С. изучалась роль miR-4446-3p, miR-215-5p, miR-342-5p, miR-210-3p, miR-146a-5p, miR-185-5p, miR-34a-5p. Однако, различий в уровнях микро-РНК между группами ремиссии и рецидива не было (как при оценке краткосрочной, так и долгосрочной ремиссии) [5].

Таким образом, наиболее значимыми и согласованными предикторами ремиссии акромегалии являются инвазия опухоли в кавернозный синус и высокий предоперационный уровень ГР. Хотя молодой возраст часто ассоциируется с рецидивом, пороговое значение не установлено. Прогностическая роль пола, ИФР-1 и пролактина остается неоднозначной. Многопараметрические модели, включающие радиологические и биохимические маркеры (ГР, Knosp, размер образования), демонстрируют высокую точность прогноза, превосходящую изолированные факторы.

1.10 Уровень гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1 в раннем послеоперационном периоде как предикторы ремиссии акромегалии

Теоретическая основа использования раннего постоперационного уровня ГР заключается в том, что после успешного и радикального удаления соматотропной аденомы источник избыточной секреции ГР исчезает, что приводит к резкому снижению концентрации ГР уже в первые часы или сутки после хирургического вмешательства. С другой стороны, сохранение относительно высокого уровня ГР может указывать на наличие остаточной опухолевой ткани или недостаточную радикальность операции.

В многочисленных исследованиях ГР определялся в промежутке от нескольких часов до 7 суток после операции, и значение от 0,9 до 5,0 нг/мл предсказывало ремиссию. Уровень ГР менее 0,4 нг/мл после оперативного лечения

показывал положительную прогностическую ценность частоты ремиссии в 96%, тогда как случайный уровень ГР 0,9-5,0 нг/мл предсказывал ремиссию с чувствительностью 65-97% и специфичностью 77-93% [55, 118, 126, 127].

Оптимальный день после операции для определения ГР остается предметом дискуссий. В исследовании Antunes и соавтором уровень ГР на вторые сутки после операции был более точным предиктором ремиссии, чем на первые и седьмые сутки [102]. Некоторые исследователи проводили измерение ГР во время оперативного лечения: до удаления опухоли, каждые 20 минут операции и через 20 минут после вмешательства. Снижение уровня ГР через 20 минут после вмешательства более чем на 65% было наиболее удачным предиктором ремиссии, однако, с низкой чувствительностью и специфичностью (по 60%) [106]. Однако, в других исследованиях с многократным определением ГР в послеоперационном периоде наиболее точными для предикции ремиссии были 6 часов [33] и 24 часа после завершения операции [100]. В других исследованиях с использованием ROC-анализа, уровень ГР сразу после удаления опухоли менее 2,5 нг/мл [89] и 1 нг/мл [100] были надежными предикторами ремиссии акромегалии. В исследовании Астафьевой и соавт. оптимальным порогом для прогнозирования ремиссии являлся послеоперационный уровень ГР в сыворотке крови 2,06 нг/мл (чувствительность 87,1%, специфичность 74,5%, точность 81,4%, AUC 0,83) [7].

В Российских клинических рекомендациях базальный уровень ГР в первые сутки после операции менее 2 нг/мл, а на 7-10 сутки менее 1 нг/мл предложен в качестве предиктора ремиссии [6]. В качестве дополнительного критерия рекомендовано использовать оценку ГР в ПГТТ. Предполагается, что проведение ПГТТ в раннем послеоперационном периоде может представлять собой более информативный подход по сравнению с определением базального уровня ГР, так как последний может быть подвержен значительным физиологическим колебаниям и может не соответствовать реальной функциональной активности соматотрофов. В отличие от этого, проведение ПГТТ позволяет оценить способность гипофиза к адекватному подавлению секреции ГР в ответ на глюкозную нагрузку, что может делать тест более чувствительным к выявлению остаточной активности опухолевой ткани. Даже при нормализации базального уровня ГР у части

пациентов возможно сохранение нарушенного механизма подавления, что может свидетельствовать о высокой вероятности персистенции заболевания в дальнейшем. Так, в Российских клинических рекомендациях предлагается использовать пороговое значение ГР в ПГТТ менее 1 нг/мл на 7-10 сутки после операции как предиктор вероятной ремиссии [6]. Что касается уровня ИФР-1 в раннем послеоперационном периоде, российские исследователи продемонстрировали, что данный показатель не является надежным предиктором ремиссии. Как у пациентов с долгосрочной ремиссией, так и с рецидивом/персистенцией отмечалось значимое снижение ИФР-1 индекса в раннем послеоперационном периоде [7].

Таким образом, раннее послеоперационное определение ГР может являться одним из ключевых биохимических маркеров радикальности ТСА при соматотропиномах. Резкое снижение ГР в первые часы/дни после операции (пороговые значения: 0,4–5 нг/мл) ассоциировано с ремиссией. Оптимальные сроки измерения и конкретные пороги остаются дискуссионными, что и явилось предпосылкой для нашей работы. В то же время, интраоперационный мониторинг ГР, также как уровень ИФР-1 в раннем послеоперационном периоде, не являются надежными предикторами ремиссии.

1.11 Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией в диагностике рецидива или персистенции акромегалии

Персистенция акромегалии после хирургического лечения, по данным литературы, может достигать 50% [133]. Сохранение гиперпродукции гормона роста в послеоперационном периоде требует своевременной оценки наличия остаточной опухолевой ткани, что имеет ключевое значение для выбора дальнейшей лечебной тактики. Вместе с тем, визуализация аденомы гипофиза в ранние сроки после операции сопряжена с рядом диагностических трудностей. В частности, при магнитно-резонансной томографии остаточную опухолевую ткань нередко сложно дифференцировать от послеоперационных изменений, включая

отек, геморрагические включения и рубцово-глиозные процессы [130]. В связи с этим проведение МРТ в раннем послеоперационном периоде имеет ограниченную информативность для оценки радикальности вмешательства и достижения ремиссии. Согласно существующим рекомендациям, оптимальным сроком выполнения контрольного МРТ-исследования считается период не ранее 3–6 месяцев после транссфеноидальной аденомэктомии, когда послеоперационные изменения в значительной степени регрессируют [4, 84].

Вместе с тем, изучаются альтернативные способы визуализации ткани функционирующих аденом гипофиза, одним из которых является ПЭТ. Метод предоставляет уникальную возможность визуализации и оценки функционального состояния различных тканей in vivo с помощью применений широкого спектра радиофармпрепаратов (РФП). Построение трехмерной модели накопления РФП в ткани может быть скомбинировано с одномоментным применением компьютерной томографии для улучшения анатомической точности исследования. В качестве РФП могут использоваться различные молекулы, отражающие захват глюкозы или аминокислот, экспрессию рецепторов или внутриклеточных лигандов [82]. Поскольку функционирующие аденомы гипофиза являются метаболически активными тканями, изучается возможность использования ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ и с ^{11}C-метионином для их визуализации [133].

^{18}F-ФДГ – наиболее доступный и широко применяемый РФП, который отражает метаболизм глюкозы. Соматотропные аденомы, как правило, имеют умеренный, но тем не менее различимый захват ^{18}F-ФДГ. Преимуществом РФП является более длительный период полураспада (около 110 минут). К возможным недостаткам использования ^{18}F-ФДГ относят достаточно высокую активность поглощения глюкозы тканью головного мозга в целом, что может приводить к значимому искажению показателей сигнал/шум в ходе выполнения исследования [27, 133]. Кроме того, накопление ^{18}F-ФДГ отражает в первую очередь пролиферативную, а не гормональную активность, что может снижать специфичность метода в отношении выявления функционирующих аденом гипофиза [133]. Однако, случайное накопление ^{18}F-ФДГ в области гипофиза у здоровых людей наблюдается крайне редко: в одном из анализов – менее чем в 0,1%

случаев [71], в другом исследовании – в 0,8% случаев (107 случаев на 13145 пациентов, из которых в 71 случаев было проведено дальнейшее обследование и у 29 больных подтверждена патология гипофиза) [70]. Авторы оценили чувствительность, специфичность и диагностическую точность ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ в отношении патологии гипофиза, как 96,6%, 88,1% и 91,5%, соответственно [70]. Захват глюкозы тканью функционирующей аденомы гипофиза в среднем на 30% больше, чем тканью головного мозга [97]. Однако, в большинстве работ изучали возможности применения ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ при различных гормонально-активных образованиях, а не отдельно при акромегалии [48, 58, 68, 97]. В небольшом исследовании 10 пациентам с активной акромегалией выполнялась ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ и МРТ гипофиза. У всех пациентов отмечалось патологическое накопление ^{18}F-ФДГ, однако, лишь у 5 пациентов результаты полностью совпадали с МРТ-картиной. Девяти пациентам было выполнено повторное хирургическое лечение, а одному пациенту проведена лучевая терапия. У 7 из 9 (78%) оперированных пациентов результаты ПЭТ/КТ были подтверждены интраоперационно, а у шести (67%) - также гистологически. Уровень ИФР-1значительно снизился у восьми пациентов (89%). У всех пациентов наблюдалось клиническое улучшение, однако, полная биохимическая ремиссия была достигнута лишь у трех пациентов [17].

Другим возможным РФП для визуализации ткани соматотропиномы является ^{11}C-метионин, который отражает повышенное потребление аминокислот опухолью. Исследования показывают высокую чувствительность ПЭТ/КТ с ^{11}C-метионином к гормонально активным аденомам [16]. Так, в исследовании Ikeda и соавт. продемонстрировали накопление ^{11}C-метионина у 100% пациентов с АКТГ-секретирующими микроаденомами гипофиза [69]. В исследовании Koulouri и соавт. продемонстрирован положительный захват ^{11}C-метионана в ходе ПЭТ/МРТ у 25 из 26 пациентов с персистенцией акромегалии и отрицательными результатами МРТ [123]. В небольшом исследовании с участием 9 пациентов с персистирующей акромегалией после первичного вмешательства (ТСА и/или медикаментозная терапия и/или лучевая терапия) повторное хирургическое лечение было отложено из-за сомнительных результатов МРТ. В то же время, у всех пациентов было

зафиксировано очаговое поглощение метионина в латеральной или параселлярной области при выполнении ПЭТ/КТ с метионином. При выполнении повторной операции у 5 больных удалена ткань опухоли (ИГХИИ подтвердило соматотропиному только в 4 случаях). У оставшихся пациентов при выполнении ревизии были наличие опухолевой ткани было сомнительно, но участки ткани, поглощающие метионин, были удалены. В краткосрочном периоде у всех пациентов отмечалось снижение ГР и ИФР-1. При долгосрочном наблюдении (до 28 месяцев) у 6 пациентов уровень ИФР-1 был меньше нормы, у двух – в 1,2 раза превышал норму, один пациент не был доступен для наблюдения [92].

Ряд авторов показал большую чувствительность ^{11}C-метионина по сравнению с ^{18}F-ФДГ [69, 84, 129]. В одном из исследований изучалась диагностическая ценность ПЭТ/КТ с ^{11}C-метионином и ^{18}F-ФДГ при различных гормонально-активных образованиях гипофиза (n=43), у 15 пациентов болезнь Кушинга, у 16 – акромегалия, у 12 – пролактинома). При выполнении ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ в 29 (67%) из 43 результаты были положительными, а при выполнении исследования с ^{11}C-метионином – в 37 из 39 (97%). Всем пациентам проведено оперативное вмешательство, и результаты ПЭТ/КТ подтверждены хирургическим и патологоанатомическим исследованием. Отрицательные результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ и ^{11}C-метионином совпадали, однако у 12 пациентов с положительными результатами ПЭТ/КТ с ^{11}C-метионином исследование с ^{18}ФДГ не зафиксировало опухолевую ткань. У 9 пациентов с рецидивирующими опухолями частота положительных результатов при использовании ^{18}F-ФДГ составила всего 22%, а при применении ^{11}C-метионина – 100% (различий между разными типами аденом не было) [129]. Таким образом, применение ПЭТ/КТ с ^{11}C-метионином продемонстрировало большую чувствительность по сравнению с ПЭТ/КТ ^{18}F-ФДГ в отношении выявления функционирующих аденома гипофиза: 95% против 67% [129]. Вместе с тем, специфичность ^{18}F-ФДГ оказалась выше: в 100% случаях выявленное накопление ^{18}F-ФДГ оказалось истинно положительным при анализе последующего гистологического материала [129].

Стоит отметить, что, несмотря на более высокую аналитическую чувствительность ^{11}C-метионина в качестве РФП, его применение в рутинной

клинической практике имеет ряд ограничений. Возможность использования ПЭТ/КТ с ^{11}C-метионином ограничивает короткий период полужизни препарата (20 минут), в связи с чем выполнение исследования ограничено только узкоспециализированными научными центрами с соответствующими циклотронами и радиохимическими лабораториями [82, 133]. При выполнении ПЭТ/КТ требует отмены медикаментозной терапии при функционирующих аденомах гипофиза, поскольку она отражается на белковосинтетической функции [82]. Так, использование короткодействующих аналогов соматостатина и каберголина рекомендуют прекращать за 1 месяц, а пролонгированные формы аналогов соматостатина – за 3 месяца до выполнения исследования, что может приводить к транзиторному ухудшению клинического состояния пациента и искажению биохимических показателей [82]. В то же время ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ обладает рядом методологических и практических преимуществ, которые делают его более универсальным инструментом в клинической практике и научных исследованиях. Как уже сказано ранее, случайное накопление ^{18}F-ФДГ в области гипофиза у здоровых людей по сравнению с ^{11}C-метионином наблюдается крайне редко [71]. Кроме того, было показано, что использование полуколичественного коэффициента дифференциального накопления ^{18}F-ФДГ в тканях аденомы по сравнению с зоной, построенной над полостью клиновидной пазухи носа, повышает точность ПЭТ с ^{18}F-ФДГ в диагностике аденом гипофиза [2]. Также ^{18}F-ФДГ не требует наличия циклотронного производства в непосредственной близости от диагностического центра, что существенно расширяет возможности применения метода в рутинной клинической практике и многоцентровых исследованиях. Таким образом, ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ может быть информативным дополнительным визуализирующим методом в рутинной клинической практике при диагностике акромегалии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Общая характеристика пациентов и дизайн исследования

В исследование включили пациентов с установленной акромегалией, которым была выполнена ТСА. Все пациенты обследовались и лечились в эндокринологических и нейрохирургическом отделениях ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в период 2017-2019 гг.

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше, у которых ТСА была выполнена одним хирургом;
2. Подтвержденная ИГХИИ соматотрофная аденома гипофиза;
3. Подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследование.

Критериями невключения были следующие состояния и заболевания: предшествующее хирургическое вмешательство на гипофизе; предшествующая лучевая терапия заболеваний хиазмально-селлярной области (ХСО); текущая медикаментозная терапия акромегалии; заведомо нерадикальный характер планируемого хирургического лечения акромегалии.

Критериями исключения были: отсутствие морфологической верификации диагноза акромегалии; нерадикальный характер операции по мнению оперировавшего хирурга; решение пациента отказаться от дальнейшего участия в исследовании.

Отбор пациентов в исследование проводился из числа направленных в отделения эндокринологии (№1 и №2 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (заведующие отделениями – к.м.н. Далматова А. Б., Белоусова Л. В.) в связи с подозрением на акромегалию. Биохимический диагноз акромегалии устанавливали на основании превышения концентрации ИФР-1 референсного диапазона для данного пола и возраста и отсутствия подавления уровня ГР в ПГТТ (заведующая ЦКДЛ – Е. Ю. Васильева).

После установления биохимического диагноза гиперпродукции ГР всем пациентам выполняли МРТ ХСО для подтверждения наличия аденомы гипофиза и получения ее МРТ характеристик. Для выполнения ТСА пациентов переводили в нейрохирургическое отделение №6 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» (заведующий отделением к.м.н. Пальцев А. А.). Все операции были выполнены одним нейрохирургом (профессором, д.м.н. Черебилло В. Ю.) транссфеноидально. Диагноз акромегалии подтверждали путем ИГХИИ операционного материала

В раннем послеоперационном периоде проводилось повторное гормональное обследование. В первые сутки после операции у пациентов проводился забор крови натощак для определения концентрации базального уровня ГР, а спустя 14 дней после хирургического лечения – ПГТТ с определением уровня ГР.

После транссфеноидальной аденомэктомии все пациенты находились под динамическим наблюдением в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Через 3 месяца после операции проводилось контрольное клинико-лабораторное обследование, включавшее оценку уровня ИФР-1, базального уровня гормона роста, а также, при необходимости, проведение перорального глюкозотолерантного теста для оценки биохимического ответа на хирургическое лечение. На основании полученных результатов определялась дальнейшая тактика ведения пациентов, включая продолжение динамического наблюдения при достижении биохимической ремиссии, назначение медикаментозной терапии или направление на повторное оперативное лечение при сохраняющейся активности заболевания.

Через 12 месяцев после выполненного хирургического вмешательства все пациенты проходили повторное комплексное обследование в условиях эндокринологического отделения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с целью оценки эффективности хирургического лечения акромегалии. Оценка эффективности лечения и установление ремиссии заболевания проводились в соответствии с критериями, предложенными международным консенсусом по ведению акромегалии (Acromegaly Consensus Group). Биохимическую ремиссию акромегалии констатировали прежде всего при нормализации уровня ИФР-1 в пределах референсных значений, соответствующих

полу и возрасту пациента, дополнительно в сочетании с базальным уровнем ГР менее 1,0 нг/мл, подавлением секреции ГР в ходе ПГТТ с нагрузкой 75 г глюкозы менее 0,4 нг/мл. В случаях выявления дискордантных значений ИФР-1 и показателей секреции ГР окончательная оценка биохимического статуса заболевания осуществлялась индивидуально с учетом клинических данных, результатов динамического наблюдения и повторных лабораторных исследований. Персистенцию акромегалии диагностировали при несоответствии установленным критериям ремиссии или наличии сохраняющейся активности заболевания в послеоперационном периоде, подтвержденной клинико-лабораторными данными. По результатам контрольного обследования, выполненного через 12 месяцев после операции, пациенты были отнесены к одной из двух групп: с ремиссией акромегалии (группа 1) или персистенцией заболевания (группа 2). В ходе дальнейшего анализа изучили возможные предикторы ремиссии акромегалии после выполнения ТСА. Клиническими параметрами, включенными в анализ, были пол, возраст пациентов и длительность акромегалии. Анализируемые лабораторные показатели включали исходную концентрацию ИФР-1, базальный уровень ГР и его значение в ПГТТ, а также базальный уровень ГР на 1 сутки и в ходе ПГТТ на 14 сутки после хирургического лечения акромегалии. Кроме того, в качестве потенциальных предикторов были проанализированы данные инструментальных исследований: максимальный размер аденомы гипофиза, инвазия в кавернозный синус и ее степень на основе результатов МРТ гипофиза с контрастированием. Дизайн исследование представлен на Рисунке 1.

Пилотный этап, посвященный изучению возможности использования ПЭТ/КТ для визуализации ткани соматотропиномы, проводился в дополнительной выборке пациентов с акромегалией. Данная выборка частично пересекалась с основной когортой, однако могла включать пациентов, не соответствовавших критериям основной части исследования в связи с ранее выполненным хирургическим лечением гипофиза или предшествующей медикаментозной терапией акромегалии. Результаты ПЭТ/КТ анализировали отдельно и не включали в расчет предикторов ремиссии и построение прогностической модели.

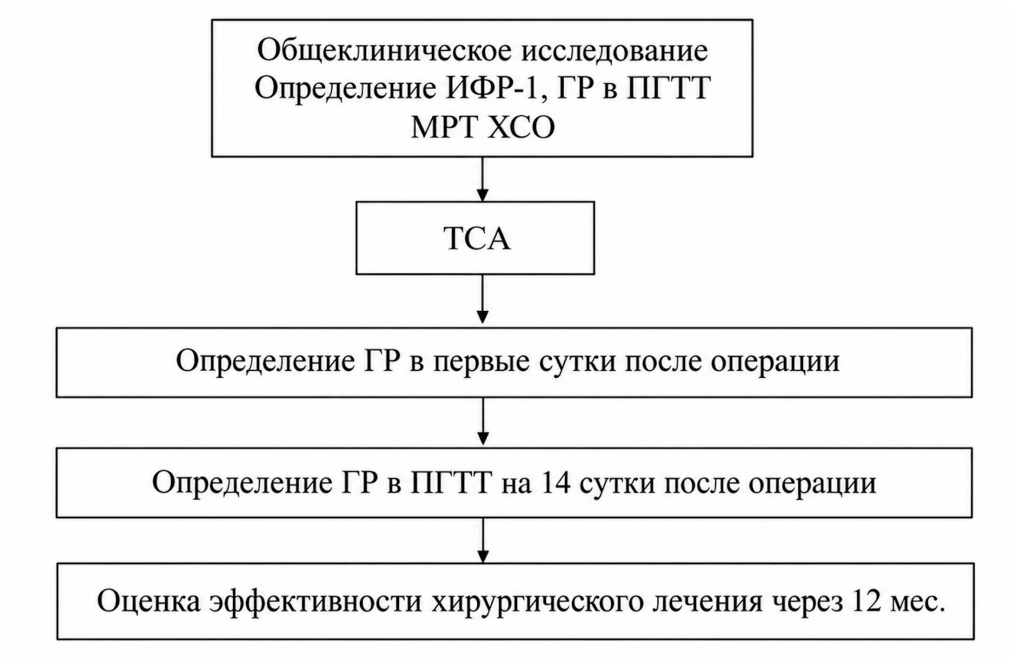


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Примечание: ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; ГР – гормон роста; ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест; МРТ – магнитно-резонансная томография; ХСО – хиазмально-селлярная область; ТСА – транссфеноидальная аденомэктомия

2.2 Общеклинические методы обследования

Клиническое обследование пациентов включало анализ жалоб, сбор анамнеза заболевания и жизни, а также объективное обследование. При опросе уточняли особенности течения основного заболевания, наличие его осложнений, сопутствующих патологий и проводимой терапии.

При анализе жалоб особое внимание уделяли симптомам, характерным для акромегалии: изменениям черт лица, прогрессированию неправильного прикуса, увеличению размеров обуви, перчаток и колец, появлению или усилению головных болей, артралгий, признаков туннельного синдрома, повышенной потливости, дневной сонливости и снижению остроты зрения.

При сборе анамнеза обращали внимание на случаи заболеваний акромегалией и другими опухолями гипофиза среди родственников пациентов. Кроме того, проводился подробный сбор семейного анамнеза с целью выявления признаков синдрома МЭН-1 у членов семьи, в частности, эндокринных новообразований (опухолей паращитовидных желез, поджелудочной железы,

гипофиза), а также случаев гиперкальциемии, язвенной болезни, рецидивирующей нефролитиаза и других эндокринных нарушений.

При объективном осмотре оценивали фенотипические изменения, характерные для акромегалии: размеры и состояние кистей, стоп, пальцев, надбровных дуг, скул, носа, ушей, губ, языка, межзубные промежутки, явления прогнатизма. При возможности, использовали для оценки выраженности изменений использовали фотографический метод: сравнивали текущие фенотипические изменения со старыми фотографиями пациентов, например, в паспорте.

Всем пациентам проводилось обследование на предмет проявлений и осложнений акромегалии. Пациентам проводили антропометрическое обследование: измерение роста (см) и массы тела (кг) с последующим расчетом индекса массы тела: масса тела/рост^2 – показатель равный или более 30 кг/м^2 считали ожирением, согласно критериям ВОЗ. Дислипидемию, нарушения углеводного обмена, наличие артериальной гипертензии диагностировали на основании установленных критериев или с учетом уже проводимой на момент исследования терапии указанных состояний. Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы проводилось на аппаратах Philips HD11 XE с использованием линейных датчиков частотой 7,5-10 МГц в режиме В-режима и допплерометрии по стандартному протоколу, увеличение щитовидной железы диагностировали при объеме железы более 18 мл у женщин и 25 мл у мужчин. Всем пациентам, которым не была проведена колоноскопия амбулаторно при выявлении диагноза акромегалии, проводили колоноскопию с использованием аппарата Pentax EC-3890LK по стандартному протоколу. При соответствующих жалобах или признаках компрессии хиазмы по данным МРТ (см. далее) пациентам проводили обследование на предмет нарушения полей зрения.

2.3 Лабораторные методы обследования

Лабораторные исследования проводили в клинико-диагностических лабораториях ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (заведующая ЦКДЛ – Е. Ю. Васильева, заведующая КДЛ – Е. В. Литвиненко).

Для определения уровня гормонов использовали автоматический иммунохимический анализатор «COBAS e411» (Roche Diagnostics GmbH, Германия). Уровень ИФР-1 в сыворотке крови определяли количественным иммуноферментным методом (OCTEIA IGF-1, IDS Ltd., Boldon, U.K.); единицы измерения – нг/мл; референсный диапазон: 18–20 лет: 141–483, 21–25 лет: 116–358, 26–30 лет: 117–329, 31–35 лет: 115–307, 36–40 лет: 109–284, 41–45 лет: 101–267, 46–50 лет: 94–252, 51–55 лет: 87–238, 56–60 лет: 81–225, 61–65 лет: 75–212, 66–70 лет: 69–200, 71–75 лет: 64–188, 76–80 лет: 59–177, 81–85 лет: 55–166. Для определения концентрации ГР в сыворотке крови использовали электрохемилюминесцентный метод (ECLIA, Elecsys 2010, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), единицы измерения – нг/мл, диапазон измерений: 0,03–50,00 нг/мл.

Для оценки исходного базального уровня исследованных гормонов забор крови проводился из периферической вены натощак в 8-9:00, забору предшествовал 12-14-часовой период голодания, образцы крови отправляли в лабораторию.

На первые сутки после проведенной ТСА у пациентов повторно проводили забор крови для определения уровня ГР натощак в 8-9:00, забору предшествовал 12-14-часовой период голодания, образцы крови отправляли в лабораторию.

Для подтверждения гиперпродукции ГР показатель определялся в ходе ПГТТ. Тест проводили утром натощак, после взятия крови в нулевой точке, пациент принимал 75 грамм безводной глюкозы, растворенной в 250-300 мл воды. Далее проводили повторный забор крови для определения ГР на 30, 60, 90 и 120 минутах. Тест выполняли исходно для верификации диагноза акромегалии и на 14 сутки после проведенной ТСА.

ИГХИИ операционного материала проводили с использованием моноклональных мышиных антител к человеческому ГР (clone AH26, Нидерланды). Определение индекса пролиферации Ki-67 проводили с использованием моноклональных мышиных антител clone MIB-1 (DAKO, Дания). Исследование проводилось в НИЛ Патоморфологии центра (заведующая отделением д.м.н. Митрофанова Л. Б.).

2.4 Инструментальные методы исследования

Магнитно-резонансная томография гипофиза с контрастированием

Для выявления и описания образования гипофиза всем включенным в исследование пациентам перед операцией выполняли МРТ гипофиза с введением контрастного вещества на основе гадолиния на аппарате Magnetom Trio A Tim 3.0 Тесла (SIEMENS, Германия) (заведующий отделением МРТ – Рыжков А. В.). В качестве контрастирующего вещества использовали гадобутрол (Гадовист, Bayer Pharma AG, Германия) по 7,5 мл (Рисунок 2).

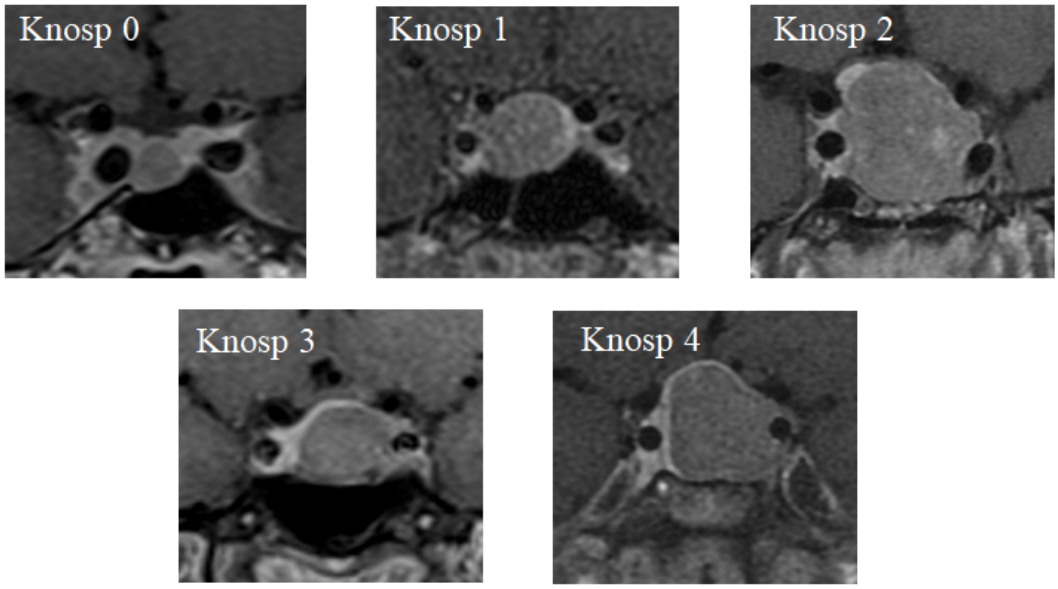


Рисунок 2 – Классификация Knosp на примере собственных данных

Примечание: Пациент Н. – Knosp 0, пациент Г. – Knosp 1, пациентка Ш. – Knosp 2, пациентка Б. – Knosp 3, пациент А. – Knosp 4

Микроаденомой гипофиза считали образование с максимальным диаметром <10 мм, макроаденомой - более и равным 10 мм. Степень латерального распространения аденомы гипофиза и ее степень инвазии оценивали на основе классификации, предложенной Knosp [81]81. Согласно данной классификации Grade 0 соответствуют интраселлярно расположенные опухоли без инвазии в кавернозный синус. При Grade 1 опухоль распространяется до медиальной (интракаротидной) линии. Grade 2 характеризуется распространением опухоли до латерального края внутренней сонной артерии. Прорастание опухоли латеральнее внутренней сонной артерии соответствует Grade 3. При полном окружении внутренней сонной артерии опухолью состояние расценивали как Grade 4. К аденомам гипофиза с инвазивным характером роста относят Knosp Grade 3–4; поскольку пациенты с Knosp Grade 4 в исследование не включались, инвазивный рост в проспективной части исследования представлен исключительно градацией Knosp 3. Пациенты с Knosp Grade 4 были исключены из исследования, поскольку столь выраженная инвазия кавернозного синуса соответствует заведомо нерезектабельным опухолям и не отвечает критериям включения в исследование.

2.5 Позитронно-эмиссионная компьютерная томография гипофиза

С учетом целей настоящего исследования, ориентированного на комплексную оценку послеоперационной активности заболевания и поиск предикторов эффективности хирургического лечения в условиях рутинной клинической практики, в качестве РФП была выбрана ^{18}F-фтордезоксиглюкоза (^{18}F-ФДГ) для визуализации соматотропином. ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ выполняли в рамках отдельного пилотного этапа исследования у пациентов с акромегалией. В отличие от основной когорты, использованной для анализа предикторов послеоперационной ремиссии, дополнительная выборка для ПЭТ/КТ могла включать пациентов с ранее выполненными операциями на гипофизе и пациентов, ранее получавших медикаментозную терапию акромегалии. Таким образом, результаты ПЭТ/КТ рассматривали как самостоятельный описательный анализ и не объединяли с результатами основной прогностической части исследования.

ПЭТ/КТ с использованием в качестве радиофармпрепарата ^{18}F-ФДГ выполнили 12 пациентам с акромегалией. Исследование проводили на совмещенном позитронно-эмиссионном компьютерном ПЭТ/КТ томографе «Biograph» фирмы (Siemens, Германия), состоящего из компьютерного томографа со спиральным типом сканирования «Somatom Emotion Duo» и позитронно-эмиссионного томографа «Ecat Exact HR+» (заведующая отделением изотопной диагностики и позитронной эмиссионной томографии д.м.н., профессор РАН, Рыжкова Д. В.). Для целей настоящего анализа использовался визуальный подход: наличие очага локального повышения накопления РФП в области гипофиза/турецкого седла рассматривалось как «положительное» (очаговый метаболизм), далее измерялся наибольший диаметр на совмещенных ПЭТ/КТ изображениях.

2.6 Статистическая обработка данных

База данных формировалась с помощью электронных таблиц общего назначения Excel-2016, входящих в пакет Microsoft Office-2016.

Все этапы статистического анализа, включая первичную обработку, визуализацию и моделирование, выполнены в среде R с открытым исходным кодом, что обеспечивает воспроизводимость результатов. Статистический анализ выполняли с использованием языка программирования R, R Studio версии 2026.05.1+225 и пакетов расширения (“tidyverse”, “readxl”, “gtsummary”, “knitr”, “flextable”, “ggplot2” и др).

Количественные переменные описывали медианой и межквартильным размахом (Me [Q25; Q75]). Качественные признаки представляли в виде абсолютных частот и процентов.

Сравнение двух независимых групп (пациенты с ремиссией и с персистенцией акромегалии) по количественным показателям проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни; для бинарных и категориальных переменных применяли критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера.

Для выявления оптимальных пороговых значений непрерывных предикторов (возраст, базальный уровень гормона роста до операции, размер аденомы, уровень

гормона роста на 1-е сутки после операции, минимальный уровень гормона роста в ПГТТ на 14-е сутки) и оценки их диагностической эффективности использовали ROC-анализ (пакет `pROC`). Площадь под ROC-кривой (AUC) рассчитывали с 95% доверительным интервалом. Оптимальную точку разделения определяли по критерию Юдена (максимум суммы чувствительности и специфичности). Для каждого порога вычисляли чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную прогностическую ценность.

Построение прогностической модели для оценки вероятности достижения ремиссии выполняли методом бинарной логистической регрессии. В модель включали клинически и статистически значимые предикторы, предварительно дихотомизированные по установленным ROC-порогам: возраст ≥48 лет, базальный уровень гормона роста до операции <7,5 нг/мл, максимальный размер аденомы <15,5 мм, уровень гормона роста через 24 часа после операции <1,96 нг/мл.

Для учета возможного эффекта разделения и малого числа событий построили модели логистической регрессии с учетом непрерывных предикторов (один предиктор или сложная модель). Для сравнения моделей использовали тест отношения правдоподобия (likelihood ratio test).

Сравнение площадей под ROC-кривыми для базального уровня гормона роста через 24 часа после операции и минимального уровня гормона роста в ПГТТ на 14-е сутки выполняли методом ДеЛонга.

Оценку качества модели проводили по AUC, калибровочным графикам и показателям чувствительности/специфичности при различных порогах классификации. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ (двусторонние).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Характеристика включенных в исследование пациентов

Информированное согласие для участия в исследовании подписали 127 пациентов с акромегалией, которым в последующем была выполнена ТСА. Затем, 19 пациентов были исключены из исследования на основании критериев исключения (у 13 пациентов, по мнению хирурга, операция носила нерадикальный характер, что подразумевало сохранение активной резидуальной ткани соматотропиномы, в связи с чем определение ГР в раннем послеоперационном становилось нерациональным; у 6 пациентов отсутствовали данные ИГХИИ, подтверждающие диагноз). С 24 пациентами была утеряна обратная связь. Данные о выбывших пациентах не были доступны. В связи с этим, в окончательный анализ включили 84 пациента акромегалией (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Включенные в исследование пациенты

Среди 84 включенных в исследование пациентов было 24 мужчины (29%) и 60 женщин (71%). Медиана возраста составила 52,5 [42,5; 58] года, медиана предполагаемой длительности акромегалии до установления диагноза – 6 [3,0; 8,0] лет (Таблица 1).

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов, включенных в исследование (n = 84)

Показатель	**Значение**
Мужчины	24/84 (29%)
Женщины	60/84 (71%)
Возраст, лет	52,5 (42,5, 58,0)
Длительность акромегалии, лет	6,0 (3,0, 8,0)
Размер аденомы, мм	16,5 (11,0, 22,5)
Микроаденома	16/84 (19%)
Макроаденома	68/84 (81%)
Категория Knosp 0	26/84 (31%)
Категория Knosp 1	35/84 (42%)
Категория Knosp 2	9/84 (11%)
Категория Knosp 3	14/84 (17%)
Примечание: Числовые переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, факторные – в виде абсолютного числа и %	

У подавляющей части пациентов (68 человек, 81%) причиной акромегалии была макроаденома гипофиза, медиана наибольшего размера аденомы гипофиза составила 16,5 [11,0; 22,5] мм.

3.2 Клинические проявления и осложнения акромегалии

Жалобы пациентов с акромегалией

Среди включенных в исследование пациентов 80 из 84 (95%) описывали симптомы, ассоциированные с акромегалией. Среди жалоб наиболее распространенными оказались проявления, напрямую связанные с длительной избыточной продукцией ГР: изменение размера обуви и/или перчаток (83%), изменение черт лица (81%), изменение размера колец (76%) и потливость (70%). Другие распространенные симптомы включали общую слабость (75%), храп (67%), нарушения сна (55%), боль в суставах (54%), мышечную слабость (40%), изменение голоса (33%). Некоторые пациенты также предъявляли жалобы, ассоциированные

с масс-эффектом соматотропиномы: головную боль (51%) и сужение полей зрения (26%). Данные представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Жалобы пациентов с акромегалией

Параметр	**n (%)**
Изменение размера обуви или перчаток	70 (83)
Изменение черт лица	68 (81)
Изменение размера колец	64 (76)
Общая слабость	63 (75)
Потливость	59 (70)
Храп	56 (67)
Нарушения сна	46 (55)
Боль в суставах	45 (54)
Головная боль	43 (51)
Мышечная слабость	34 (40)
Изменение голоса	28 (33)
Сужение полей зрения	22 (26)

Данные общеклинического обследования

У всех вошедших в исследование пациентов отмечались изменения внешности, ассоциированные с гиперпродукцией ГР (Рисунок 4 и Рисунок 5). Избыточный вес (19 пациентов, 23 %) или ожирение (30 пациентов, 36%) были выявлено у большинства пациентов (49 из 84), медиана индекса массы тела составила 31,2 [27,4; 34,7] кг/м^2.



Рисунок 4 – Увеличение размера кисти у пациента с акромегалией.

Примечание: для сравнения – рука исследователя (фото публикуется с разрешения пациента Ш.)



Рисунок 5 – Характерная внешность пациентки с акромегалией

Примечание: фото публикуется с разрешения пациентки К.

СД 2 типа выявили у 16 пациентов (19%), среди них четверо больных находились на инсулинотерапии, остальные – на терапии пероральными сахароснижающими препаратами или диетотерапии. Артериальную гипертензию диагностировали у 24 пациентов (29%), всем пациентам была назначена или скорректирована антигипертензивная терапия, на фоне чего показатели артериального давления соответствовали целевому уровню.

УЗИ щитовидной железы было проведено всем пациентам, включенным в исследование. Диффузное увеличение щитовидной железы выше гендерной нормы отмечалось у 39–пациентов (46%); 4 пациента перенесли гемитиреоидэктомию в связи с цитологическим диагнозом «фолликулярная опухоль»; при гистологическом исследовании удаленной ткани щитовидной железы в трех случаях была выявлена фолликулярная аденома, у 1 пациента – папиллярная карцинома.

Колоноскопия была выполнена 70 пациентам. У 21 из 70 пациентов (30%) были обнаружены полипы кишечника, результаты гистологического исследования подтвердили доброкачественный характер выявленных изменений. Данные об системных проявлениях акромегалии представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Системные проявления акромегалии у пациентов, включенных в исследование (n=84)

Параметр	**Значение**
ИМТ, кг/м^2, Me [Q25%; Q75%]	31,2 [27,4; 34,7]
Ожирение (n, %)	30 (36)
Гиперплазия щитовидной железы (n, %)	39 (46)
Полипы кишечника (n, %)	21 (25)
Артериальная гипертензия (n, %)	24 (29)
Сахарный диабет (n, %)	16 (19)
Примечание: ИМТ – индекс массы тела; числовые переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, факторные – в виде абсолютного числа и %	

3.3 Подтверждение диагноза акромегалии

Согласно результатам предоперационного обследования, у всех пациентов была верифицирована акромегалия, результаты представлены в Таблице 4.

У всех пациентов лабораторно подтверждена активная акромегалия. Медиана базального уровня ГР составила 11,8 нг/мл [6,3; 24,5], базального ИФР-1 – 765,0 нг/мл [524,9; 921,0]. Минимальный уровень ГР в ходе ПГТТ был равен 4,6 нг/мл [3,6; 10,5].

Таблица 4 – Результаты предоперационного обследования пациентов (n=84)

Показатель	**Значение**
Базальный уровень гормона роста, нг/мл	11,8 [6,3; 24,5]
Базальный уровень ИФР-1, нг/мл	765,0 [524,9; 921,0]
Минимальный уровень ГР в ПГТТ, нг/мл	4,6 [3,6; 10,5]
Размер аденомы, мм	16,5 [11,0; 22,5]
Микроаденома	16/84 (19%)
Макроаденома	68/84 (81%)
Категория Knosp 0	26/84 (31%)
Категория Knosp 1	35/84 (42%)
Категория Knosp 2	9/84 (11%)
Категория Knosp 3	14/84 (17%)
Примечание: ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; ГР – гормон роста, ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест; числовые переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, факторные – в виде абсолютного числа и %	

Медиана размера аденомы гипофиза по данным МРТ составила 16,5 мм [11,0; 22,5].

При оценке категории аденомы установлено, что микроаденомы диагностированы у 16 (19%) пациентов, макроаденомы – у 68 (81%). Распределение по степени латерального роста (классификация Knosp) было следующим: степень 0 – у 26 (31%), степень 1 – у 35 (42%), степень 2 – у 9 (11%), степень 3 – у 14 (17%) пациентов.

Все пациенты после подтверждения акромегалии и визуализации субстрата гиперпродукции ГР направлялись на ТСА (Рисунок 6).

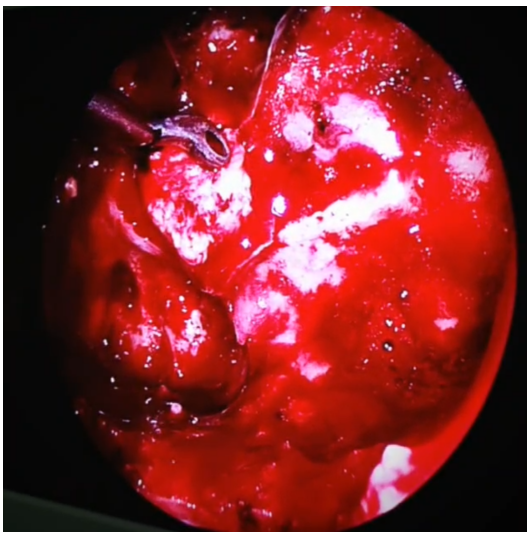


Рисунок 6 – Интраоперационное изображение транссфеноидальной аденомэктомии

Примечание: капсула опухоли рассечена, хирург извлекает ткань аденомы (фотография выполнена автором)

3.4 Результаты транссфеноидальной аденомэктомии

Через 12 месяцев после транссфеноидальной аденомэктомии биохимическая ремиссия акромегалии была достигнута у 30 (36%) из 84 пациентов, включенных в анализ. В соответствии с исходом хирургического лечения пациенты были разделены на две группы: первую группу составили больные с ремиссией акромегалии (n = 30; 36%), вторую – с персистенцией заболевания (n = 54; 64%). Результаты оценки уровня ИФР-1 и показателей гормона роста через 12 месяцев после операции представлены в Таблице 5. Для выявления предикторов ремиссии акромегалии был проведен сравнительный анализ предоперационных и ранних послеоперационных клинико-лабораторных и инструментальных показателей между сформированными группами.

Таблица 5 – Результаты лабораторного обследования пациентов через 12 месяцев после хирургического лечения акромегалии

Показатель	**Ремиссия N = 30**	**Персистенция N = 54**	**p-value**
Базальный уровень гормона роста, нг/мл	1,2 [0,8; 2,1]	5,0 [3,1; 9,4]	<0,001
Минимальный уровень гормона роста в ПГТТ, нг/мл	0,4 [0,3; 0,6]	1,7 [0,9; 3,3]	<0,001
Базальный уровень ИФР-1, нг/мл	201,0 [184,0; 230,0]	446,0 [351,0; 542,0]	<0,001
Примечание: ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест; значения представлены в виде медианы и интерквартильного размаха			

3.5 Предоперационные предикторы ремиссии акромегалии после транссфеноидальной эндоскопической аденомэктомии

Прогностическая значимость клинических данных

Проведенный сравнительный анализ двух групп показал, что они не отличались по полу (p=0,808). В то же время, пациенты, достигшие ремиссии, оказались значимо старше больных с персистенцией акромегалии: медианы возраста составили соответственно 56 [52; 63] и 46,5 [35; 57] лет, p-value=0,003. Клинические проявления заболевания (включая жалобы) не отличались у пациентов сравниваемых групп. Пациенты в группе персистенции акромегалии чаще отмечали сужение полей зрения (33% против 13%), что могло быть вызвано экстраселлярным роста аденомы гипофиза, однако различия оказались статистически незначимы (Таблица 6).

Таблица 6 – Сравнительная характеристика предъявляемых пациентами двух групп жалоб (группа 1 – ремиссия акромегалии, группа 2 – персистенция акромегалии)

Параметр	**Группа 1 (n, %)**	**Группа 2 (n, %)**	**p**
Изменение размера обуви или перчаток	22 (73)	48 (89)	0,269
Изменение черт лица	23 (77)	45 (83)	0,456
Изменение размера колец	21 (70)	43 (80)	0,321
Общая слабость	20 (67)	43 (80)	0,189
Потливость	19 (63)	40 (74)	0,302
Храп	18 (60)	38 (70)	0,334
Нарушения сна	16 (53)	30 (56)	0,845
Боль в суставах	14 (47)	31 (57)	0,344
Головная боль	14 (47)	29 (54)	0,536
Мышечная слабость	13 (43)	21 (39)	0,691
Изменение голоса	10 (33)	18 (33)	0,988
Сужение полей зрения	4 (13)	18 (33)	0,067

Значимых различий в длительности акромегалии, ИМТ и частоте осложнений акромегалии между исследуемыми группами не было выявлено (Таблица 7).

Таблица 7 – Сравнительная характеристика клинических параметров и осложнений акромегалии у пациентов с ремиссией (группа 1) и персистенцией акромегалии (группа 2)

Параметр	**Группа 1**	**Группа 2**	**p**
Длительность акромегалии, лет	5 [4; 8]	6 [3; 8]	0,589
ИМТ, кг/м^2	30,5 [26,4; 33,2]	33,1 [28,7; 35,4]	0,557
Ожирение, n (%)	9 (30)	21 (37)	0,647

Продолжение таблицы 7

Параметр	**Группа 1**	**Группа 2**	**p**
Наличие зоба, n (%)	14 (47)	25 (44)	0,963
Полипы кишечника, n (%)	7 (23)	18 (33)	0,440
Артериальная гипертензия, n (%)	9 (30)	15 (26)	0,949
Сахарный диабет, n (%)	4 (13)	12 (21)	0,530
Примечание: ИМТ – индекс массы тела; числовые переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, факторные – в виде абсолютного числа и %			

С использованием ROC-анализа было определено пороговое значение возраста пациентов с акромегалией, ассоциированное с вероятностью достижения ремиссии после хирургического лечения. Установлено, что пороговым значением является возраст ≥48 лет, AUC = 0,699 (95% ДИ: 0,576–0,813; p = 0,0026). При данном пороге: чувствительность составила 86,7%, специфичность 53,7%, PPV = 51,0%, NPV = 87,9% (Рисунок 7).

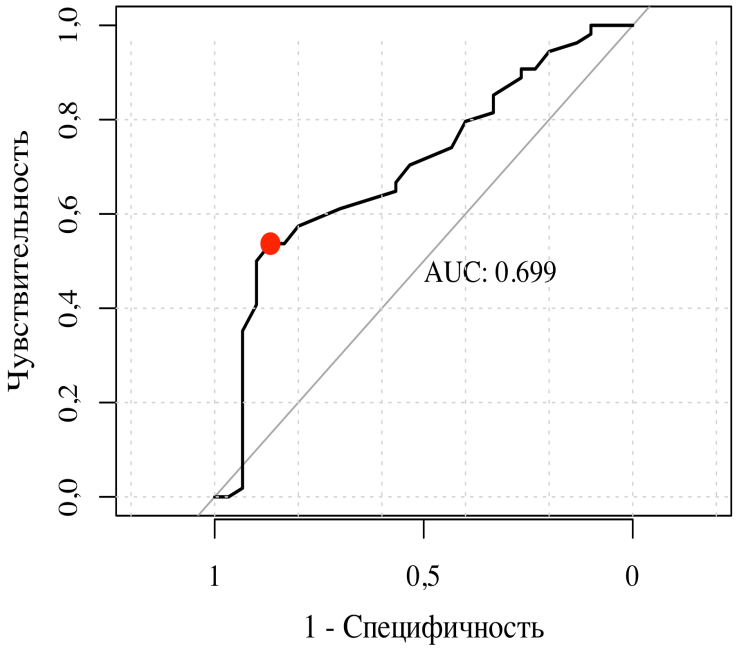


Рисунок 7 – ROC-кривая для возраста в прогнозировании ремиссии акромегалии после транссфеноидальной аденомэктомии

Дополнительный сравнительный анализ показал, что пациенты моложе 48 лет характеризуются более выраженной гормональной активностью заболевания. Так, предоперационный базальный уровень гормона роста в данной группе был статистически значимо выше и составил 15,8 [8,9; 40,2] нг/мл по сравнению с 9,0 [4,5; 21,0] нг/мл у пациентов в возрасте ≥48 лет (p=0,031). Аналогичная тенденция выявлена и при оценке морфологических характеристик опухоли. У пациентов более молодого возраста размеры аденомы гипофиза были достоверно больше и составляли 22,0 [17,0; 28,0] мм, тогда как у больных старшей возрастной группы – 14,0 [9,1; 18,0] мм (p<0,0001) (Таблица 8).

Таблица 8 – Базальные уровни гормонов и размер аденомы в зависимости от возраста

Показатель	**<48 лет N = 33**	**≥ 48 лет N = 51**	**p-value[1]**
Базальный уровень гормона роста, нг/мл	15,8 [8,9; 40,2]	9,0 [4,5; 21,0]	0,031
Минимальный уровень гормона роста в ПГТТ, нг/мл	5,1 [3,7; 31,3]	4,6 [2,6; 6,9]	0,134
Базальный уровень ИФР-1, нг/мл	800,5 [546,0; 961,0]	679,0 [499,0; 862,0]	0,308
Размер аденомы, мм	22,0 [17,0; 28,0]	14,0 [9,1; 18,0]	<0,001
Примечание: ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест; значения представлены в виде медианы и интерквартильного размаха			

Прогностическая значимость предоперационных значений гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1

При анализе данных предоперационного лабораторного обследования выяснено, что между группами ремиссии и персистенции акромегалии отсутствовали значимые различия в минимальном уровне ГР в ходе проведения ПГТТ, а также в уровне ИФР-1. У пациентов с ремиссией акромегалии базальный уровень ГР до операции был статистически значимо ниже (7,2 [3,9; 15,0] нг/мл) по сравнению с больными с персистенцией заболевания после хирургического лечения через 12 месяцев (14,0 [7,7; 38,9] нг/мл), p = 0,003 (Таблица 9).

Таблица 9 – Предоперационные показатели активности акромегалии у пациентов с ремиссией (группа 1) и персистенцией болезни (группа 2)

Показатель	**Ремиссия N = 30**	**Персистенция N = 54**	**p-value[1]**
Базальный уровень гормона роста, нг/мл	7,2 [3,9; 15,0]	14,0 [7,7; 38,9]	0,003
Минимальный уровень гормона роста в ПГТТ, нг/мл	4,1 [2,5, 8,0]	4,7 [3,7; 22,0]	0,219
Базальный уровень ИФР-1, нг/мл	636,0 [528,0, 806,0]	780,5 [499,0; 959,0]	0,279
Примечание: ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; ГР – гормон роста; ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест; значения представлены в виде медианы и интерквартильного размаха			

По данным ROC-анализа предоперационного уровня ГР (AUC = 0,698; 95% ДИ 0,577–0,816; p = 0,0034) оптимальный порог для прогноза ремиссии акромегалии составил 7,5 нг/мл с чувствительностью 55,2%, специфичностью 78,4%, PPV = 59,3% и NPV 75,5% (Рисунок 8).

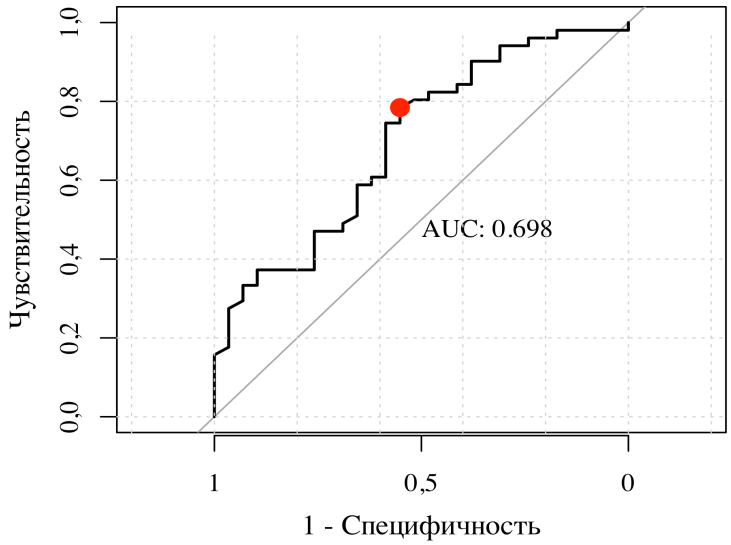


Рисунок 8 – ROC-кривая для базального уровня гормона роста в прогнозировании ремиссии акромегалии после транссфеноидальной аденомэктомии

Прогностическая значимость размеров и характера роста аденомы гипофиза

У всех больных, вошедших в исследование, были проанализированы результаты предоперационной МРТ гипофиза с контрастированием.

Данные о прогностической значимости размеров и характера роста аденомы гипофиза приведены в Таблице 10 и на Рисунке 9.

Таблица 10 – Характеристика аденом гипофиза у пациентов с ремиссией (группа 1) и персистенцией акромегалии (группа 2)

Показатель	**Ремиссия N = 30**	**Персистенция N = 54**	**p-value**
Размер аденомы	11,5 (8,0, 16,0)	18,5 (14,0, 25,0)	<0,001
Неинвазивный рост	27/30 (90%)	43/54 (80%)	0,222
Инвазивный рост	3/30 (10%)	11/54 (20%)	
Микроаденома	12/30 (40%)	4/54 (7,4%)	<0,001
Макроаденома	18/30 (60%)	50/54 (93%)	
Категория Knosp 0	12/30 (40%)	14/54 (26%)	0,387
Категория Knosp 1	11/30 (37%)	24/54 (44%)	
Категория Knosp 2	4/30 (13%)	5/54 (9,3%)	
Категория Knosp 3	3/30 (10%)	11/54 (20%)	
Числовые переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, факторные – в виде абсолютного числа и %; для сравнения по параметру «размер аденомы» использован критерий Манна-Уитни, «характер роста неинвазивный/инвазивный» – Критерий Фишера; «категория Knosp» – χ^2 Пирсона			

Размер аденомы гипофиза у пациентов с ремиссией акромегалии (группа 1) оказался статистически значимо меньше по сравнению с больными с персистенцией акромегалии (группа 2): медианы 11,5 [8,0; 16,0] против 18,5 [14,0; 25,0] мм, соответственно, p-value<0,001 (Рисунок 9).

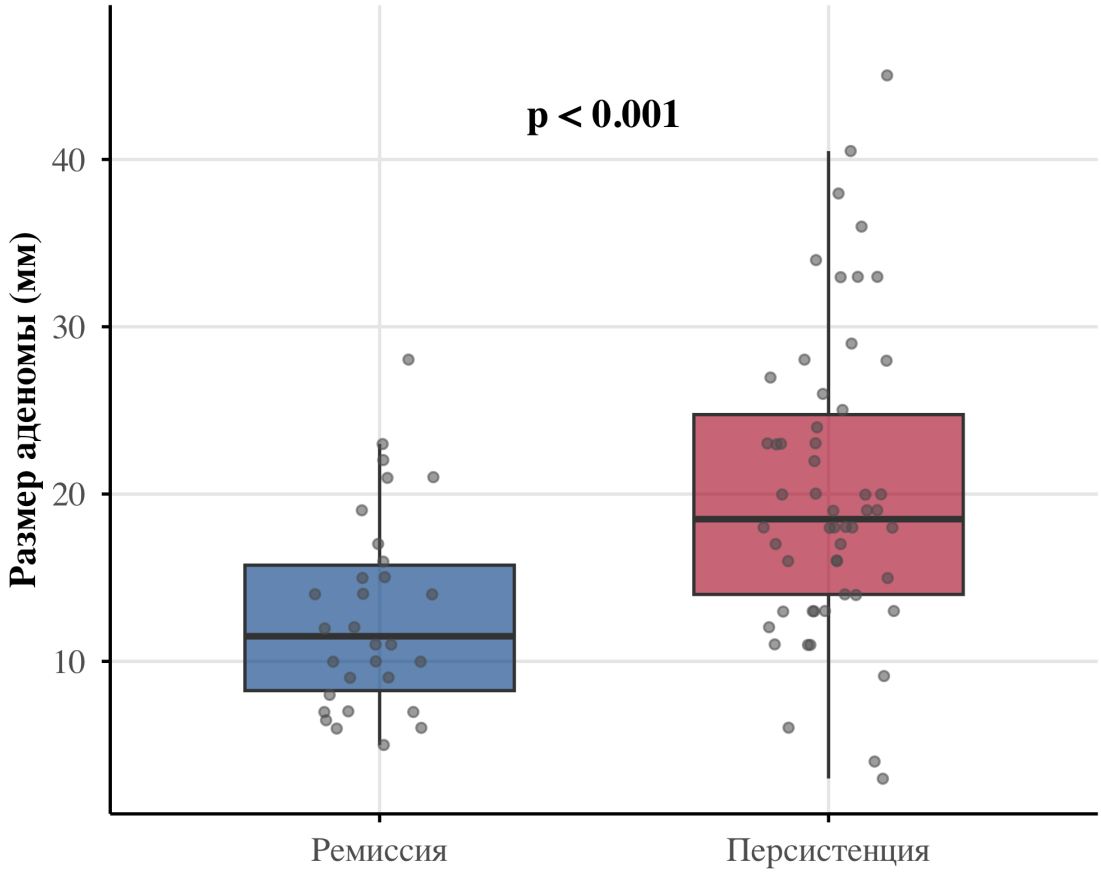


Рисунок 9 – Размеры аденомы гипофиза у пациентов с ремиссией (группа 1) и персистенцией акромегалии (группа 2) после хирургического лечения

Образование гипофиза соответствовало микроаденоме у 12 из 30 (40%) в группе ремиссии акромегалии, тогда как среди пациентов с персистенцией акромегалии только у 4 из 54 (7,4%), p-value<0,001 (Рисунок 10).

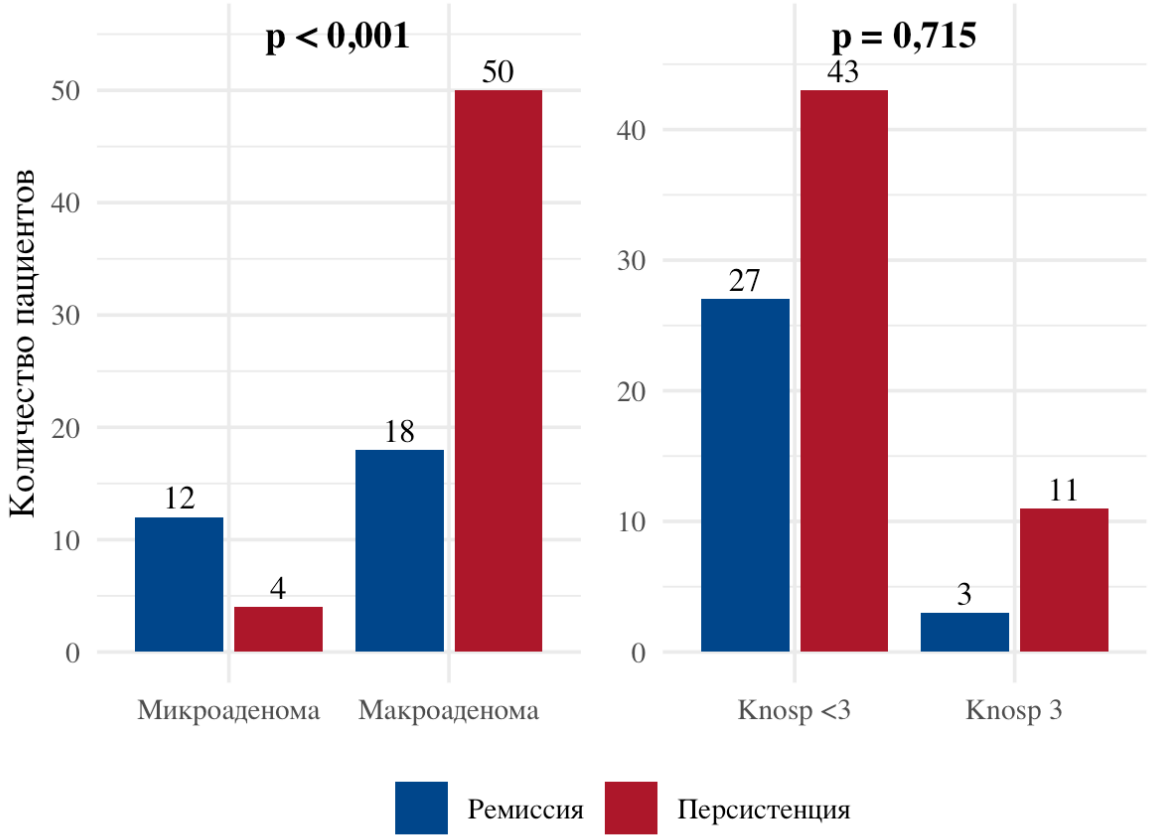


Рисунок 10 – Распределение микро- и макро-аденом гипофиза среди больных с ремиссией (группа 1) и персистенцией акромегалии (группа 2)

Инвазивный рост аденомы гипофиза (Knosp 3), выявили у 14 пациентов, включенных в исследование (3 пациента группы 1 и 11 пациентов группы 2), различия не достигли статистической значимости.

По результатам ROC-анализа оптимальным пороговым значением размера аденомы гипофиза в прогнозировании ремиссии акромегалии составило значение <15,5 мм, AUC = 0,760 (95% ДИ: 0,644–0,861; p = $8{,}36\times10^{-5}$). При данном пороге: чувствительность 73,3%, специфичность 70,4%, NPV = 82,8%, PPV = 57,9% (Рисунок 11).

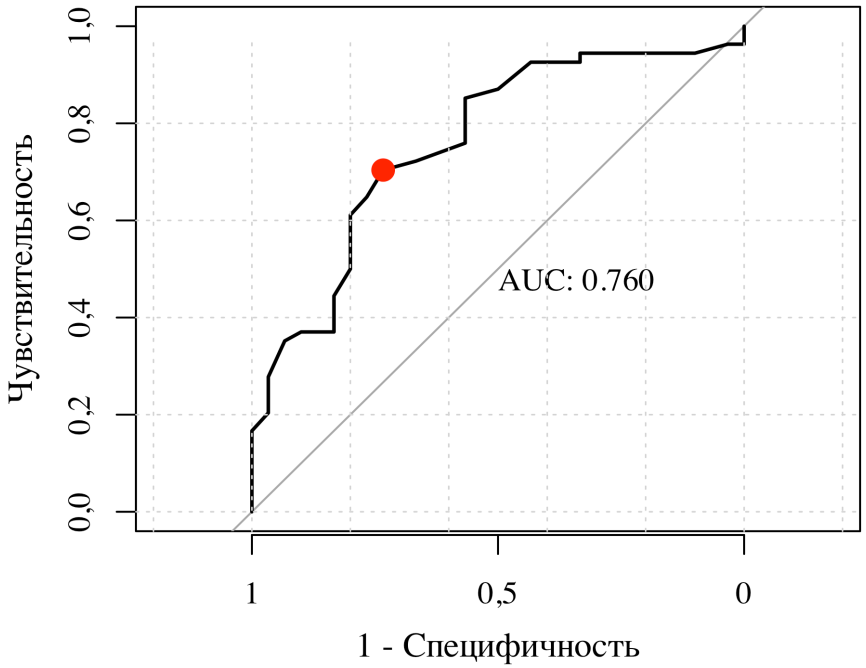


Рисунок 11– ROC-кривая для размера аденомы гипофиза в прогнозировании ремиссии акромегалии после транссфеноидальной аденомэктомии

3.6. Послеоперационные предикторы ремиссии акромегалии после транссфеноидальной аденомэктомии

Прогностическая значимость результатов определения уровня гормона роста на 1-е сутки после операции

Пациентам, включенным в исследование, определяли базальный уровень ГР на 1 сутки после выполнения ТСА. Анализ полученных результатов показал, что данный показатель статистически значимо различался у пациентов с ремиссией акромегалии и персистенцией заболевания. Так, медиана базального уровня ГР на 1 сутки после операции в группе ремиссии составила 1,2 [0,8; 1,5] нг/мл, тогда как в группе пациентов с персистенцией акромегалии – 4,5 [2,0; 12,2] нг/мл ($p < 0,001$) (Рисунок 12).

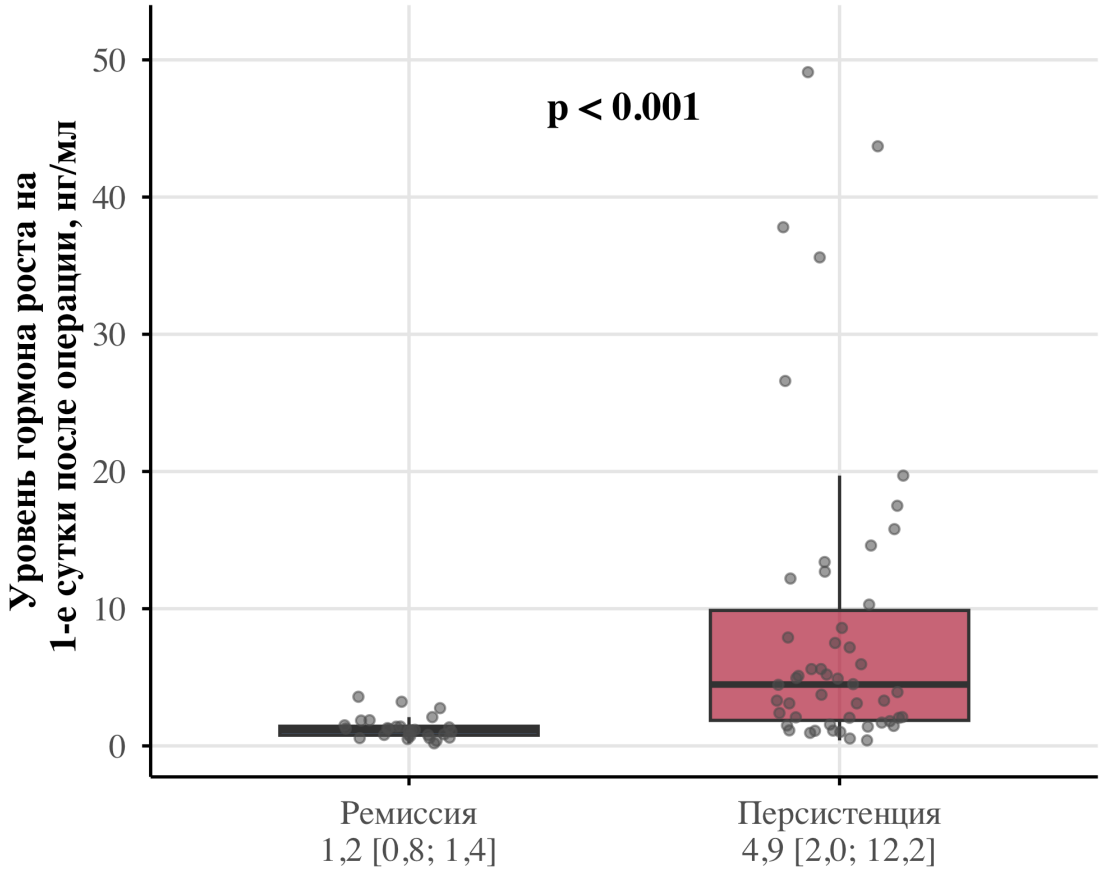


Рисунок 12 – Медиана базального уровня гормона роста у больных с ремиссией (группа 1) и персистенцией акромегалии (группа 2)

Для оценки прогностической значимости базального уровня ГР на 1 сутки после операции был выполнен ROC-анализ. Оптимальным пороговым значением для прогнозирования ремиссии акромегалии оказался уровень гормона роста <1,96 нг/мл (AUC = 0,859; 95% ДИ 0,776-0,931; p = $1{,}65\times10^{-7}$). При использовании данного порогового значения чувствительность метода составила 85,7%, специфичность – 74%, NPV = 90,2%, PPV = 64,9% (Рисунок 13).

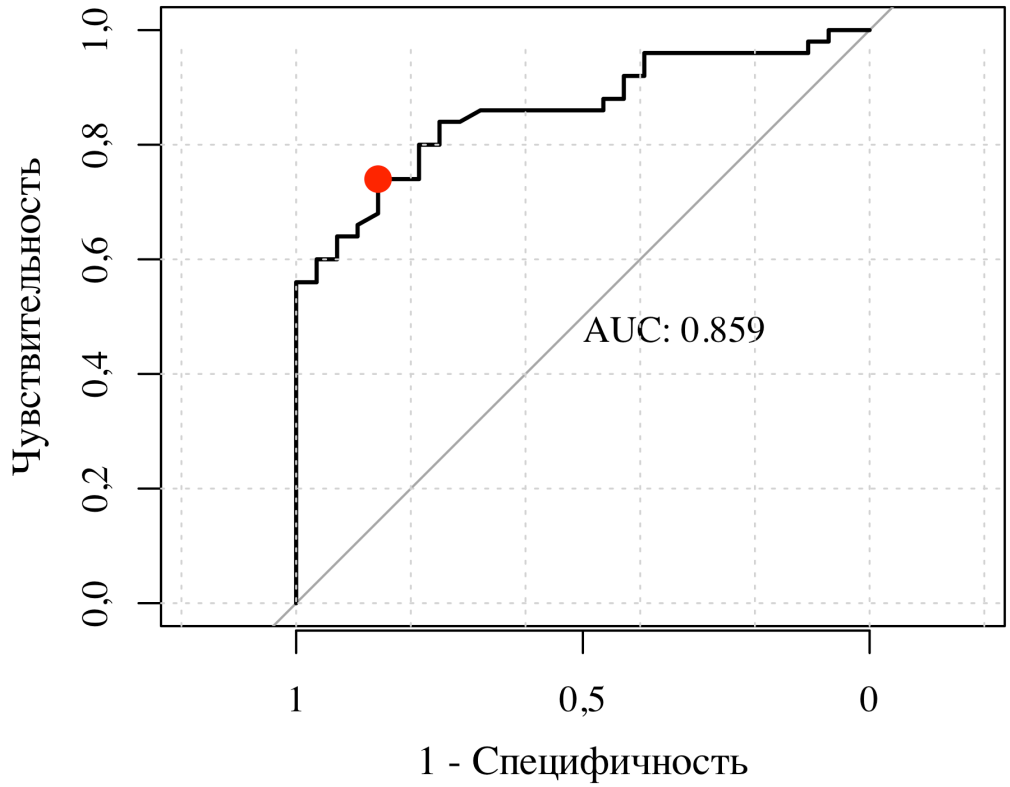


Рисунок 13 – ROC-кривая для базального уровня гормона роста на 1 сутки после операции в прогнозировании ремиссии акромегалии после транссфеноидальной аденомэктомии

На Рисунке 14 представлены результаты разделения включенных в исследование пациентов на 2 группы, с использованием полученного порогового значения базального уровня ГР на 1 сутки после операции. Базальный уровень ГР на 1 сутки определен у 78 из 84 пациентов. Среди больных с базальным уровнем ГР на 1 сутки менее 1,96 нг/мл 24 из 37 (65%) впоследствии достигли ремиссии акромегалии, тогда как у пациентов с базальным уровнем ГР на 1 сутки после операции выше этого показателя ремиссии была зарегистрирована у 4 из 41 (10%), p-value<0,0001.

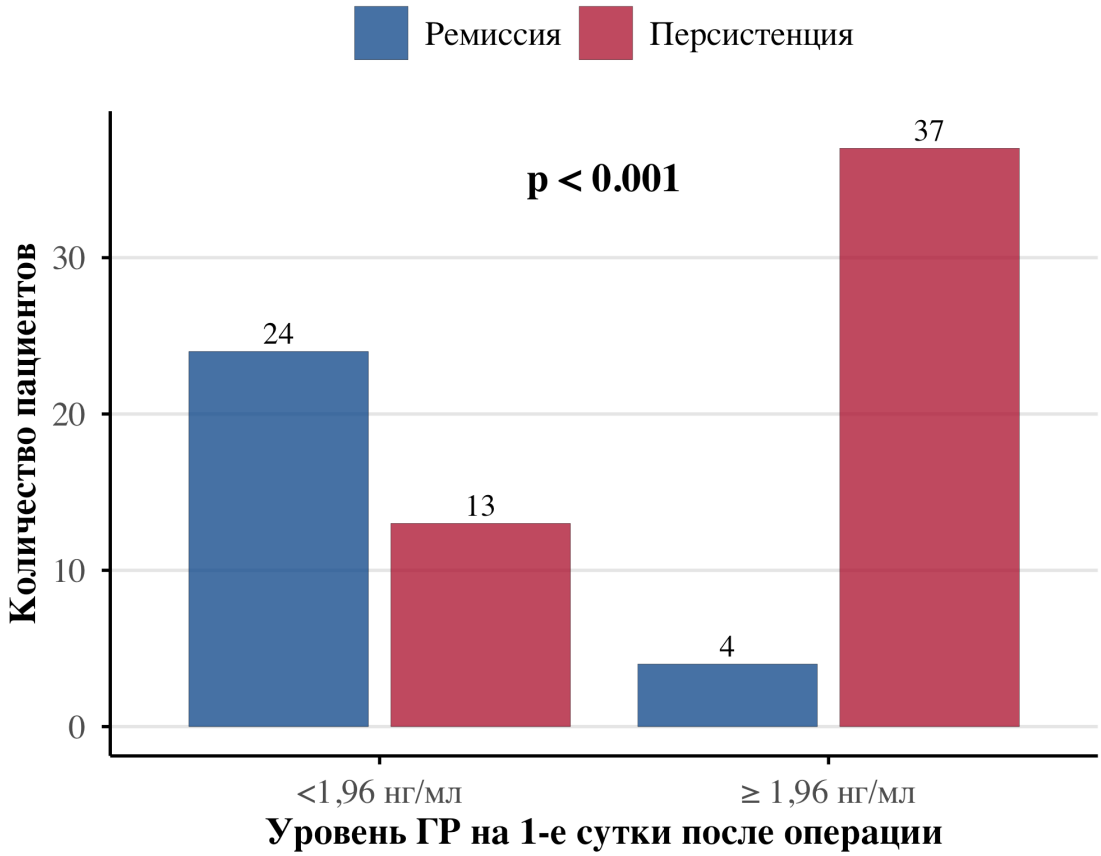


Рисунок 14 – Частота ремиссии и персистенции акромегалии через 12 месяцев после выполнения транссфеноидальной аденомэктомии при разделении пациентов по базальному уровню гормона роста в 1 сутки после операции (1,96 нг/мл); ГР – гормон роста

Прогностическая значимость определения гормона роста в пероральном глюкозотолерантном тесте на 14-е сутки после операции

Через 2 недели после выполнения хирургического лечения акромегалии ПГТТ с определением ГР провели 52 пациентам, в связи с отсутствием технической возможности проведения теста у части больных.

Минимальное значения уровня ГР в ПГТТ у больных в группе 1 оказалось ниже по сравнению с таковым в группе 2: 0,4 [0,2; 0,7] против 2,4 [0,4; 3,6] нг/мл, соответственно, но без статистической значимости, p=0,073. В ходе ROC-анализа оптимальным пороговым значением для прогнозирования ремиссии акромегалии оказалось значение 2,13 нг/мл AUC = 0,727 (95% ДИ: 0,492–0,919; p = 0,069). При данном пороге: чувствительность 61,5%, специфичность 100%.

Иммуногистохимическое исследование и индекс пролиферации Ki-67 у прооперированных пациентов.

Иммуногистохимическая верификация диагноза являлась критерием включения в исследование: у всех пациентов финальной выборки подтверждена экспрессия соматотропного гормона клетками аденомы. При сравнении индекса пролиферации Ki-67 между группами статистически значимых различий получено не было: в группе 1 показатель составил 1,37 [0,50; 3,21] %, в группе 2 – 1,59 [0,40; 4,30] %, p=0,574. Медианные значения в обеих группах не превышали 3%, что соответствует опухолям с низкой пролиферативной активностью и является типичным для соматотропином.

Обоснование и построение модели прогнозирования вероятности биохимической ремиссии акромегалии после транссфеноидальной аденомэктомии на основе выявленных предикторов

Обобщая результаты анализа клинических, лабораторных и инструментальных показателей, оцененных на предоперационном этапе и в раннем послеоперационном периоде, для построения прогностической модели ремиссии акромегалии после транссфеноидальной аденомэктомии были отобраны наиболее значимые предикторы. Отбор переменных осуществлялся с учетом их прогностической ценности, диагностической эффективности (чувствительности и специфичности), а также возможности практического использования в повседневной клинической практике (Таблица 11).

Таблица 11 – Оценка выявленных предикторов ремиссии акромегалии после хирургического лечения акромегалии

Предиктор	**Разница рисков (95% ДИ)**	**% ремиссии при выполнении условия**	**% ремиссии при невыполнении условия**	**p-value**
ГР в 1-е сутки после операции < 1,96 нг/мл	0,55 (0,37–0,73)	64,9	9,8	<0,001
Базальный уровень ГР < 7,5 нг/мл	0,35 (0,13–0,57)	59,3	24,5	0,0055
Размер аденомы < 15,5 мм	0,41 (0,21–0,60)	57,9	17,4	0,0016
Возраст ≥ 48 лет	0,39 (0,21–0,56)	51,0	12,1	<0,001

Все включенные в модель предикторы продемонстрировали статистически значимую связь с вероятностью достижения ремиссии, поскольку 95% доверительные интервалы разности рисков не включали нулевое значение. Наибольшей прогностической значимостью обладал базальный уровень гормона роста через 24 часа после операции <1,96 нг/мл. При выполнении данного условия ремиссия была достигнута у 64,9% пациентов по сравнению с 9,8% пациентов при более высоких значениях гормона роста, что соответствовало разности рисков 55 процентных пунктов (95% ДИ 37-73). Размер аденомы гипофиза <15,5 мм и возраст пациента ≥48 лет также были ассоциированы с существенным увеличением вероятности достижения ремиссии (разность рисков 41 и 39 процентных пунктов соответственно). Наименьшей, однако статистически значимой прогностической ценностью характеризовался исходный уровень гормона роста <7,5 нг/мл, при котором разность рисков составила 35 процентных пунктов.

Полученные результаты послужили основанием для разработки прогностической модели ремиссии акромегалии после транссфеноидальной аденомэктомии с использованием бинарной логистической регрессии. В качестве зависимой переменной рассматривали исход хирургического лечения (ремиссия/персистенция), а в модель включали предикторы, дихотомизированные по оптимальным пороговым значениям, определенным в ходе ROC-анализа: возраст ≥48 лет, базальный уровень гормона роста до операции <7,5 нг/мл,

максимальный размер аденомы гипофиза <15,5 мм и базальный уровень гормона роста через 24 часа после операции <1,96 нг/мл. Первая модель (предоперационная) включала клинико-лабораторные и инструментальные параметры, доступные до выполнения хирургического вмешательства: возраст пациента ≥48 лет, базальный уровень гормона роста <7,5 нг/мл и размер аденомы гипофиза <15,5 мм. Данная модель позволяла оценить вероятность достижения ремиссии на этапе подготовки к хирургическому лечению. Вторая модель (полная) дополнительно включала уровень гормона роста через 24 часа после операции (<1,96 нг/мл), отражающий ранний послеоперационный ответ на хирургическое вмешательство. Добавление данного параметра сопровождалось повышением прогностической способности модели. Предоперационная модель продемонстрировала удовлетворительную дискриминационную способность: площадь под ROC-кривой составила 0,78 (95% ДИ: 0,67–0,89; $p = 2{,}40 \times 10^{-5}$). Включение раннего послеоперационного уровня гормона роста позволило повысить прогностическую эффективность модели: AUC полной модели составила 0,898 (95% ДИ: 0,81–0,96; $p = 1{,}74 \times 10^{-9}$), что было статистически значимо выше по сравнению с предоперационной моделью. При использовании порога классификации вероятности ремиссии 0,5 для полной модели чувствительность составила 81,5%, специфичность – 83,3%. При оптимальном пороговом значении 0,576 чувствительность сохранялась на уровне 81,5%, при этом специфичность увеличивалась до 85,4% (Рисунок 15).

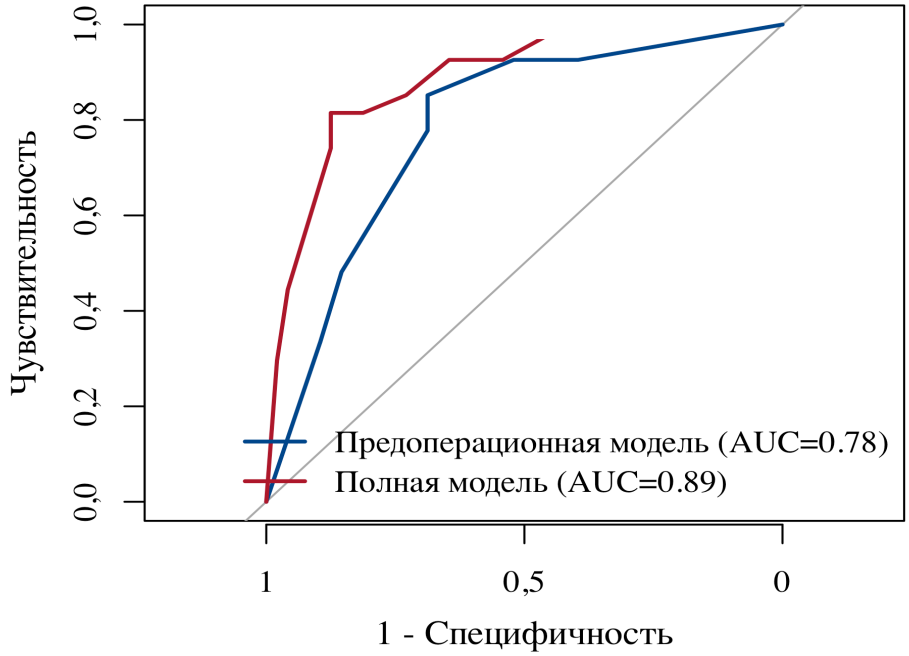


Рисунок 15 – Результаты ROC-анализа модели на основе полученных предикторов ремиссии акромегалии

Результаты применения комплексного использования указанных предикторов для прогнозирования ремиссии хирургического лечения акромегалии у включенных в исследование пациентов отображена на Рисунке 16.

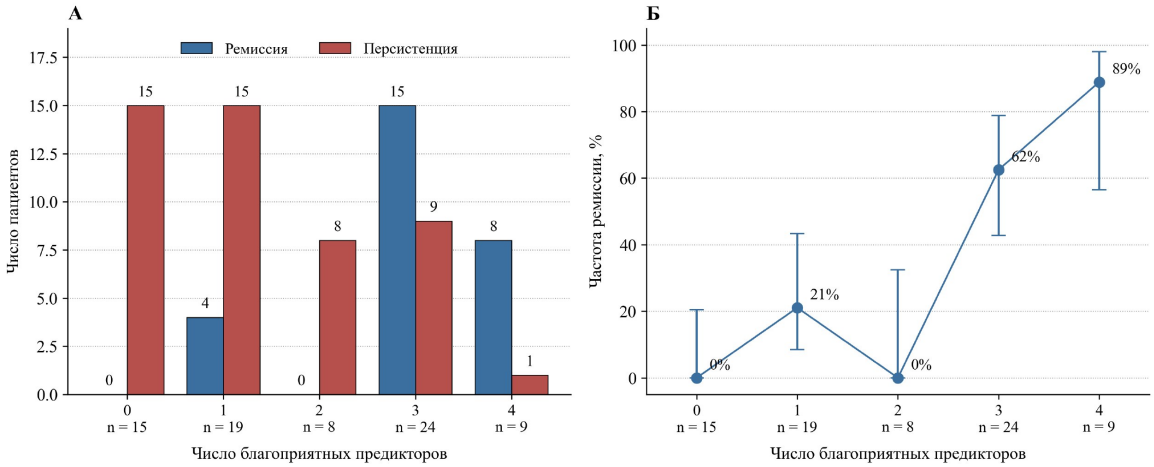


Рисунок 16 – Частота ремиссии акромегалии через 12 месяцев после транссфеноидальной аденомэктомии в зависимости от числа благоприятных предикторов (n = 75)

Примечание: А – абсолютное число пациентов с ремиссией и персистенцией заболевания; Б – частота ремиссии

Анализ выполнен у 75 из 84 пациентов, имевших полные данные по всем четырем предикторам; 9 больных исключены в связи с отсутствием отдельных измерений (у 6 – базального уровня гормона роста через 24 часа после операции, у 4 – исходного базального уровня гормона роста). Среди пациентов, у которых одновременно определялись все четыре прогностически благоприятных признака (n=9), через 12 месяцев после хирургического лечения ремиссия акромегалии была достигнута в 8 случаях (89%; 95% ДИ 56–98). При наличии трех из четырех критериев ремиссия отмечалась у 62% пациентов (15/24; 95% ДИ 43–79), двух критериев – ни у одного из 8 больных, одного критерия – у 21% (4/19; 95% ДИ 9–43). У всех пациентов, не имевших ни одного из выявленных предикторов (n=15), через 12 месяцев констатирована персистенция акромегалии.

Для дополнительной оценки вклада отдельных факторов была построена многофакторная логистическая регрессионная модель с использованием непрерывных переменных: уровня гормона роста через 24 часа после операции, возраста пациента, исходного уровня гормона роста и размера аденомы гипофиза (n=75). В данной модели только уровень гормона роста в первые сутки после операции сохранял статистически значимую независимую связь с вероятностью достижения ремиссии. Увеличение его значения на 1 нг/мл было ассоциировано со снижением шансов достижения ремиссии на 62,6% (OR=0,374; 95% ДИ: 0,165–0,659; p=0,005). Возраст, исходный уровень гормона роста и размер аденомы статистически значимого влияния на вероятность ремиссии не продемонстрировали. Модель характеризовалась высокой прогностической способностью: AUC составила 0,898 (95% ДИ: 0,829–0,967). При пороге классификации 0,5 чувствительность модели составила 85,2%, специфичность – 83,3%. Независимую прогностическую значимость сохранил только уровень гормона роста через 24 часа после операции; остальные три предиктора включены в модель как доступные в рутинной практике и повышающие ее дискриминационную способность в дихотомизированном виде. Оптимальное значение порога, определенное с использованием индекса Юдена, составило 0,507, практически совпадая с порогом 0,5, что свидетельствует о стабильности

прогностических характеристик модели при выборе точки классификации (Рисунок 17).

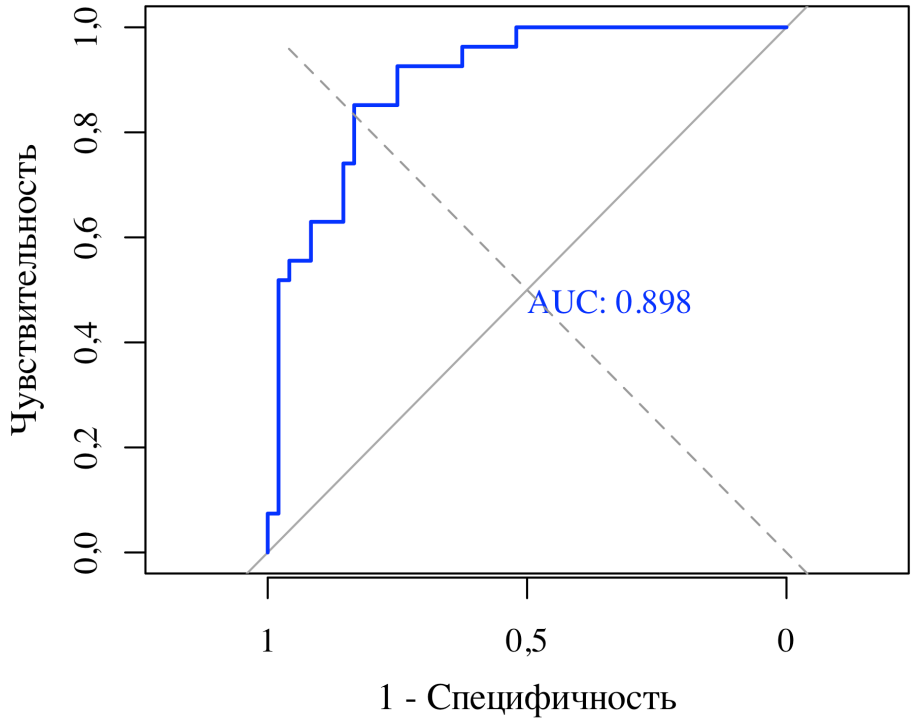


Рисунок 17 – Прогностическая информативность изученных предикторов ремиссии акромегалии после хирургического лечения

3.7 Применение позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой при акромегалии

В рамках отдельного пилотного этапа настоящей работы была сформирована дополнительная выборка пациентов с акромегалией, которым выполняли ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ. Выборка частично пересекалась с основной когортой исследования, использованной для анализа предикторов послеоперационной ремиссии, но также включала пациентов, не соответствовавших критериям основной когорты вследствие ранее выполненного хирургического лечения гипофиза или предшествующей медикаментозной терапии акромегалии. Поэтому результаты ПЭТ/КТ анализировали отдельно.

В ходе анализа учитывались демографические, клинические и инструментальные параметры, включая возраст и пол пациентов, максимальный размер аденомы гипофиза, степень инвазии в кавернозный синус по шкале Knosp,

размеры соматотропиномы по данным МРТ, максимальный размер очага по данным ПЭТ/КТ, а также конкордантность результатов двух методов визуализации. Дополнительно оценивались факт проведения хирургического лечения и наличие экспрессии гормона роста по данным ИГХИИ. Индивидуальные характеристики пациентов представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Результаты магнитно-резонансной томографии и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой у пациентов с акромегалией

№	Возраст, лет	Пол	Максимальный размер аденомы, мм	Балл Knosp	Состояние на момент визуализации	Максимальный размер остаточной опухолевой ткани по МРТ	Максимальный размер очага по ПЭТ/КТ	Конкордантность МРТ и ПЭТ	Операция	Экспрессия гормона роста по результатам повторной операции	Заключение	Исход
1	44	М	7	0	Рецидив, терапия ланреотидом	6	9	Да	Да	Нет	Фрагмент слизистой оболочки и нервной ткани волокнистого строения (участок нейрогипофиза)	Персистенция
2	64	Ж	19	4	Персистенция	11	10,4	Да	Нет (по решению нейрохирурга)			Персистенция
3	59	М	19	4	Персистенция	7	5	Да	Да	Нет	Фрагмент кисты кармана Ратке и фрагмент нормального аденогипофиза; свежее кровоизлияние.	Персистенция
4	27	Ж	18	2	Рецидив, на терапии октреотидом	5	5	Да	Нет (по решению нейрохирурга)	-	-	Персистенция
5	66	Ж	11	2	Рецидив, на терапии каберголином	0	5	Нет	Нет (по решению нейрохирурга)	-	-	Персистенция
6	65	Ж	3	0	Персистенция	0	6,7	Нет	Нет (отказ)	-	-	Персистенция

Продолжение таблицы 12

№	Возраст, лет	Пол	Максимальный размер аденомы, мм	Балл Knosp	Состояние на момент визуализации	Максимальный размер остаточной опухолевой ткани по МРТ	Максимальный размер очага по ПЭТ/КТ	Конкордантность МРТ и ПЭТ	Операция	Экспрессия гормона роста по результатам повторной операции	Заключение	Исход
7	65	М	25	2	Персистенция, терапия октреотид + каберголин	23	14,3	Да	Да	Да	Диффузная интенсивная сочетанная коэкспрессия ГР и пролактина в подавляющем большинстве клеток. Единичные АКТГ-позитивные клетки.	Персистенция
8	38	Ж	26	3	Персистенция	26	13	Да	Да	Да	Экспрессия ГР во всех клетках, пролактина - в 10% клеток.	Персистенция
9	41	Ж	25	3	Персистенция, ланреотид	25	25	Да	Да	Да	Аденома гипофиза с экспрессией ГР в 50% клеток, SSTR2 и SSTR5 - в 100% клеток, крупные гранулы CK8 в 100% клеток	Персистенция
10	48	Ж	12	1	Персистенция	12	10,2	Да	Да	Да	Экспрессия ГР во всех клетках	Персистенция
11	46	Ж	25	3	Персистенция	12	11	Да	Да	Да	Ki 67 до 1 % ядер опухолевых клеток, экспрессия ГР выявляется в 40-50% опухолевых клеток. Экспрессия SSTR 5 – в 90-100%.	Персистенция

Продолжение таблицы 12

№	Возраст, лет	Пол	Максимальный размер аденомы, мм	Балл Knosp	Состояние на момент визуализации	Максимальный размер остаточной опухолевой ткани по МРТ	Максимальный размер очага по ПЭТ/КТ	Конкордантность МРТ и ПЭТ	Операция	Экспрессия гормона роста по результатам повторной операции	Заключение	Исход
12	59	М	МРТ не выполнено	НП	Первичная диагностика	НП	11	НП	Да	Да	Экспрессия ГР в 100% опухолевых клеток. Экспрессия SSTR 2, SSTR 5 – в 90-100%. Экспрессия пролактина до 20 % опухолевых клеток.	Ремиссия

Описательная статистика для количественных и качественных параметров представлена ниже (Таблица 13).

Таблица 13 – Результаты магнитно-резонансной томографии и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой у пациентов с акромегалией. Описательная статистика количественных данных

Параметр	**Среднее**	**SD**	**Медиана и IQR**	**95% ДИ**
Возраст (n=12)	51	12,88	47 [43; 64,0]	42,4 – 58,77
Размер аденомы (n=11)	15,83	9,10	18,5 [10,0; 25,0]	10,05 – 21,62
Максимальный размер остаточной опухолевой ткани по МРТ (n=11)	10,58	9,56	9,0 [3,75; 14,75]	4,51 – 16,66
Максимальный размер очага по ПЭТ/КТ (n=12)	10,47	5,55	10,3 [6,28; 11,5]	6,94 – 13,99

Анализ полученных данных показал, что у большинства пациентов, которым были выполнены оба исследования (9 из 11; у пациента №12 МРТ не проводилась в связи с наличием металлоконструкции), результаты носили конкордантный характер. В случаях выявления остаточной опухолевой ткани по данным МРТ (размером от 5 до 26 мм) при ПЭТ/КТ регистрировалось соответствующее очаговое накопление радиофармпрепарата, что свидетельствует о способности метода визуализировать метаболически активную опухолевую ткань, соответствующую морфологическому субстрату. Особое значение имеет тот факт, что у 5 из 7 пациентов данной группы, подвергшихся повторному хирургическому вмешательству, результаты ИГХИИ подтвердили наличие клеток, экспрессирующих гормон роста. Это указывает на высокую вероятность того, что выявляемое при ПЭТ/КТ накопление ^{18}F-ФДГ соответствует именно опухолевой ткани, а не послеоперационным изменениям (Рисунок 18).

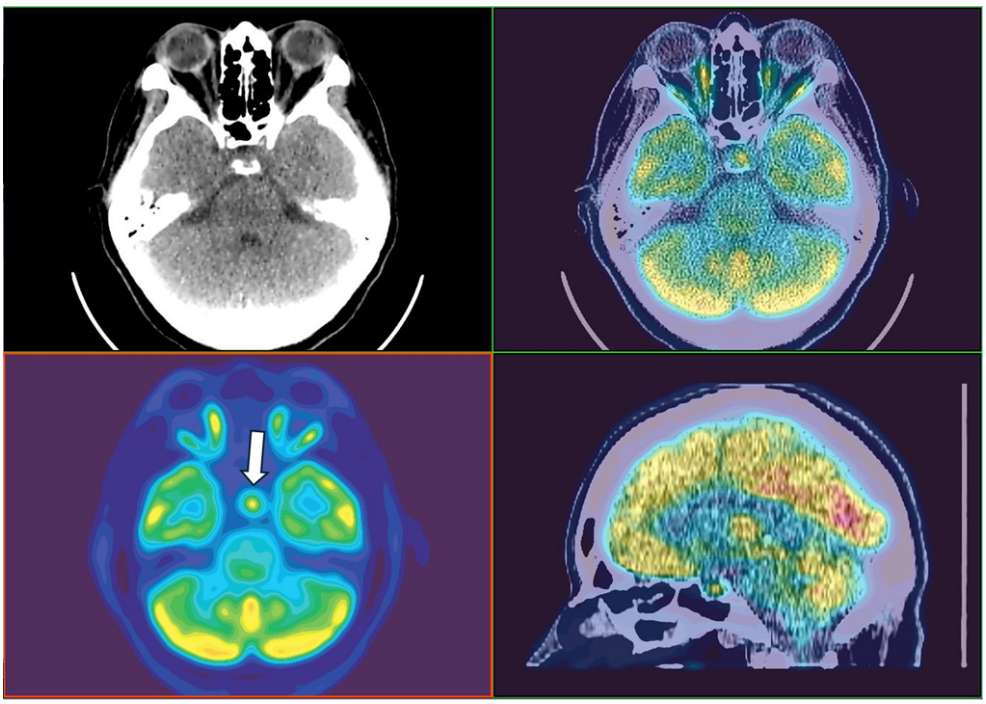


Рисунок 18 – Очаг накопления (указан белой стрелкой) ^{18}F-фтордезоксиглюкозы размером 10,4 мм при выполнении позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией у пациентки К. с персистенцией акромегалии после хирургического лечения

Отдельного внимания заслуживают случаи дискордантности результатов, составившие 18,2% (2 из 11 пациентов). В данных наблюдениях (пациенты №5 и №6) по данным МРТ остаточная опухолевая ткань не визуализировалась, тогда как при ПЭТ/КТ определялись очаги патологического накопления радиофармпрепарата размерами 5 и 6,7 мм. Несмотря на выявленные изменения, данные пациенты не были прооперированы и продолжили консервативную терапию в связи с персистенцией заболевания, что не позволило провести морфологическую верификацию полученных результатов. У пациента №12, у которого ПЭТ/КТ выступала в качестве первичного метода визуализации, на основании полученных данных было выполнено хирургическое вмешательство. Результаты иммуногистохимического исследования подтвердили данные ПЭТ/КТ, продемонстрировав экспрессию гормона роста в 100% клеток удаленной ткани. На момент анализа данных у данного пациента была достигнута ремиссия

заболевания. Подробное описание представлено в разделе клинических наблюдений (клинический случай №7).

Таким образом, результаты проведенного пилотного исследования демонстрируют потенциальную диагностическую ценность ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ у пациентов с подозрением на персистенцию акромегалии после транссфеноидальной аденомэктомии. Высокая степень конкордантности с МРТ (81,8%), а также возможность выявления метаболически активных очагов при отсутствии достоверных данных МРТ позволяют рассматривать данный метод в качестве дополнительного инструмента в сложных диагностических ситуациях.

3.8 Клинические примеры применения выявленных предикторов для прогнозирования результатов хирургического лечения акромегалии

Случай 1. Пациентка 55 лет длительно наблюдалась у терапевта по месту жительства по поводу гипертонической болезни и СД 2 типа, получая многокомпонентную антигипертензивную терапию, а также метформин и вилдаглиптин, на фоне чего уровень артериального давления и гликированного гемоглобина (HbA1c) соответствовали целевым показателям. В связи с отпуском постоянно наблюдавшего ее врача, при плановом обращении за амбулаторной медицинской помощью пациентка попала к другому врачу, который заподозрил наличие у пациентки акромегалии. Сама пациентка не замечала изменений во внешности, однако, при активном расспросе отметила, что уже несколько лет не может носить кольца, которые стали малы. Кроме того, в течение нескольких лет пациентку беспокоила выраженная потливость, которую объясняли климактерическим состоянием. При объективном осмотре: увеличение кистей, надбровных дуг, носа, макроглоссия, грубый голос. Уровень ИФР-1 составил 803 нг/мл (87-238), исходный базальный уровень ГР – 6,73 нг/мл. Пациентке провели МРТ ХСО с контрастом, на которой обнаружили макроаденому гипофиза размером 14х12х10 мм, степень параселлярного роста соответствовала Knosp 1. В рамках дополнительного биохимического подтверждения акромегалии пациентке провели

ПГТТ, в котором минимальный уровень ГР составил 5,5 нг/мл, что верифицировало автономную гиперпродукцию ГР. В ходе обследование на предмет нарушения функции передней доли гипофиза других отклонений не выявили. Пациентка направлена на хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. На первые сутки после операции отмечено снижение базального уровня ГР до 1,14 нг/мл. Через 14 дней в ПГТТ получено подавление уровня ГР до 0,9 нг/мл. При контрольном обследовании через 3 месяца уровень ИФР-1 составил 331 нг/мл (87-238), базальный уровень ГР 2,1 нг/мл, а через 12 месяцев ИФР-1 соответствовал референсному диапазону для данного пола и возраста: 178 нг/мл, получено подавление ГР в ПГТТ до 0,3 нг/мл.

На основании предложенной системы критериев прогнозирования исходов хирургического лечения акромегалии у данной пациентки были выявлены все четыре благоприятных предиктора: возраст ≥ 48 лет (55 лет на момент анализа), исходный базовый уровень ГР ниже порогового значения 7,5 нг/мл (6,73 нг/мл), максимальный размер аденомы гипофиза не превышает 15,5 мм (14 мм), уровень ГР на первые сутки после операции ниже 1,96 нг/мл (1,14 нг/мл). Сочетание 4 факторов указывает на благоприятный прогноз для достижения биохимической ремиссии акромегалии после хирургического вмешательства. Через 12 месяцев после операции сохранялась ремиссия акромегалии.

Случай 2. Пациентка 53 лет, страдающая от припухлости и болевого синдрома в кистях и стопах на протяжении шести лет, находилась под наблюдением ревматолога с представлением об остеоартрозе. Несмотря на проводимую стандартную противовоспалительную терапию, положительная динамика отсутствовала. Дочь пациентки обратила внимание на изменения во внешности пациентки: увеличение носа, губ, кистей и размера обуви на 2 размера. С подозрением на акромегалию пациентка обратилась к эндокринологу. При первоначальном обследовании уровень ИФР-1 составил 687 нг/мл (89-255), исходный базальный уровень ГР составил 10,90 нг/мл. При выполнении МРТ гипофиза выявили макроаденому размером 12x8x9 мм, Knosp 1.

Пациентку направили для хирургического лечения акромегалии в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. В условиях стационара, при повторном лабораторном обследовании, уровень ИФР-1 оставался повышенным и составил 718 нг/мл (89-255), минимальный уровень ГР в ПГТТ до 3,6 нг/мл. Клинико-лабораторные данные не выявили признаков других нарушений функции передней доли гипофиза: ТТГ 1,1 мЕд/л (0,4 - 4,0), пролактин 184 мЕД/л (109 - 557), ЛГ 17,66 мМЕд/мл (14,2 - 52,3), ФСГ 75,68 мМЕд/мл (19,3 - 100,6), АКТГ 27,7 пг/мл (7,2 - 63,3), кортизол крови утром 573,3 нмоль/л (101,2 - 536,7). В послеоперационном периоде отмечалась развитие вторичной надпочечниковой недостаточности, проводилась терапия преднизолоном. Клиники несахарного диабета не было. На первые сутки после операции базальный уровень ГР составил 1,00 нг/мл. По техническим причинам ПГТТ на 14 сутки после операции не был проведен. При обследовании через 12 месяцев после хирургического лечения ИФР-1 соответствовал референсному диапазону для данного пола и возраста: 149 (89-255) нг/мл, уровень ГР в ПГТТ подавился до 0,2 нг/мл.

Таким образом, у пациентки с сочетанием 3 установленных предикторов ремиссии акромегалии хирургическое лечение оказалось успешным через 12 месяцев после вмешательства.

Случай 3. Пациент 58 лет длительно наблюдался у эндокринолога по поводу многоузлового эутиреоидного зоба (Bethesda II). При плановом обследовании уровень глюкозы натощак составил 7,2 ммоль/л, HbA1c 6,7%, что соответствовало СД 2 типа. Эндокринолог заподозрил акромегалию на основе сочетания наличия многоузлового нетоксического зоба, СД 2 типа и изменений во внешности: крупные надбровные дуги, большой нос, выраженная нижняя челюсть, крупные руки (не носил кольца), потливости. Лабораторные исследования выявили повышенный уровень ИФР-1 777 нг/мл (81 – 225), исходный базальный уровень ГР составил 6,9 нг/мл. Других нарушений функции передней доли гипофиза не выявили. На МРТ гипофиза с контрастом описали макроаденому размером 28x14x15 мм с преимущественно супраселлярным ростом, Knosp 2. По данным периметрии отмечалось наличие битемпоральной гемианопсии.

Пациент был направлен в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России для хирургического лечения акромегалии. В первые сутки после операции уровень ГР составил 2,6 нг/мл. По техническим причинам ПГТТ на 14 сутки после операции не был выполнен. Через шесть месяцев после хирургического вмешательства уровень ИФР-1 снизился до 399 нг/мл (81–225), а уровень ГР в ПГТТ - до 1,2 нг/мл. Учитывая сохранение клинических и лабораторных признаков акромегалии, была начата терапия аналогами соматостатина: ланреотид в дозе 120 мг ежемесячно. Через 6 месяцев на фоне медикаментозной терапии показатели ИФР-1 и базального уровня ГР составили 164 нг/мл и 2,0 нг/мл, соответственно.

Исходно у пациента отмечалось сочетание 2 предикторов ремиссии акромегалии: возраст 58 лет и исходный базальный уровень ГР 6,9 нг/мл. Однако размер аденомы и ранний уровень ГР в послеоперационном периоде свидетельствовали о вероятно неблагоприятном прогнозе. Через 12 месяцев после операции диагностирована персистенция акромегалии, начата медикаментозная терапия.

Случай 4. Пациент 40 лет обратился к неврологу с жалобами на хроническую головную боль, продолжавшуюся около года. Невролог направил на МРТ головного мозга с контрастированием, в ходе которой выявили аденому гипофиза размером 14x13x11 мм, Knosp 1. Пациента направили к эндокринологу, при обследовании на уточнение функции передней доли гипофиза: кортизол крови утром 385,1 нмоль/л (101,2 - 535,7), ТТГ 2,8 мЕд/л (0,4-4,0), свободный Т4 17,3 пмоль/л (9,0 – 19,0), пролактин 357 мЕД/л (109-557), общий тестостерон 12,2 нмоль/л, ИФР-1 835 нг/мл (109–284), базальный уровень ГР 9,5 нг/мл. При активном расспросе пациент отмечал усиленную потливость, объективно обращали на себя внимание крупные надбровные дуги и макроглоссия. По техническим причинам ПГТТ с определением ГР до операции не выполнялся. С представлением об акромегалии пациента направили в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России для проведения оперативного вмешательства. На первые сутки после операции базальный уровень ГР составил

7,9 нг/мл. Пациент был выписан с рекомендаций о необходимости наблюдения у эндокринолога, контрольного обследования на предмет эффективности хирургического лечения акромегалии в короткие сроки. Через 3 месяца после операции было проведено повторное обследование, включавшее определение уровня ИФР-1 и базального уровня ГР, а также выполнение контрольной МРТ области гипофиза. Результаты показали, что уровень ИФР-1 составил 555 нг/мл (референсный интервал: 109–284), базальный уровень ГР 7,8 нг/мл. На контрольной МРТ были выявлены периоперационные изменения, не позволяющие однозначно судить о наличии остаточной ткани аденомы. В связи с этим пациенту была начата терапия аналогами соматостатина: октреотидом в дозе 20 мг в месяц. Через 12 месяцев после начала терапии октреотидом ИФР-1 273 нг/мл (109–284), базальный уровень ГР составил 2,2 нг/мл, терапия продолжена.

У пациента с единственным предиктором ремиссии акромегалии в виде размера аденомы гипофиза менее 15,5 мм имела место персистенция акромегалии после хирургического лечения. Молодой возраст, высокий исходный базальный уровень ГР и его сохранение на первые сутки после вмешательства послужили факторами неблагоприятного прогноза относительно результатов оперативного вмешательства.

Случай 5. Пациентка 63 лет в течение 9 лет наблюдалась у эндокринолога по месту жительства с СД 2 типа и многоузловым нетоксическим зобом, получала многокомпонентную антигипертензивную терапию, метформин, статины. В связи с развитием головной боли была направлена к неврологу, в ходе обследования у которого прошла МРТ головного мозга. Исследование выявило наличие опухоли гипофиза размером 23х18х15 мм, Knosp 3. При обследовании на предмет дисфункции передней доли гипофиза: ТТГ 3,8 мЕд/л (0,4 - 4,0), свободный Т4 15,5 пмоль/л (9,0 – 19,0), пролактин 520 мЕД/л (109 - 557), кортизол крови утром 451,2 нмоль/л (101,2 - 536,7), кортизол в пробе с 1 мг дексаметазона менее 27,0 нмоль/л, ИФР-1 939 нг/мл (75–212), базальный уровень ГР 27,0 нг/мл. При объективном осмотре обращало на себя внимание крупные утолщенные пальцы рук, крупные надбровные дуги и нос, макроглоссия, расширенные межзубные промежутки,

грубый голос. С учетом наличия СД и отсутствия сомнений в наличии у пациентки гиперпродукции ГР, от оценки уровня ГР в ПГТТ решили воздержаться.

Пациентка была направлена в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России для проведения хирургического лечения акромегалии. На первые сутки после операции уровень ГР составил 2,75 нг/мл. По техническим причинам ПГТТ на 14 сутки после операции не проводился. Через 6 месяцев после операции ИФР-1 составил 298 нг/мл (75–212), базальный уровень ГР 2,7 нг/мл. Через год после операции уровень ИФР-1 соответствовал референсу для данного пола и возраста - 183 нг/мл (75–212), а уровень ГР в ПГТТ снизился до 0,36 нг/мл, что соответствовало ремиссии акромегалии.

Таким образом, у пациентки с размером аденомы до 23 мм, исходным базальным уровнем ГР 27,0 нг/мл, снижением уровня ГР в раннем послеоперационном периоде до 2,75 нг/мл и единственными предиктором ремиссии акромегалии (возраст) хирургическое лечение было успешным.

Случай 6. Больная 46 лет, демонстрирующая характерные для акромегалии фенотипические проявления, включая увеличение кистей и стоп, крупные надбровные дуги, нос и нижнюю челюсть, с анамнезом СД 2 типа, контролируемого монотерапией метформином, и артериальной гипертензии, требовавшей многокомпонентной антигипертензивной терапии, была направлена на комплексное обследование для исключения акромегалии. В результате лабораторного анализа уровень ИФР-1 составил 882 нг/мл (94–225), исходный базальный уровень ГР 10,6 нг/мл, что подтверждало гиперпродукцию ГР. При проведении МРТ гипофиза с контрастным усилением обнаружили макроаденому гипофиза размером 26х12х15 мм по классификации Knosp 2. Дополнительно при обследовании на предмет уточнения функции передней доли гипофиза у пациентки выявили снижение базального уровня кортизола в утренние часы до 70 нмоль/л, что указывает на возможное наличие вторичной надпочечниковой недостаточности. В связи с этим была начата заместительная терапия преднизолоном.

Для выполнения хирургического лечения пациентку направили в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. На 1 сутки после операции уровень ГР составил 7,18 нг/мл, а в ПГТТ на 14 сутки после операции минимальное значение уровня ГР составило 2,40 нг/мл. Через шесть месяцев после хирургического вмешательства были проведены повторные лабораторные исследования: уровень ИФР-1 составил 550 нг/мл (94–225), базальный уровень ГР 5,96 нг/мл, а минимальное значение после нагрузки глюкозой 2,50 нг/мл. Пациентка направлена в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения: перспективности повторного хирургического вмешательства или назначения консервативной терапии.

Таким образом, у пациентки с отсутствием предикторов ремиссии акромегалии, через 6 месяцев после операции отмечалась персистенция заболевания после хирургического лечения.

Случай 7. Пациент 59 лет длительно наблюдался у эндокринолога по месту жительства в связи с СД 2 типа, получал метформин и вилдаглиптин, на фоне чего уровень HbA1c соответствовал целевому уровню. В результате смены лечащего врача, возникло подозрение на наличие акромегалии. При активном расспросе пациент отмечал увеличение размера обуви с 43 по 46 размер, увеличение кистей, утолщение пальцев рук, изменение надбровных дуг, губ, язык, увеличение размера межзубных промежутков, однако не придавал этому значения. В ходе лабораторного обследования выявили увеличение уровня ИФР-1 до 791 нг/мл (89-255), уровень ГР составил 36 нг/мл.

Для дообследования и определения дальнейшей тактики ведения пациента направили в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. При контрольном лабораторном обследовании уровень ИФР-1 составил 526 нг/мл (89-255), базальный уровень ГР 20,0 нг/мл. В ходе проведения ПГТТ минимальный уровень ГР составил 19,1 нг/мл. Наличие гиперпродукции ГР не вызывало сомнений. При обследовании на предмет уточнения функции передней доли гипофиза: ТТГ 0,7 мЕд/л (0,4 - 4,0), свободный Т4 14,8 пмоль/л (9,0 – 19,0), пролактин 12,7 нг/мл (4 ,0-15,2), кортизол крови утром 392,4 нмоль/л (101,2 - 536,7),

ИФР-1 939 нг/мл (89-255). При обследовании на предмет осложнений акромегалии данных за дефекты полей зрения не получено, клинически значимые изменения на фиброэзофагогастродуоденоскопии, электро- и эхокардиограммах не выявили. По данным колоноскопии обнаружили полип сигмовидной кишки – на биопсии тубулярная аденома с явлениями интраэпителиальной неоплазии. При выполнении ультразвукового исследования щитовидной железы выявлены множественные узловые образования, данных за компрессию органов шеи не было, по данным биопсии цитологическая картина соответствовала Bethesda II.

Было невозможно выполнить МРТ, так как в 2005 году пациент перенес раздробленный перелом левой ключицы, в связи с чем была установлена металлическая конструкция. По данным компьютерной томографии гипофиз увеличен в размерах до 15х13х13 мм, контуры его четкие ровные, костная структура турецкого седла истончена; гипофиз однородной структуры, плотностью +47...+50HU, накапливает контрастное вещество в артериальную фазу до +55...+67HU, в венозную до +47...+50HU. Для уточнения субстрата акромегалии выполнили ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ: на серии томограмм ХСО описан фокус повышенного накопления РФП, занимающий весь объем гипофизарной ямки, округлой формы со сцинтиграфическими размерами 10х11х8 мм (Рисунок 19).

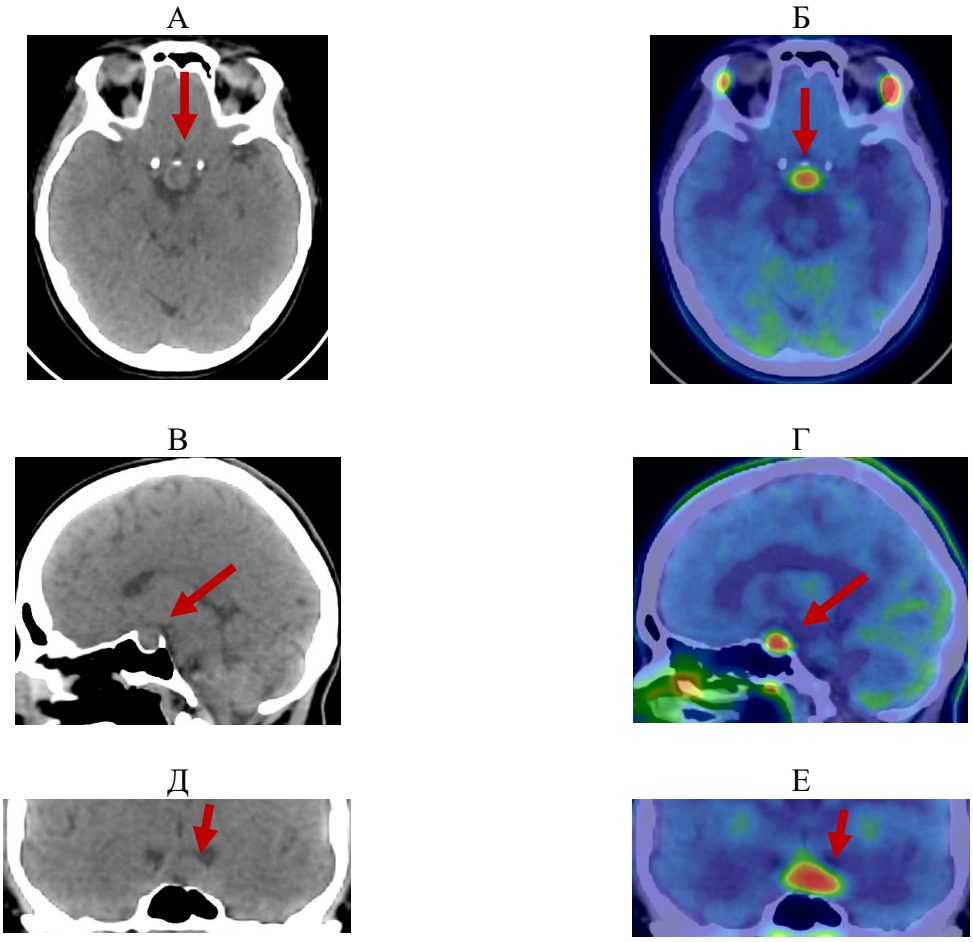


Рисунок 19 – позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией головного мозга пациента Л. с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой.

Примечание: Мультиспиральная компьютерная томография (А, В, Д) и совмещенные изображения позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (Б, Г, Е) в аксиальной (А, Б), сагиттальной (В, Г) и корональной (Д, Е) плоскостях. Стрелками указаны увеличенный гипофиз и фокальный гиперметаболизм ^{18}F-фтордезоксиглюкозы в ткани аденомы

С представлением о ГР-продуцирующей макроаденоме гипофиза пациента направили на ТСА. На первые сутки после операции базальный уровень ГР составил 0,6 нг/мл. Пациент отметил значительное улучшение самочувствия в виде регресса болевого синдрома и потливости, отмечались умеренные явления транзиторного несахарного диабета, данных в пользу надпочечниковой

недостаточности не было – уровень базального кортизола крови утром 775,2 нмоль/л. Диагноз соматотропиномы подтвержден гистологически: экспрессия ГР описана в 100% клеток аденомы гипофиза, пролактина в 20%. Продолжается наблюдение за пациентом – на момент среза данных – ремиссия.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

1.1 Описание исследования

Одной из наиболее значимых проблем в лечении акромегалии остается высокая частота персистенции заболевания после проведенного хирургического лечения. Важно отметить, что даже при успешном первоначальном лечении сохраняется значительный риск рецидива или персистенции, что диктует необходимость тщательного динамического наблюдения за пациентами.

В этой связи особую значимость приобретает поиск и валидация надежных предикторов эффективности радикального лечения акромегалии, способных стратифицировать пациентов по группам риска персистенции заболевания. Разработка алгоритмов прогнозирования исхода лечения не только позволит оптимизировать сроки контроля эффективности терапии, но и определит целесообразность назначения адъювантных методов лечения на ранних этапах наблюдения. Таким образом, идентификация клинико-лабораторных и инструментальных маркеров, ассоциированных с высокой вероятностью развития ремиссии заболевания, продолжает оставаться важнейшей задачей, имеющей существенное значение для повседневной клинической практики, что и явилось предпосылкой для настоящего исследования.

Послеоперационная оценка активности акромегалии традиционно проводится через 3 месяца после ТСА при помощи определения уровня ИФР-1 и оценки снижения ГР во время ПГТТ [41]. На практике выполнение контрольного визита через 3 месяца нередко оказывается затруднительным из-за организационных и логистических факторов, ограниченной доступности лабораторных исследований, необходимости планирования визита в специализированный центр, а также недостаточной приверженности пациентов к диспансерному наблюдению. В результате контрольное обследование может проводиться существенно позднее рекомендованных сроков, что приводит к задержке в принятии решения о необходимости дополнительного лечения и, как

следствие, может неблагоприятно сказаться на контроле заболевания в долгосрочной перспективе. В связи с этим особое значение приобретает ранняя стратификация пациентов по риску персистенции заболевания. Определение ГР в раннем послеоперационном периоде, а также в ходе проведения ПГТТ на 14-е сутки после операции рассматриваются как потенциальные предикторы эффективности хирургического лечения акромегалии и позволяют своевременно выделить пациентов, требующих более тщательного наблюдения и раннего начала медикаментозной терапии заболевания.

Целью настоящего исследования являлось выявление клинико-лабораторных и инструментальных факторов, позволяющих прогнозировать исходы хирургического лечения у пациентов с акромегалией. Для достижения поставленной цели было выполнено проспективное наблюдательное исследование, в окончательный анализ включено 84 пациента с верифицированным диагнозом акромегалии, соответствующие критериям включения и не имевшие критериев исключения. Предоперационное обследование проводилось в соответствии со стандартами клинической практики и включало сбор анамнеза, клинический осмотр, а также комплекс лабораторных и инструментальных методов диагностики. В рамках биохимического обследования определялись базальные уровни ГР и ИФР-1. Инструментальная диагностика включала МРТ гипофиза с контрастным усилением для оценки размеров аденомы, характера ее роста и степени инвазии с использованием классификации Knosp. Всем включенным пациентам по клиническим показаниям была выполнена ТСА, проведенная одним нейрохирургом, что позволило минимизировать влияние вариабельности хирургической техники на результаты лечения. В послеоперационном периоде выполнялось расширенное лабораторно-инструментальное обследование. Оно включало оценку уровней ГР в ранние сроки после операции, а также проведение стандартного ПГТТ на 14-е сутки после хирургического вмешательства с определением степени подавления ГР, что позволило оценить раннюю функциональную активность остаточной опухолевой ткани и сопоставить полученные данные с отдаленными исходами лечения. Через 12 месяцев после

выполненного хирургического вмешательства все пациенты прошли стандартизированное комплексное обследование, направленное на оценку эффективности проведенного лечения. Программа обследования включала определение уровня ИФР-1, оценку подавления ГР в ходе ПГТТ, а также нейровизуализацию с использованием МРТ гипофиза.

На основании совокупности клинических, биохимических и инструментальных данных все пациенты были стратифицированы на две группы: с достижением ремиссии заболевания и с признаками персистенции акромегалии. Проведенная стратификация позволила выполнить сравнительный анализ широкого спектра параметров и выявить наиболее значимые факторы, определяющие эффективность хирургического лечения. Полученные результаты легли в основу разработки прогностической модели, направленной на индивидуализацию тактики ведения пациентов с акромегалией и оптимизацию алгоритмов послеоперационного наблюдения.

В нашем исследовании частота ремиссии акромегалии через 12 месяцев после хирургического вмешательства составила 36%. Полученный показатель несколько ниже по сравнению с результатами, приведенными в современных публикациях. По данным крупного обзора и ряда многоцентровых исследований, частота ремиссии после ТСА варьирует в широком диапазоне и в среднем составляет 50–70% при использовании стандартных биохимических критериев для определения ремиссии [109]. При этом при микроаденомах частота ремиссии в ряде исследований достигает 75–90%, а при макроаденомах – существенно ниже, примерно 45–70% и даже до 33–44% в зависимости от степени инвазии и выбранных критериев оценки результатов операции [5, 8, 109]. Кроме того, оценка частоты ремиссии могла быть смещена вследствие потери связи с 24 пациентами (22% от исходно включенных), данные о которых недоступны для сопоставления с проанализированной когортой. Таким образом, полученный в нашей когорте пациентов показатель (36%) сопоставим с минимальными значениями из литературных данных, что подчеркивает необходимость анализа факторов, влияющих на эффективность хирургического лечения у данной группы пациентов.

Одним из ключевых факторов, объясняющих более низкую частоту ремиссии в нашей выборке, является преобладание макроаденом – у 81% пациентов причиной акромегалии была макроаденома гипофиза с медианой наибольшего размера 16,5 [11,0; 22,5] мм. Следует учитывать возможный эффект селекции пациентов, характерный для специализированных нейрохирургических и эндокринологических центров третьего уровня. В референсные специализированные центры традиционно направляют наиболее сложные клинические случаи, включая пациентов с длительным анамнезом заболевания, выраженными системными осложнениями акромегалии, крупными или инвазивными аденомами, а также больных с ранее недиагностированной или поздно выявленной гормональной активностью опухоли, и тяжелой сопутствующей патологией [107]. Такая структура потока пациентов может смещать исследуемую выборку в сторону более тяжелых форм заболевания и приводить к занижению показателей ремиссии по сравнению с популяционными или многоцентровыми регистрами, включающими значительное число пациентов с микроаденомами и ранними формами акромегалии. Кроме того, накопленные данные свидетельствуют о выраженной биологической гетерогенности соматотропином, различающихся по пролиферативной активности, экспрессии рецепторов соматостатина и чувствительности к хирургическому и медикаментозному лечению, что не всегда отражается в стандартных клинико-радиологических характеристиках опухоли [8]. В этом контексте относительно низкая частота ремиссии в нашем исследовании может отражать не только особенности объема и инвазивности аденом, но и преобладание биологически более агрессивных вариантов заболевания, что дополнительно подчеркивает необходимость поиска ранних биохимических и функциональных предикторов персистенции акромегалии в клинической практике.

4.2 Демографические и общеклинические характеристики пациентов

Традиционно считается, что более молодой возраст является предиктором персистенции акромегалии после хирургического лечения, и ряд исследований подтверждает данное наблюдение [78]. Вместе с тем следует подчеркнуть, что выявляемая ассоциация, по всей вероятности, носит опосредованный характер. У пациентов молодого возраста соматотропиномы чаще характеризуются большими размерами, выраженной инвазией в кавернозный синус и более агрессивным биологическим поведением, что ограничивает возможность радикального хирургического удаления и, как следствие, повышает риск персистенции заболевания [1, 19]. Результаты исследований, в которых применялся многофакторный анализ с использованием логистической регрессии, остаются противоречивыми. Лишь в отдельных работах молодой возраст сохранял значение независимого предиктора персистенции акромегалии после коррекции на размеры опухоли, степень инвазии и биохимические показатели активности заболевания; в большинстве же исследований статистическая значимость возраста утрачивалась после учета радиологических и гормональных характеристик аденомы, что дополнительно подтверждает его вторичную, а не самостоятельную прогностическую роль [25, 54, 57, 86]. В проведенном нами исследовании медиана возраста пациентов составила 52,5 [42,5, 58,0] года, что соответствует данным специализированных центров, куда преимущественно направляются пациенты с клинически манифестными и зачастую поздно диагностированными формами акромегалии. При этом установлено, что больные моложе 48 лет характеризовались более высоким предоперационным уровнем ГР, что отражает большую гормональную активность опухоли и может рассматриваться как один из механизмов, связывающих возраст с менее благоприятными исходами хирургического лечения. По результатам ROC-анализа возраст 48 лет был определен в качестве порогового показателя для прогнозирования ремиссии акромегалии, чувствительность 86,7%, специфичность 53,7% (AUC=0,699; p=0,0026). Следует отметить, что относительно низкая чувствительность данного

критерия указывает на ограниченную самостоятельную прогностическую ценность возраста, тогда как высокая специфичность свидетельствует о том, что у пациентов старшей возрастной группы вероятность достижения ремиссии после операции существенно выше. В этом контексте возраст следует рассматривать не как изолированный предиктор, а как маркер совокупности неблагоприятных факторов, включая повышенную гормональную активность опухоли и ее потенциально более агрессивный фенотип. Таким образом, полученные в нашем исследовании данные согласуются с представлениями о многофакторной природе прогноза акромегалии и подтверждают, что возраст пациента может играть вспомогательную роль в стратификации риска персистенции заболевания после хирургического лечения. Его клиническая значимость возрастает при интерпретации в сочетании с биохимическими и радиологическими параметрами, что подчеркивает целесообразность использования комплексных прогностических моделей для индивидуализации тактики ведения пациентов.

В ряде публикаций показано, что у женщин с акромегалией, особенно в пременопаузальном возрасте, аденомы гипофиза чаще характеризуются большими размерами и более выраженными признаками инвазивного роста, что сопровождается более низкой эффективностью хирургического лечения по сравнению с мужчинами. Так, в одном из исследований частота достижения длительной ремиссии у женщин в пременопаузе составила 69,3% против 88,0% у мужчин аналогичного возраста, что указывает на более высокий риск персистенции заболевания в данной группе пациентов. При этом у пациентов старше 50 лет различия по эффективности хирургического лечения между полами нивелировались, что позволяет предположить влияние гормонального статуса на биологическое поведение соматотропином [25]. Потенциальные механизмы выявленных половых различий до конца не изучены, однако обсуждается роль эстрогенов в модуляции секреции ГР и ИФР-1, а также их возможное влияние на пролиферативную активность опухолевых клеток. Кроме того, у женщин репродуктивного возраста клинические проявления акромегалии могут длительное время маскироваться или интерпретироваться как проявления физиологических

или гинекологических состояний, что приводит к более поздней диагностике и, как следствие, выявлению опухолей больших размеров. В совокупности эти факторы могут опосредованно снижать вероятность радикального удаления аденомы и достижения биохимической ремиссии после хирургического вмешательства. Вместе с тем данные литературы остаются неоднородными. В ряде исследований женский пол рассматривался как независимый предиктор персистенции акромегалии, однако при проведении многофакторного анализа с учетом биохимической активности опухоли и радиологических характеристик статистическая значимость данного параметра нередко утрачивалась [55, 90]. Так, в исследовании Starke и соавт. ассоциация между полом и частотой персистенции заболевания исчезала после корректировки результатов на уровни ГР и ИФР-1, что указывает на вторичный характер влияния пола и его тесную связь с гормональными показателями активности заболевания [55]. В проведенном нами исследовании доля пациентов мужского пола составила 24 (29%), что отражает преобладание женщин в наблюдаемой когорте и соответствует данным ряда специализированных центров. При этом статистически значимой ассоциации между полом и частотой персистенции акромегалии выявлено не было. Отсутствие различий может быть связано как с ограниченным размером выборки, так и с тем, что влияние пола нивелировалось после учета ключевых прогностических факторов, таких как предоперационный уровень ГР и характеристики опухоли. Полученные результаты подтверждают, что пол пациента не следует рассматривать в качестве самостоятельного прогностического критерия, однако он может иметь значение в составе комплексных моделей риска, особенно при анализе подгрупп пациентов репродуктивного возраста.

Кроме того, в настоящем исследовании не было выявлено статистически значимых ассоциаций между длительностью заболевания, ИМТ, наличием осложнений акромегалии и частотой персистенции заболевания после хирургического лечения. Полученные данные согласуются с рядом опубликованных исследований, в которых указанные клинические параметры не продемонстрировали самостоятельной прогностической значимости в

многофакторных моделях, особенно после учета биохимической активности опухоли и ее радиологических характеристик [25]. Отсутствие значимых взаимосвязей между перечисленными клиническими параметрами и частотой персистенции акромегалии подчеркивает ограниченную прогностическую ценность неспецифических демографических и общеклинических характеристик при оценке исходов хирургического лечения. Эти результаты подтверждают целесообразность фокусирования на объективных биохимических и инструментальных показателях активности заболевания, а также на разработке комплексных прогностических моделей, учитывающих как гормональные, так и радиологические характеристики опухоли.

4.3 Предоперационный уровень гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1

Предоперационный уровень основных лабораторных маркеров, таких как ГР и ИФР-1, обладает высокой прогностической ценностью при оценке результатов хирургического лечения. Многочисленные исследования подтверждают, что высокий предоперационный уровень ГР является значимым предиктором персистенции заболевания, однако единое пороговое значение не определено в связи с методологическими различиями между исследованиями [54, 55, 88, 89, 111]. При проведении ROC-анализа точки отсечения для прогнозирования персистенции по уровню ГР варьируют от 10 нг/мл [45] до 40 нг/мл [106] и 45 нг/мл [53]. Российское одноцентровое проспективное исследование, включившее 44 пациента, показало, что базальный уровень ГР до операции обладает высокой прогностической значимостью для определения долгосрочной ремиссии: площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,811 (95% ДИ 0,649–0,973). В данной когорте пороговое значение предоперационного ГР 27,75 нг/мл соответствовало чувствительности 66,7% и специфичности 91,4% [5].

В проведенном нами анализе предоперационного лабораторного обследования установлено, что медиана базального уровня ГР у пациентов,

достигших ремиссии, была значимо ниже и составила 7,2 [3,9; 15,0] нг/мл, по сравнению с больными, у которых сохранялась персистенция заболевания — 14,0 [7,7; 38,9] нг/мл (p = 0,003). При этом значимых различий в минимальном уровне ГР в ходе проведения ПГТТ, а также в базальном уровне ИФР-1 между группами выявлено не было.

Результаты ROC-анализа (AUC = 0,698; 95% ДИ 0,577—0,816; p = 0,0034) позволили определить оптимальный пороговый уровень базального ГР перед операцией для прогнозирования ремиссии акромегалии через год после хирургического лечения, который составил 7,5 нг/мл. При данном пороге чувствительность метода составила 55,2%, специфичность — 78,4%, PPV = 59,3%, NPV = 75,5%. Таким образом, предоперационный уровень ГР является статистически значимым и клинически информативным предиктором, который в сочетании с другими факторами (возраст, размер аденомы и ранний послеоперационный ГР) позволяет повысить точность прогнозирования исхода хирургического лечения акромегалии.

4.4 Уровень раннего послеоперационного гормона роста

Оценка ГР в первые сутки после оперативного лечения является простым и достаточно информативным тестом для прогнозирования ремиссии. Поскольку ГР обладает коротким периодом полужизни (около 20 минут), радикальное удаление соматотропиномы приводит к резкому снижению уровня ГР [50]. Ряд исследований подтвердил высокую прогностическую ценность такого раннего снижения. Valdemarsson и соавт одни из первых показали, что уровень ГР ≤ 4,8 мЕд/л (приблизительно 1,6 нг/мл) в течение недели после оперативного лечения практически столь же точно предсказывает благоприятный исход, как и нормализация ИФР-1 через 3 месяца. Ранний послеоперационный уровень ГР ≤4,8 мЕд/л продемонстрировал более высокую прогностическую значимость удовлетворительного исхода (93,6%) по сравнению с нормализацией ИФР-1 (90,2%). В краткосрочной перспективе специфичность и прогностическая ценность

ГР ≤4,8 мЕд/л составили 77,3% и 97,1% соответственно, тогда как ГР >4,8 мЕд/л характеризовался высокой чувствительностью (94,4%) при умеренной прогностической ценности неблагоприятного исхода (63,0%) [49].

Согласно результатам проспективного исследования Cambria et al с участием 41 пациента, случайный уровень ГР в первые сутки является наилучшим предиктором персистенции акромегалии. Пороговая величина ГР 2,1 нг/мл на 1-е сутки обладала специфичностью 91% и чувствительностью 56% в прогнозировании персистенции заболевания через 12 месяцев. Показатели ГР на 2-е сутки продемонстрировали существенно меньшую диагностическую точность [61].

В исследовании Cardinal et al., выполненном на когорте из 94 пациентов, была предложена прогностическая модель для оценки радикальности аденомэктомии при акромегалии. В качестве прогностического критерия нерадикального удаления опухоли был предложен порог уровня ГР в первые послеоперационные сутки ≥ 1,55 нг/мл, который характеризовался чувствительностью 75% и специфичностью 59%. Несмотря на умеренную специфичность, было установлено, что отрицательная прогностическая ценность низких показателей ГР является высокой. Это означает, что у большинства пациентов (91%) с уровнем ГР < 1,55 нг/мл в последующем наблюдалась биохимическая ремиссия. Однако, более точным предиктором долгосрочной ремиссии, по данным авторов, оказалось снижение уровня ИФР-1 через 6–12 недель после операции более чем на 37% от исходного значения (чувствительность 90%, специфичность 80%) [99].

Другие исследователи, Kim et al., продемонстрировали, что ГР <1,0 нг/мл через 24 часа после операции демонстрирует наиболее высокую отрицательную прогностическую ценность: у 125 из 127 пациентов (98,4%) сохранялась ремиссия в течение 3 лет после хирургического лечения [100].

В ранее проведенном в нашем центре исследовании было показано, что уровень ГР <1,30 нг/мл через 24 часа после операции предсказывает ремиссию с чувствительностью 93,7% и специфичностью 83,5% [9].

Важно отметить, что такие параметры, как чувствительность и специфичность, являются характеристиками самого теста. Они показывают, насколько точно тест предсказывает персистенцию в случае положительного результата и ремиссию – в случае отрицательного. С другой стороны, отрицательная и положительная прогностическая ценность зависят от вероятности события в исследуемой группе пациентов. Так, отрицательная прогностическая ценность демонстрирует, какая доля пациентов с низким ГР действительно достигнет ремиссии. Если вероятность ремиссии достаточно высока, тест с не очень высокой чувствительностью может показать высокую отрицательную прогностическую ценность (как в примере Cardinal et al.).

Дополнительно, конкретные пороговые значения сильно варьируют от исследования к исследованию и зависят не только от выборки, но и от аналитической чувствительности методов. Так, в публикациях до 2010 гг. часто упоминается пороговое значение раннего послеоперационного уровня ГР менее 2,5 нг/мл, в настоящее время из-за появления высокочувствительных методов – около 1 нг/мл.

В настоящем исследовании медиана базального уровня ГР в 1е сутки после хирургического лечения акромегалии в группе ремиссии составила 1,2 [0,8; 1,5] нг/мл, а у пациентов с персистенцией заболевания – 4,5 [2,0; 12,2] нг/мл ($p < 0,001$). С помощью ROC-анализа было определено пороговое значение базального уровня ГР на 1е сутки после операции для прогнозирования ремиссии акромегалии, которое составило <1,96 нг/мл с площадью под ROC-кривой AUC = 0,859 (95% ДИ: 0,776–0,931; $p < 0,001$). При данном пороге чувствительность составила 85,7%, специфичность – 74,0%.

4.5 Пероральный глюкозотолерантный тест через 14 суток после операции

В раннем послеоперационном периоде ПГТТ позволяет оценить сохранность физиологического механизма подавления секреции ГР в ответ на гипергликемию

[41]. В нашем исследовании тест проводился на 14-е сутки после хирургического лечения. Выбор данного срока обусловлен несколькими факторами: к концу второй недели после операции обычно купируются острые послеоперационные изменения, что снижает влияние стрессового гиперкортицизма на уровень ГР; период полужизни ГР составляет около 20 минут, что обеспечивает относительную стабилизацию его концентрации. Раннее проведение ПГТТ (на 7–14 сутки) рассматривается в ряде исследований как потенциально информативный метод прогнозирования долгосрочной ремиссии [46, 131]. Однако, как показали наши данные и результаты других работ [55, 56], прогностическая ценность ПГТТ в столь ранние сроки может быть ограничена из-за возможной временной супрессии остаточной опухолевой ткани, влияния заместительной терапии глюкокортикоидами, а также организационных сложностей проведения теста в амбулаторных условиях. Это объясняет, почему в нашем исследовании ПГТТ на 14-е сутки не показал статистически значимой прогностической ценности, в отличие от определения базального ГР через 24 часа после операции.

В литературе имеются противоречивые данные о прогностической ценности ПГТТ в раннем послеоперационном периоде. Так, Feelders et al., 2005, на выборке из 17 пациентов одними из первых продемонстрировали, что специфичность и отрицательная прогностическая ценность подавления ГР в ПГТТ менее 0,5 нг/мл равна 100%, однако, встречались и ложноотрицательные результаты [55]. В ходе исследования, выполненного Kim et al. на выборке из 194 пациентов, была проанализирована диагностическая значимость ПГТТ, проведенного на 7-е послеоперационные сутки. В качестве порогового значения для определения ремиссии использовался критерий снижения ГР хотя бы в одной точке < 1,0 мкг/л. В результате, ПГТТ в прогнозировании долгосрочной ремиссии продемонстрировал чувствительность 81,7% и специфичность 95,1%. Дополнительно, у 125 из 127 пациентов с таким результатом ремиссия сохранялась при наблюдении в течение 3,8 лет, что соответствовало отрицательной прогностической ценности 98,4%. В то же время, 28 из 67 пациентов (42%) с патологическим результатом теста (ГР во всех точках >1 мкг/л) в последующем

достигли ремиссии. Среди возможных причин данного феномена рассматриваются проведение дополнительной терапии (медикаментозной или повторной операции), а также постепенное снижение гормональной активности вследствие отсроченного некроза остаточной опухолевой ткани [100]. Таким образом, патологический результат ПГТТ в сроки 1-2 недели после операции не может рассматриваться как абсолютно неблагоприятный прогностический фактор. В проспективном исследовании Wang et al. (81 пациент) продемонстрировано, что оценка ГР ПГТТ на 2-5 день после операции является высокоинформативным предиктором долгосрочной ремиссии: при достижении уровня ГР < 0,4 мкг/л ремиссия наблюдалась у 88% пациентов, тогда как при его превышении > 1,0 мкг/л – лишь у 20%, при этом при проведении многофакторного регрессионного анализа повышенный уровень ГР в ПГТТ был значимым предиктором остаточной болезни [131].

С другой стороны, в ретроспективном исследовании Kristof et al (96 пациентов с акромегалией после ТСА), была подтверждена высокая прогностическая ценность общепринятых консенсусных критериев ремиссии (подавление ГР <1 мкг/л в ПГТТ + нормализация ИФР-1 через 3 мес) с положительной и отрицательной прогностическую ценностью в 100% при медиане наблюдения 5,06 лет. Однако, при оценке ГР в ПГТТ на 2 неделе после операции тест показывает низкую положительную прогностическую ценность 63% (то есть только у 63% пациентов с повышением ГР в ПГТТ действительно есть персистенция/рецидив). Таким образом авторы подчеркивают целесообразность отсрочки окончательной оценки ремиссии и принятия решения о дополнительной терапии как минимум до 3 месяцев после операции, поскольку более раннее тестирование с помощью ПГТТ не является достаточно надежным [56].

В ранее проведенном нами исследовании подавление ГР ниже 1,0 нг/мл в ПГТТ на 14-е сутки являлось прогностическим признаком ремиссии, хотя его прогностическая ценность была ниже, чем для определения ГР в первые 24 часа после операции [9]. Таким образом, оценка ГР в ПГТТ через 14 дней после ТСА может давать ложноположительные результаты, так как ГР не успевает снизиться

в полной мере и может не отражать окончательного баланса в системе ГР-ИФР-1, который устанавливается только через несколько месяцев. Кроме того, больные после ТСА зачастую получают глюкокортикоиды для коррекции надпочечниковой недостаточности, что может потенциально повлиять на уровень ГР в ПГТТ. Дополнительно, если остаточная опухоль очень мала или расположена так, что ее кровоснабжение было нарушено во время операции, то ее функциональная активность может быть снижена сразу после оперативного вмешательства. Со временем васкуляризация частично восстанавливается, и активность опухоли повышается, что также может приводить к ложноотрицательным результатам. Кроме того, выполнение ПГТТ на 14 сутки после операции сопровождается рядом логистических и организационных трудностей. Проведение теста требует присутствия пациента в медицинском учреждении в течение продолжительного времени, что не всегда возможно после выписки из стационара. В большинстве случаев пациенты в этот период уже находятся дома, и организация их повторной госпитализации или амбулаторного обследования сопряжена с дополнительными затратами и необходимостью координации между лечебными подразделениями. Дополнительным ограничением является большая трудоемкость и более высокая стоимость проведения теста, требующего участия медицинского персонала и последовательного забора крови в течение нескольких часов. В раннем послеоперационном периоде пациенты нередко испытывают тошноту, слабость и снижение аппетита, что делает прием раствора глюкозы затруднительным и снижает качество выполнения теста.

Таким образом, ПГТТ имеет ценность в прогнозировании результатов хирургического лечения акромегалии, поэтому включен в настоящее исследование. Однако при проведении ROC-анализа использование данных ПГТТ не продемонстрировало статистически значимой прогностической ценности. Все это, в совокупности с упомянутыми логистическими трудностями, ограничивает возможность стандартизированного проведения ПГТТ через 14 дней после операции и снижают его практическую ценность в рутинной клинической практике.

4.6 Уровень послеоперационного инсулиноподобного фактора роста 1

Уровень ИФР-1 является показателем активности акромегалии, однако, роль его определения в раннем послеоперационном периоде также является ограниченной, так как его уровень после ТСА снижается достаточно медленно (до 1-2 лет) [98]. У 41% пациентов нормализация ИФР-1 может происходить позднее 3 месяцев [39].

Cardinal et al предложили учитывать процент снижения ИФР-1 в течение 3 месяцев: по результатам ROC-анализа продемонстрировано, что снижение уровня ИФР-1 на 37% или более от предоперационного уровня, измеренное через 6–12 недель после операции, прогнозировало ремиссию с чувствительностью 90% и специфичностью 80% (AUC=0,82, 95% ДИ 0,55–1,0) [99].

В многоцентровом исследовании (n=282) Coopmans et al было установлено, что ИФР-1 является ограниченным в раннем послеоперационном периоде маркером для оценки эффективности ТСА при акромегалии (с отрицательной прогностической ценностью 34%). При этом ИФР-1 оказался менее значимым прогностическим фактором по сравнению с размером опухоли (OR 0,91 на 1 мм увеличения диаметра) и уровнем ГР [43].

Важно учитывать, что у значительной части пациентов (до 39%) может наблюдаться дискордантность уровней ГР и ИФР-1, что затрудняет интерпретацию результатов и требует комплексного подхода [74].

Ввиду вышеперечисленного, уровень ИФР-1 в раннем послеоперационном периоде в нашем исследовании не оценивался и не включался в модель.

4.7 Размеры и характер роста аденомы

В исследовании Coopmans et al., в ходе многофакторного анализа были выявлены независимые предикторы достижения ремиссии после ТСА у пациентов с акромегалией. Для ранней биохимической ремиссии (через 12 недель – 1 год

после операции) единственным значимым предиктором являлся максимальный диаметр опухоли на момент диагностики. С увеличением диаметра опухоли на 1 мм шансы на достижение ранней ремиссии достоверно снижались (ОШ = 0,91; 95% ДИ: 0,87–0,96; p ≤ 0,0001). Независимыми предикторами низкой вероятности долгосрочной ремиссии был размер аденомы и уровень дооперационного ГР (предикторы рецидива: максимальный диаметр опухоли (ОШ =0,93 на каждый 1 мм увеличения диаметра, 95% ДИ: 0,89–0,97; p = 0,0022) и более высокая концентрация дооперационного ГР (ОШ 0,98 на каждый 1 мкг/мл, 95% ДИ: 0,96–0,99; p = 0,0053). Другие значимые прогностические факторы, включая степень инвазии в кавернозный синус, опыт хирурга и возраст пациента, хотя и демонстрируют значимость в унивариативном анализе, в многомерных моделях часто утрачивают независимую прогностическую ценность, что подчеркивает необходимость комплексного статистического подхода для выделения наиболее информативных клинических параметров [43].

Размер и характер роста аденомы гипофиза являются критически важными предоперационными параметрами, определяющими вероятность достижения ремиссии акромегалии после хирургического лечения. Эти факторы тесно взаимосвязаны и оказывают прямое влияние на радикальность проводимой аденомэктомии. Многие исследования подтверждают, что пациенты, достигшие ремиссии акромегалии, имеют статистически значимо меньший размер опухоли по сравнению с теми, у кого сохранялась персистенция заболевания. В ретроспективном исследовании, включившем 153 пациента, медиана максимального диаметра опухоли в группе ремиссии составила 12,5 мм [9; 19], тогда как в группе без ремиссии – 23 мм [18; 30] (p < 0,001) [101].

В настоящем диссертационном исследовании размер аденомы гипофиза у пациентов с ремиссией акромегалии оказался статистически значимо меньше по сравнению с больными с персистенцией акромегалии: медианы составили 11,5 [8,0; 16,0] мм против 18,5 [14,0; 25,0] мм соответственно (p<0,001). По результатам ROC-анализа оптимальным пороговым значением размера аденомы гипофиза для прогнозирования ремиссии акромегалии явилось значение <15,5 мм (AUC = 0,760;

95% ДИ: 0,644–0,861; p< 0,001), при этом чувствительность составила 70,4%, специфичность – 73,3%. Частота инвазивного роста (Knosp 3) в группе персистенции была выше (11 из 54, 20,4%), чем в группе ремиссии (3 из 30, 10,0%), однако различия не достигли статистической значимости (p = 0,222). Всего инвазивный рост (Knosp 3) выявлен у 14 пациентов.

Несмотря на описанную в литературе ассоциацию инвазии по Knosp с меньшей вероятностью хирургической ремиссии, полученные нами данные демонстрируют ограниченную применимость этих признаков для индивидуального прогноза результата хирургического лечения акромегалии. Критерий «микроаденома» характеризовался высокой специфичностью (92,6%; 50 из 54) при низкой чувствительности (40,0%; 12 из 30): наличие микроаденомы с высокой вероятностью предсказывало ремиссию (положительная прогностическая ценность 75,0%; отношение правдоподобия положительного результата 5,4), однако 60% всех ремиссий было достигнуто у пациентов с макроаденомами, в связи с чем отсутствие микроаденомы не позволяет исключить благоприятный исход. Напротив, критерий «Knosp Grade 0–2» обладал высокой чувствительностью (90,0%; 27 из 30) при крайне низкой специфичности (20,4%; 11 из 54): отношение правдоподобия положительного результата составило 1,13, то есть неинвазивный характер роста практически не изменял исходную вероятность достижения ремиссии, а положительная прогностическая ценность признака (38,6%) была ниже, чем частота ремиссии в когорте в целом. Общая диагностическая точность составила 73,8% для критерия «микроаденома» и 45,2% для критерия «Knosp Grade 0–2». Таким образом, оба признака характеризуются высокой долей ошибочных индивидуальных прогнозов – ложноотрицательных для размера аденомы и ложноположительных для степени инвазии, что согласуется с отсутствием значимого вклада степени инвазии по Knosp в построенную многофакторную модель.

Дополнительно, эти результаты согласуются с сообщениями о умеренной дискриминации и вариабельности оценок шкалы, особенно в промежуточных градациях [101]. По нашим данным при добавлении в многофакторную модель

степень инвазии по Knosp не улучшало ее прогностическую точность, вероятно, из-за того, что при совместном учете в модели размера аденомы гипофиза и ее гормональной активности вклад латероселлярной инвазии ослабевает. Несоответствие между полученной прогностической значимости инвазии по Knosp с результатами литературных данных может находить объяснение в различиях в описании протоколов МРТ, систематическими отличиями исследованных когорт больных, различиями в критериях ремиссии и разным опытом хирургов - центры с высокой эндоскопической экспертизой сообщают о большей резектабельности даже при Knosp 3, что уменьшает эффект градации по Knosp как предиктора [46]. В совокупности полученные данные не позволяют рассматривать степень инвазии по Knosp как надежный независимый предиктор [3] из-за низкой дискриминационной способность признака для индивидуального прогноза. В последние годы обсуждение роли классификации Knosp продолжается и развивается в сторону количественных методов оценки латероселлярного роста. Так, Fayez и соавторами предложили новый показатель MI-ratio: отношение расстояния от латеральной границы опухоли до средней линии к наибольшему расстоянию на уровне кавернозного сегмента внутренней сонной артерии, позволяющий количественно оценить латеральное распространение аденомы и ширину хирургического коридора [38] Аналогичный принцип предложен авторами Zurich Pituitary Score (ZPS): индекс, основанный на отношении максимального горизонтального диаметра опухоли к минимальному расстоянию между сонными артериями, показал высокую воспроизводимость и способность прогнозировать степень резекции [10]. Оба подхода отражают современную тенденцию к переходу от описательных классификаций к объективным, количественным моделям, интегрируемым в алгоритмы машинного прогнозирования исходов хирургического лечения акромегалии, оценка воспроизводимости которых требует дальнейшего изучения.

4.8 Построение модели

В настоящее время в литературе представлен ряд моделей и алгоритмов для прогнозирования исхода хирургического лечения акромегалии. Большинство из них основывается на анализе предоперационных параметров, таких как размер и инвазивность опухоли (классификация Knosp), уровень ГР и ИФР-1. Ряд авторов подчеркивают высокую прогностическую роль степени инвазии в кавернозный синус и исходного уровня ГР, что нашло отражение в многопараметрических моделях с AUC от 0,80 до 0,93. Однако данные модели зачастую либо сложны для быстрого клинического применения, либо не учитывают непосредственный эффект операции, оценивая лишь исходные характеристики опухоли и пациента.

Представленная в настоящем исследовании прогностическая модель принципиально отличается интегрированным подходом, последовательно сочетающим оценку состояния до и после хирургического вмешательства. В качестве предикторов были отобраны клинически доступные и воспроизводимые параметры, значимость которых подтверждена в данном исследовании: предоперационные (возраст ≥48 лет, базальный уровень ГР <7,5 нг/мл, максимальный размер аденомы <15,5 мм) и ключевой ранний послеоперационный маркер (базальный уровень ГР на 1е сутки <1,96 нг/мл). Такой подход позволяет не только оценить исходный риск, но и объективно учесть радикальность проведенной аденомэктомии.

Разработанная полная модель (включающая все четыре критерия) продемонстрировала высокую дискриминационную способность: AUC = 0,898 (95% ДИ: 0,81–0,96), что существенно превосходит предоперационную модель без учета послеоперационного ГР (AUC = 0,78). Ее основное практическое преимущество перед многими известными алгоритмами заключается в возможности ранней (уже через 24 часа после операции) стратификации пациентов. Простота модели, основанной на бинарных критериях, делает ее удобным инструментом для принятия клинических решений в повседневной практике, не требующим сложных вычислений. Таким образом, предложенная модель является логичным развитием существующих прогностических подходов, дополняя их

принципиально важным критерием непосредственного хирургического эффекта и предлагая врачу конкретный пошаговый алгоритм для прогноза.

4.9 Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией для визуализации ткани соматотропиномы

Согласно клиническим рекомендациям, при рецидиве или персистенции акромегалии показано выполнение МРТ с целью визуализации остаточной опухолевой ткани и определения целесообразности повторной операции [73].

Вместе с тем, одной из ключевых проблем в ведении данной категории пациентов остается точная топическая диагностика остаточной соматотропиномы. Это обусловлено тем, что в раннем послеоперационном периоде МРТ нередко не позволяет достоверно дифференцировать опухолевую ткань от послеоперационных изменений, включая отек, геморрагические компоненты и рубцовые изменения [130]. В связи с этим выполнение контрольного МРТ-исследования рекомендуется не ранее чем через 3 месяца после хирургического вмешательства [4, 84]. Одновременно следует учитывать, что при наличии технической возможности полного удаления остаточной опухоли повторная операция может рассматриваться как эффективный способ достижения стойкой ремиссии без необходимости длительной медикаментозной терапии. В этом контексте точная локализация остаточной опухолевой ткани приобретает принципиальное значение для выбора оптимальной лечебной тактики.

В качестве одного из перспективных подходов к решению данной задачи рассматривается ПЭТ/КТ, позволяющей выявлять метаболически активную ткань аденомы. Наиболее изученными радиофармпрепаратами в этом направлении являются ^{18}F-ФДГ и ^{11}С-метионин.

^{18}F-ФДГ является наиболее доступным и широко используемым радиофармпрепаратом в онкологической практике, накопление которого отражает интенсивность метаболизма глюкозы в тканях [129]. Опубликованные данные о применении ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ для визуализации аденом гипофиза преимущественно основаны на анализе гетерогенных групп гормонально активных

опухолей. Исследования, посвященные исключительно акромегалии, немногочисленны, поскольку в большинстве работ пациенты с соматотропиномами анализируются совместно с больными с болезнью Кушинга, пролактиномами и другими образованиями гипофиза. Соматотропные аденомы, как правило, характеризуются умеренным, но воспроизводимым накоплением ^{18}F-ФДГ. При этом чувствительность метода, по имеющимся данным, уступает таковой для ^{11}С-метионина (около 67%), что, вероятно, обусловлено тем, что ^{18}F-ФДГ преимущественно отражает пролиферативную активность опухоли, а не степень гормональной секреции [129, 133]. Дополнительным ограничением является высокий уровень физиологического поглощения глюкозы тканью головного мозга, что снижает контрастность изображения и затрудняет выявление небольших аденом. В среднем накопление ^{18}F-ФДГ в ткани аденомы превышает таковое в окружающем мозговом веществе примерно на 30% [97]. Тем не менее, следует отметить, что у здоровых лиц очаговое накопление ^{18}F-ФДГ в области гипофиза встречается крайне редко – по данным литературы, в 0,1–0,8% случаев при выполнении ПЭТ/КТ всего тела. В крупном ретроспективном анализе 13145 ПЭТ-сканов патологическое накопление ^{18}F-ФДГ в гипофизе выявлено лишь у 0,8% обследованных, при этом верификация показала наличие макроаденом у 21 пациента, микроаденом – у 5 и злокачественных образований – у 3 [85]. При пороговом значении SUVmax 4,1 (Maximum Standardized Uptake Value – максимальное стандартизированное потребление) чувствительность, специфичность и общая диагностическая точность метода составили 96,6%, 88,1% и 91,5% соответственно, что указывает на высокую положительную прогностическую ценность очагового накопления радиофармпрепарата в хиазмально-селлярной области [85]. Дополнительно установлено, что использование полуколичественной оценки относительного накопления ^{18}F-ФДГ в опухолевой ткани по отношению к области сравнения, расположенной в проекции клиновидной пазухи, способствует увеличению информативности ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ при диагностике аденом гипофиза [2].

Учитывая большую доступность ^{18}F-ФДГ в клинической практике, в настоящем исследовании была предпринята попытка предварительной оценки информативности ПЭТ/КТ у пациентов с акромегалией в различных клинических ситуациях. Анализ проводился на небольшой и клинически неоднородной выборке, включавшей пациентов с персистенцией, рецидивом заболевания, а также на этапе первичной диагностики, с различным объемом остаточной опухолевой ткани и разным предшествующим лечением. В связи с этим полученные результаты следует рассматривать как предварительные, однако они позволяют выделить ряд закономерностей, представляющих потенциальный клинический интерес. В большинстве наблюдений (81,8%) отмечена конкордантность данных ПЭТ/КТ и МРТ: при наличии остаточной опухолевой ткани по данным МРТ регистрировалось соответствующее накопление ^{18}F-ФДГ. Это свидетельствует о способности метода отражать метаболическую активность опухолевых клеток и подтверждает его дополнительную диагностическую ценность. Важным подтверждением специфичности выявленных изменений служат результаты иммуногистохимического исследования: у 5 из 7 пациентов, подвергшихся повторному хирургическому вмешательству при конкордантных данных визуализации, в удаленной ткани была подтверждена экспрессия гормона роста, что указывает на соответствие зон накопления ^{18}F-ФДГ соматотропной аденоме. Клинически значимым является также наблюдение пациента, у которого выполнение МРТ было невозможно в связи с наличием металлоконструкции. В данном случае ПЭТ/КТ выступала в качестве основного метода визуализации, позволив выявить патологический очаг, послуживший основанием для хирургического вмешательства. Результаты иммуногистохимического исследования подтвердили наличие соматотропной аденомы, а в послеоперационном периоде была достигнута ремиссия заболевания. Данный пример иллюстрирует потенциальную роль ПЭТ/КТ как альтернативного метода визуализации при ограничениях к проведению МРТ.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о перспективности использования ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ у пациентов с подозрением на персистенцию

акромегалии после хирургического лечения. Метод позволяет оценивать метаболическую активность ткани и может способствовать выявлению опухолевых очагов, недостаточно визуализируемых при проведении МРТ. Ограниченный объем выборки не позволяют окончательно оценить диагностические характеристики метода, что определяет необходимость проведения дальнейших проспективных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное проспективное исследование было посвящено изучению факторов, определяющих исходы хирургического лечения пациентов с акромегалией после транссфеноидальной аденомэктомии. В результате комплексного анализа клинических, лабораторных и инструментальных данных выявлены предикторы достижения ремиссии заболевания и разработана прогностическая модель, позволяющая оценивать вероятность ремиссии акромегалии через 12 месяцев после операции.

Ключевым результатом исследования стало определение прогностической значимости уровня гормона роста через 24 часа после операции. Пороговое значение данного показателя <1,96 нг/мл продемонстрировало высокую диагностическую эффективность в прогнозировании ремиссии акромегалии (чувствительность 85,7%, специфичность 74,0%, AUC = 0,859) и численно превосходило оценку уровня гормона роста при пероральном глюкозотолерантном тесте на 14-е сутки послеоперационного периода (AUC 0,859 против 0,727), прогностическая ценность которого в эти сроки статистической значимости не достигла.

На основании анализа клинических, лабораторных и нейровизуализационных факторов разработана прогностическая модель достижения ремиссии акромегалии, включающая возраст пациента ≥48 лет, исходный уровень гормона роста <7,5 нг/мл, размер аденомы гипофиза <15,5 мм и уровень гормона роста через 24 часа после операции <1,96 нг/мл. Полная модель продемонстрировала высокую дискриминационную способность (AUC = 0,898; 95% ДИ: 0,81–0,96), превышающую показатели модели, основанной только на предоперационных параметрах (AUC = 0,78). Использование модели может позволить проводить раннюю стратификацию пациентов по вероятности достижения ремиссии уже в первые сутки после хирургического лечения. В исследуемой выборке сочетание всех четырех благоприятных критериев ассоциировалось с достижением ремиссии у всех пациентов, тогда как отсутствие данных факторов было связано с персистенцией заболевания.

В рамках пилотного этапа исследования оценена диагностическая значимость позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой, у пациентов с персистирующей акромегалией при отрицательных или сомнительных результатах магнитно-резонансной томографии. Полученные данные демонстрируют возможность использования данного метода в качестве дополнительного инструмента для выявления метаболически активной остаточной опухолевой ткани и уточнения тактики дальнейшего лечения.

Таким образом, результаты исследования расширяют представления о факторах, определяющих исход хирургического лечения акромегалии, и позволяют сформировать практический подход к раннему прогнозированию ремиссии после транссфеноидальной аденомэктомии. Разработанная модель, основанная на доступных клинических и лабораторных параметрах, может быть использована для индивидуализации послеоперационного наблюдения и определения необходимости дальнейшей лечебной тактики. Перспективным направлением дальнейших исследований является внешняя валидация предложенной модели на независимых когортах пациентов и оценка ее влияния на клинические результаты лечения.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимыми предикторами достижения ремиссии акромегалии являются возраст пациента, размер аденомы гипофиза и исходный уровень гормона роста. Более высокая вероятность ремиссии заболевания ассоциирована с возрастом ≥48 лет (площадь под ROC-кривой = 0,699; 95% доверительный интервал: 0,576–0,813), размером аденомы <15,5 мм (площадь под ROC-кривой = 0,760; 95% доверительный интервал: 0,644–0,861) и исходным уровнем гормона роста <7,5 нг/мл (площадь под ROC-кривой = 0,698; 95% доверительный интервал: 0,577–0,816).

2. Базальный уровень гормона роста, определенный через 24 часа после транссфеноидальной аденомэктомии, обладает высокой прогностической значимостью для ранней оценки исхода хирургического лечения: при пороговом значении <1,96 нг/мл чувствительность составила 85,7%, специфичность – 74,0%, площадь под ROC-кривой = 0,859 (95% доверительный интервал: 0,776–0,931; n = 78). Прогностическая ценность минимального уровня гормона роста в пероральном глюкозотолерантном тесте на 14-е сутки после операции оказалась ниже и статистической значимости не достигла (площадь под ROC-кривой = 0,727; 95% доверительный интервал: 0,492–0,919; p = 0,069), в связи с чем определение базального уровня гормона роста в первые сутки после операции представляется предпочтительным для ранней оценки исхода хирургического лечения.

3. Модель прогнозирования вероятности биохимической ремиссии акромегалии после транссфеноидальной аденомэктомии, включающая возраст пациента ≥48 лет, исходный уровень гормона роста <7,5 нг/мл, размер аденомы <15,5 мм и уровень гормона роста через 24 часа после операции <1,96 нг/мл, характеризуется высокой дискриминационной способностью (площадь под ROC-кривой = 0,898; 95% доверительный интервал: 0,81–0,96) и позволяет проводить раннюю стратификацию пациентов по вероятности достижения ремиссии.

4. У пациентов с персистирующей акромегалией при отрицательных или сомнительных результатах магнитно-резонансной томографии позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой позволяет выявлять метаболически активную остаточную ткань соматотропиномы: очаговое накопление радиофармпрепарата обнаружено у всех обследованных пациентов, а его соответствие опухолевой ткани подтверждено иммуногистохимически у большинства (5/7) повторно оперированных больных, что обосновывает использование метода в качестве дополнительного инструмента топической диагностики.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При прогнозировании результатов хирургического лечения у пациентов с акромегалией следует учитывать возраст пациента, исходный уровень гормона роста и максимальный размер аденомы гипофиза по данным магнитно-резонансной томографии как факторы, связанные с вероятностью достижения ремиссии после транссфеноидальной аденомэктомии. К благоприятным прогностическим признакам относятся возраст ≥48 лет, уровень гормона роста <7,5 нг/мл и размер аденомы <15,5 мм.
2. Для ранней оценки вероятности достижения ремиссии после транссфеноидальной аденомэктомии целесообразно определение базального уровня гормона роста через 24 часа после операции. Значение гормона роста <1,96 нг/мл ассоциировано с более высокой вероятностью достижения ремиссии и позволяет выделить пациентов с низким риском персистенции заболевания.
3. Для индивидуальной оценки вероятности достижения ремиссии после хирургического лечения может использоваться прогностическая модель, включающая четыре параметра: возраст пациента, исходный уровень гормона роста, размер аденомы и уровень гормона роста через 24 часа после операции. Использование данной модели позволяет проводить раннюю стратификацию пациентов и определять интенсивность последующего наблюдения.
4. У пациентов с подтвержденной персистенцией акромегалии при отсутствии убедительных данных магнитно-резонансной томографии о локализации остаточной опухолевой ткани целесообразно рассматривать выполнение позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой для уточнения локализации метаболически активной опухолевой ткани и выбора дальнейшей лечебной тактики.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным направлением дальнейших исследований является внешняя валидация разработанной прогностической модели на независимых когортах пациентов с акромегалией, а также изучение дополнительных факторов, способных повысить точность прогнозирования исходов хирургического лечения. Особый интерес представляет анализ молекулярно-генетических характеристик соматотропином и их взаимосвязи с клиническими, гормональными и радиологическими параметрами.

Перспективным является применение методов машинного обучения и искусственного интеллекта для интеграции данных нейровизуализации, лабораторных исследований и клинических характеристик с целью создания более точных моделей прогнозирования и дальнейшей персонализации подходов к ведению пациентов с акромегалией.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГР – гормон роста

ВСА – внутренняя сонная артерия

ИГХИИ – иммуногистохимическое исследование

ИМТ – индекс массы тела

ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1

МРТ – магнитно-резонансная томография

МЭН-1 – множественная эндокринная неоплазия 1 типа

РНК – рибонуклеиновая кислота

ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

РФ – Российская Федерация

РФП – радиофармпрепарат

СД – сахарный диабет

ТСА – транссфеноидальная аденомэктомия

ХСО – хиазмально-селлярная область

^{18}F-ФДГ – ^{18}F-фтордезоксиглюкоза

AACE – американская ассоциация клинических эндокринологов

AIP – белок, взаимодействующий с арильным углеводородным рецептором

AUC – Area Under Curve (площадь под кривой)

CDKN1B – ген, кодирующий белок p27

GNAS – ген, кодирующий альфа-субъединицу G-белка

GPR101 – ген, ассоциированный с Х-сцепленным акрогигантизмом

HbA1c – гликированный гемоглобин

Ki-67 – маркер пролиферации клеток

MAX – ген, ассоциированный с феохромоцитомой/параганглиомой

MEN1 – множественная эндокринная неоплазия 1 типа

NPV – отрицательная прогностическая ценность

PPV – положительная прогностическая ценность

p21 –белок, ингибитор циклин-зависимых киназ

p53 – белок, кодируемый геном TP53, участвующий в регуляции клеточного цикла

SDH – сукцинатдегидрогеназа

ВГН – Upper Limit of Normal (верхняя граница нормы)

XLAG – X-сцепленный акрогигантизм

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Возрастные и половые различия у пациентов с акромегалией и их влияние на отдаленные результаты хирургического лечения / В. Ю. Черебилло, Р. В. Плетнев, А. С. Шатилова [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2022. – № 8. – С. 603-614.

2. Гринева Е. Н. Эктопический АКТГ-синдром: возможности современной диагностики / Е. Н. Гринева, У. А. Цой, Д. В. Рыжкова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2024. – Т. 79, № 1. – С. 77-86.

3. Дискордантные показатели инсулиноподобного фактора роста 1 и гормона роста в диагностике и мониторинге акромегалии / Е. Е. Сахнова, Е. Г. Пржиялковская, Ж. Е. Белая, Г. А. Мельниченко // Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68, № 1. – С. 40-48.

4. Клинические рекомендации «Акромегалия» (проект) / Е. Г. Пржиялковская, Н. Г. Мокрышева, Е. А. Трошина [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 215-249.

5. Краткосрочная и долгосрочная ремиссия после эндоскопической трансназальной аденомэктомии у пациентов с акромегалией / А. С. Луценко, Ж. Е. Белая, Е. Г. Пржиялковская [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68, № 6. – С. 67-75.

6. Молитвословова Н. Н. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии / Н. Н. Молитвословова, Л. Я. Рожинская, Г. А. Мельниченко. – Москва, 2013. – 18 с.

7. Предикторы послеоперационной ремиссии акромегалии (опыт ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко») / Л. И. Астафьева, А. Н. Шкарубо, И. В. Чернов [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 2023. – Т. 87, № 6. – С. 76-84.

8. Пронин В. С. Проблемы диагностики и лечения акромегалии / В. С. Пронин, Л. И. Астафьева // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 11, № 2. – С. 71-82.

9. Различные способы определения гормона роста в раннем послеоперационном периоде для прогнозирования ремиссии акромегалии после транссфеноидальной аденомэктомии / А. И. Циберкин, У. А. Цой, В. Ю. Черебилло [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2020. – № 1. – С. 6-9.

10. Ранняя послеоперационная оценка уровня гормона роста для прогнозирования результатов хирургического лечения акромегалии / А. И. Циберкин, У. А. Цой, В. Ю. Черебилло [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 10. – С. 48-53.

11. Рожинская Л. Я. Костно-мышечные осложнения при гиперкортицизме и акромегалии / Л. Я. Рожинская // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – Т. 19, № 1. – С. 18-19.

12. Российский регистр опухолей гипоталамо-гипофизарной области: клинико-статистический анализ на 01.01.2023 / А. С. Луценко, Е. Г. Пржиялковская, О. К. Викулова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 318-329.

13. Эктопическая акромегалия вследствие нейроэндокринных опухолей бронхов: первое описание в России трех клинических случаев / Е. О. Мамедова, Е. Г. Пржиялковская, С. А. Бурякина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2024. – Т. 70, № 1. – С. 66-80.

14. Эпидемиология, клинические проявления и эффективность различных методов лечения акромегалии по данным Единого российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной системы / Ж. Е. Белая, О. О. Голоунина, Л. Я. Рожинская [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66, № 1. – С. 93-103.

15. Эффективность лечения акромегалии в Республике Татарстан по данным регионального регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области / Г. Р. Вагапова, Б. Ю. Пашаев, Р. Р. Ашимова [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2021. – Т. 49, № 4. – С. 254-260.

16. 11C-methionine PET for the diagnosis and management of recurrent pituitary adenomas / B. N. T. Tang, M. Levivier, M. Heureux [et al.] // European journal of nuclear medicine and molecular imaging. – 2006. – Vol. 33, N 2. – P. 169-178.

17. 18F-fluoro-ethyl-tyrosine PET co-registered with MRI in patients with persisting acromegaly / L. E. H. Bakker, M. J. T. Verstegen, D. C. Manole [et al.] // Clinical endocrinology. – 2024. – Vol. 101, N 2. – P. 142-152.
18. Acromegaly / A. Colao, L. F. S. Grasso, A. Giustina [et al.] // Nature reviews disease primers. – 2019. – Vol. 5, N 1. – P. 20.
19. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database / P. Petrossians, A. F. Daly, E. Natchev [et al.] // Endocrine-related cancer. – 2017. – Vol. 24, N 10. – P. 505-518.
20. Acromegaly disease control maintained after switching from injected somatostatin receptor ligands to oral paltusotine / M. R. Gadelha, A. Casagrande, C. J. Strasburger [et al.] // The journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2025. – Vol. 110, N 1. – P. 228-237.
21. Acromegaly in sleep apnoea patients: a large observational study of 755 patients / L. M. Galerneau, J. L. Pépin, A. L. Borel [et al.] // European respiratory journal. – 2016. – Vol. 48, N 5. – P. 1489-1492.
22. Acromegaly is associated with increased cancer risk: a survey in Italy / M. Terzolo, G. Reimondo, P. Berchialla [et al.] // Endocrine-related cancer. – 2017. – Vol. 24, N 9. – P. 495-504.
23. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline / L. Katznelson, E. R. Laws, S. Melmed [et al.] // The journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2014. – Vol. 99, N 11. – P. 3933-3951.
24. Acromegaly: pathogenesis, diagnosis, and management / M. Fleseriu, F. Langlois, D. S. T. Lim [et al.] // The Lancet diabetes and endocrinology. – 2022. – Vol. 10, N 11. – P. 804-826.
25. Age- and sex-specific differences as predictors of surgical remission among patients with acromegaly / S. H. Park, C. R. Ku, J. H. Moon [et al.] // The journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2018. – Vol. 103, N 3. – P. 909-916.
26. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 update: executive summary

/ L. Katznelson, J. L. D. Atkinson, D. M. Cook [et al.] // Endocrine practice. – 2011. – Vol. 17, N 4. – P. 636-646.

27. Analysis of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography findings in patients with pituitary lesions / H. Seok, E. Y. Lee, E. Y. Choe [et al.] // Korean journal of internal medicine. – 2013. – Vol. 28, N 1. – P. 81-88.

28. Assessment of lung function in a large cohort of patients with acromegaly / S. Störmann, B. Gutt, J. Roemmler-Zehrer [et al.] // European journal of endocrinology. – 2017. – Vol. 177, N 1. – P. 15-23.

29. Attal P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea / P. Attal, P. Chanson // The journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2010. – Vol. 95, N 2. – P. 483-495.

30. Bello M. O. Gigantism and acromegaly [Электронный ресурс] / M. O. Bello, V. V. Garla // StatPearls. – Treasure Island, FL: StatPearls Publishing, 2023. – URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538261 (дата обращения: 07.09.2026).

31. The biochemical diagnosis of acromegaly: revising the role of measurement of IGF-I and GH after glucose load in 5 questions / R. M. Paragliola, C. Carrozza, S. M. Corsello, R. Salvatori // Expert review of endocrinology and metabolism. – 2022. – Vol. 17, N 3. – P. 205-224.

32. Bogusławska A. Genetics of acromegaly and gigantism / A. Bogusławska, M. Korbonits // Journal of clinical medicine. – 2021. – Vol. 10, N 7. – P. 1377.

33. Can immediate postoperative random growth hormone levels predict long-term cure in patients with acromegaly? / P. Dutta, M. Korbonits, N. Sachdeva [et al.] // Neurology India. – 2016. – Vol. 64, N 2. – P. 252-258.

34. The characteristics of acromegalic patients with hyperprolactinemia and the differences in patients with merely GH-secreting adenomas: clinical analysis of 279 cases / M. Wang, C. Mou, M. Jiang [et al.] // European journal of endocrinology. – 2012. – Vol. 166, N 5. – P. 797-802.

35. Clinical and genetic characteristics in patients under 30 years with sporadic pituitary adenomas / I. M. de LaPiscina, N. P. Najera, I. Rica [et al.] // European journal of endocrinology. – 2021. – Vol. 185, N 4. – P. 485-496.

36. Clinical and genetic characterization of pituitary gigantism: an international collaborative study in 208 patients / L. Rostomyan, A. F. Daly, P. Petrossians [et al.] // Endocrine-related cancer. – 2015. – Vol. 22, N 5. – P. 745-757.
37. Clinical, hormonal and magnetic resonance imaging (MRI) predictors of transsphenoidal surgery outcome in acromegaly / A. Bourdelot, J. Coste, V. Hazebroucq [et al.] // European journal of endocrinology. – 2004. – Vol. 150, N 6. – P. 763-771.
38. Clinical, hormonal and pathomorphological markers of somatotroph pituitary neuroendocrine tumors predicting the treatment outcome in acromegaly / A. Tomasik, M. Stelmachowska-Banaś, M. Maksymowicz [et al.] // Frontiers in endocrinology. – 2022. – Vol. 13. – P. 957301.
39. The common consensus criteria have high predictive values for long-term postoperative acromegaly remission / R. A. Kristof, A. Grote, L. Redel [et al.] // Acta neurochirurgica. – 2011. – Vol. 153, N 1. – P. 19-25.
40. A consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission / A. Giustina, N. Biermasz, F. F. Casanueva [et al.] // Pituitary. – 2024. – Vol. 27, N 1. – P. 7-22.
41. A consensus on criteria for cure of acromegaly / A. Giustina, P. Chanson, M. D. Bronstein [et al.] // The journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2010. – Vol. 95, N 7. – P. 3141-3148.
42. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly comorbidities: an update / A. Giustina, A. Barkan, A. Beckers [et al.] // The journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2020. – Vol. 105, N 4. – P. e937-e946.
43. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes / S. Melmed, M. D. Bronstein, P. Chanson [et al.] // Nature reviews endocrinology. – 2018. – Vol. 14, N 9. – P. 552-561.
44. Cristante J. New treatments for acromegaly: is a revolution underway? / J. Cristante, F. Castinetti // Annales d'endocrinologie. – 2025. – Vol. 86, N 2. – P. 101710.
45. Decrease in human growth hormone (HGH) levels during transsphenoidal surgery for acromegaly as a guide for prognosis / S. Yamada, Y. Shishiba, M. Kitano [et al.] // Endocrinologia japonica. – 1985. – Vol. 32, N 6. – P. 899-906.

46. Determinants of immediate and long-term remission after initial transsphenoidal surgery for acromegaly and outcome patterns during follow-up: a longitudinal study on 659 patients / X. Guo, R. Zhang, D. Zhang [et al.] // Journal of neurosurgery. – 2022. – Vol. 137, N 3. – P. 618-628.
47. Diagnostic features and outcome of surgical therapy of acromegalic patients: experience of the last three decades / E. Sala, E. Ferrante, M. Locatelli [et al.] // Hormones. – 2014. – Vol. 13, N 1. – P. 95-103.
48. The diagnostic value of fused positron emission tomography/computed tomography in the localization of adrenocorticotropin-secreting pituitary adenoma in Cushing's disease / A. S. Alzahrani, R. Farhat, A. Al-Arifi [et al.] // Pituitary. – 2009. – Vol. 12, N 4. – P. 309-314.
49. Early postoperative growth hormone levels: high predictive value for long-term outcome after surgery for acromegaly / S. Valdemarsson, S. Ljunggren, M. Bramnert [et al.] // Journal of internal medicine. – 2000. – Vol. 247, N 6. – P. 640-650.
50. Early postoperative growth hormone measurement as a predictive marker for acromegaly remission / I. Kraljevic, M. Solak, D. Kovac [et al.] // Journal of neuroendocrinology. – 2024. – Vol. 36, N 11. – P. e13434.
51. Ectopic acromegaly due to growth hormone releasing hormone / A. A. Ghazi, A. Amirbaigloo, A. A. Dezfooli [et al.] // Endocrine. – 2013. – Vol. 43, N 2. – P. 293-302.
52. Efficacy of transsphenoidal surgery in achieving biochemical cure of growth hormone-secreting pituitary adenomas among patients with cavernous sinus invasion: a systematic review and meta-analysis / V. Briceno, H. A. Zaidi, J. A. Doucette [et al.] // Neurological research. – 2017. – Vol. 39, N 5. – P. 387-398.
53. Endocrinological outcomes following endoscopic and microscopic transsphenoidal surgery in 113 patients with acromegaly / S. Sarkar, S. Rajaratnam, G. Chacko, A. G. Chacko // Clinical neurology and neurosurgery. – 2014. – Vol. 126. – P. 190-195.
54. Endoscopic endonasal approach to the growth hormone-secreting pituitary adenomas: endocrinologic outcome in 68 patients / M. Taghvaei, S. M. Sadrehosseini, J. B. Ardakani [et al.] // World neurosurgery. – 2018. – Vol. 117. – P. e259-e268.

55. Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission / R. M. Starke, D. M. S. Raper, S. C. Payne [et al.] // The journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2013. – Vol. 98, N 8. – P. 3190-3198.
56. Evolving criteria for post-operative biochemical remission of acromegaly: can we achieve a definitive cure? An audit of surgical results on a large series and a review of the literature / G. Minniti, M. L. Jaffrain-Rea, V. Esposito [et al.] // Endocrine-related cancer. – 2003. – Vol. 10, N 4. – P. 611-619.
57. Factors associated with biochemical remission after microscopic transsphenoidal surgery for acromegaly / H. Sun, J. Brzana, C. G. Yedinak [et al.] // Journal of neurological surgery. Part B, Skull base. – 2014. – Vol. 75, N 1. – P. 47-52.
58. FDG PET/CT findings of ectopic pituitary adenoma / U. Ishizaki, K. Abe, K. Takako [et al.] // Clinical nuclear medicine. – 2020. – Vol. 45, N 2. – P. 151-153.
59. Female gonadal function before and after treatment of acromegaly / M. Grynberg, S. Salenave, J. Young, P. Chanson // The journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2010. – Vol. 95, N 10. – P. 4518-4525.
60. Fertility in acromegaly: a single-center experience of female patients during active disease and after disease remission / R. Pirchio, R. S. Auriemma, L. F. S. Grasso [et al.] // The journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2023. – Vol. 108, N 8. – P. e583-e593.
61. First but not second postoperative day growth hormone assessments as early predictive tests for long-term acromegaly persistence / V. Cambria, G. Beccuti, N. Prencipe [et al.] // Journal of endocrinological investigation. – 2021. – Vol. 44, N 11. – P. 2427-2433.
62. Freda P. U. Acromegaly: diagnostic challenges and individualized treatment / P. U. Freda // Expert review of endocrinology and metabolism. – 2025. – Vol. 20, N 1. – P. 63-85.
63. Gadelha M. R. The genetic background of acromegaly / M. R. Gadelha, L. Kasuki, M. Korbonits // Pituitary. – 2017. – Vol. 20, N 1. – P. 10-21.

64. Global epidemiology of acromegaly: a systematic review and meta-analysis / S. Crisafulli, N. Luxi, J. Sultana [et al.] // European journal of endocrinology. – 2021. – Vol. 185, N 2. – P. 251-263.

65. Growth hormone tumor histological subtypes predict response to surgical and medical therapy / K. Kiseljak-Vassiliades, N. E. Carlson, M. T. Borges [et al.] // Endocrine. – 2015. – Vol. 49, N 1. – P. 231-241.

66. High prevalence of arthropathy, according to the definitions of radiological and clinical osteoarthritis, in patients with long-term cure of acromegaly: a case-control study / M. J. E. Wassenaar, N. R. Biermasz, N. van Duinen [et al.] // European journal of endocrinology. – 2009. – Vol. 160, N 3. – P. 357-365.

67. Holdaway I. M. Factors influencing mortality in acromegaly / I. M. Holdaway, R. C. Rajasoorya, G. D. Gamble // The journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2004. – Vol. 89, N 2. – P. 667-674.

68. Iglesias P. The pituitary in nuclear medicine imaging / P. Iglesias, J. Cardona, J. J. Díez // European journal of internal medicine. – 2019. – Vol. 68. – P. 6-12.

69. Ikeda H. Usefulness of composite methionine-positron emission tomography/3.0-tesla magnetic resonance imaging to detect the localization and extent of early-stage Cushing adenoma / H. Ikeda, T. Abe, K. Watanabe // Journal of neurosurgery. – 2010. – Vol. 112, N 4. – P. 750-755.

70. Incidental focal 18F-FDG uptake in the pituitary gland: clinical significance and differential diagnostic criteria / S. H. Hyun, J. Y. Choi, K. H. Lee [et al.] // Journal of nuclear medicine. – 2011. – Vol. 52, N 4. – P. 547-550.

71. Incidental pituitary uptake on whole-body 18F-FDG PET/CT: a multicentre study / S. Y. Jeong, S. W. Lee, H. J. Lee [et al.] // European journal of nuclear medicine and molecular imaging. – 2010. – Vol. 37, N 12. – P. 2334-2343.

72. Ioachimescu A. G. Prognostic factors of biochemical remission after transsphenoidal surgery for acromegaly: a structured review / A. G. Ioachimescu // Pituitary. – 2020. – Vol. 23, N 4. – P. 476-487.

73. Is Knosp enough? A novel classification for acromegaly: a retrospective analysis of cure rates and outcome predictors in a large tertiary centre / F. Fayez, A. Abougamil, F. Vitulli [et al.] // Acta neurochirurgica. – 2025. – Vol. 167, N 1. – P. 61.
74. Long-term changes in serum IGF-1 levels after successful surgical treatment of growth hormone-secreting pituitary adenoma / M. S. Shin, J. H. Yu, J. H. Choi [et al.] // Neurosurgery. – 2013. – Vol. 73, N 3. – P. 473-479.
75. Long-term endocrine outcomes following endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for acromegaly and associated prognostic factors / H. Babu, A. Ortega, M. Nuno [et al.] // Neurosurgery. – 2017. – Vol. 81, N 2. – P. 357-366.
76. Long-term outcomes of patients with acromegaly: a report from the Swedish Pituitary Register / S. Arnardóttir, J. Järås, P. Burman [et al.] // European journal of endocrinology. – 2022. – Vol. 186, N 3. – P. 329-339.
77. Machine learning as a clinical decision support tool for patients with acromegaly / C. Sulu, A. B. Bektaş, S. Şahin [et al.] // Pituitary. – 2022. – Vol. 25, N 3. – P. 486-495.
78. Machine learning-based radiomics predicts radiotherapeutic response in patients with acromegaly / Y. Fan, S. Jiang, M. Hua [et al.] // Frontiers in endocrinology. – 2019. – Vol. 10. – P. 588.
79. Maione L. National acromegaly registries / L. Maione, P. Chanson // Best practice and research: clinical endocrinology and metabolism. – 2019. – Vol. 33, N 2. – P. 101264.
80. Mazziotti G. Pituitary diseases and bone / G. Mazziotti, S. Frara, A. Giustina // Endocrine reviews. – 2018. – Vol. 39, N 4. – P. 440-488.
81. Microsurgical versus endoscopic transsphenoidal resection for acromegaly: a systematic review of outcomes and complications / C. J. Chen, N. Ironside, I. J. Pomeraniec [et al.] // Acta neurochirurgica. – 2017. – Vol. 159, N 11. – P. 2193-2207.
82. Modern imaging of pituitary adenomas / W. A. Bashari, R. Senanayake, A. Fernández-Pombo [et al.] // Best practice and research: clinical endocrinology and metabolism. – 2019. – Vol. 33, N 2. – P. 101278.
83. Mortality in acromegaly: a meta-analysis / O. M. Dekkers, N. R. Biermasz, A. M. Pereira [et al.] // The journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2008. – Vol. 93, N 1. – P. 61-67.

84. Muhr C. Positron emission tomography in acromegaly and other pituitary adenoma patients / C. Muhr // Neuroendocrinology. – 2006. – Vol. 83, N 3-4. – P. 205-210.
85. Multicenter external validation of the Zurich Pituitary Score / V. E. Staartjes, C. Serra, M. Zoli [et al.] // Acta neurochirurgica. – 2020. – Vol. 162, N 6. – P. 1287-1295.
86. Multidisciplinary approach for acromegaly: a single tertiary center's experience / O. Haliloglu, E. Kuruoglu, H. M. Ozkaya [et al.] // World neurosurgery. – 2016. – Vol. 88. – P. 270-276.
87. Multiple endocrine neoplasia type 1: latest insights / M. L. Brandi, S. K. Agarwal, N. D. Perrier [et al.] // Endocrine reviews. – 2021. – Vol. 42, N 2. – P. 133-170.
88. Nishioka H. Pitfalls in early biochemical evaluation after transsphenoidal surgery in patients with acromegaly / H. Nishioka // Endocrine journal. – 2017. – Vol. 64, N 11. – P. 1073-1078.
89. Outcome of endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly / J. H. Kim, K. Y. Hur, J. H. Lee [et al.] // World neurosurgery. – 2017. – Vol. 104. – P. 272-278.
90. Outcomes of aggressive surgical resection in growth hormone-secreting pituitary adenomas with cavernous sinus invasion / H. H. Park, E. H. Kim, C. R. Ku [et al.] // World neurosurgery. – 2018. – Vol. 117. – P. e280-e289.
91. Patients lost to follow-up in acromegaly: results of the ACROSPECT study / B. Delemer, P. Chanson, L. Foubert [et al.] // European journal of endocrinology. – 2014. – Vol. 170, N 5. – P. 791-797.
92. PET-guided repeat transsphenoidal surgery for previously deemed unresectable lateral disease in acromegaly / W. A. Bashari, R. Senanayake, O. Koulouri [et al.] // Neurosurgical focus. – 2020. – Vol. 48, N 6. – P. E8.
93. Phenotypic differences between patients with familial pituitary neuroendocrine tumours due to MEN1 or AIP mutations / P. Marques, D. Magalhães, F. Caimari [et al.] // Endocrine abstracts. – 2020. – Vol. 70. – P. AEP600.
94. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings / E. Knosp, E. Steiner, K. Kitz, C. Matula // Neurosurgery. – 1993. – Vol. 33, N 4. – P. 610-618.

95. Pituitary MRI features in acromegaly resulting from ectopic GHRH secretion from a neuroendocrine tumor: analysis of 30 cases / I. Potorac, J. F. Bonneville, A. F. Daly [et al.] // The journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2022. – Vol. 107, N 8. – P. e3313-e3320.
96. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines / M. Fleseriu, B. M. K. Biller, P. U. Freda [et al.] // Pituitary. – 2021. – Vol. 24, N 1. – P. 1-13.
97. Positron emission tomography of pituitary macroadenomas: hormone production and effects of therapies / T. L. Francavilla, R. S. Miletich, D. DeMichele [et al.] // Neurosurgery. – 1991. – Vol. 28, N 6. – P. 826-833.
98. Postoperative evaluation of patients with acromegaly: clinical significance and timing of oral glucose tolerance testing and measurement of (free) insulin-like growth factor I, acid-labile subunit, and growth hormone-binding protein levels / R. A. Feelders, M. Bidlingmaier, C. J. Strasburger [et al.] // The journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2005. – Vol. 90, N 12. – P. 6480-6489.
99. Postoperative GH and degree of reduction in IGF-1 predicts postoperative hormonal remission in acromegaly / T. Cardinal, C. Collet, M. Wedemeyer [et al.] // Frontiers in endocrinology. – 2021. – Vol. 12. – P. 743052.
100. Predicting long-term remission by measuring immediate postoperative growth hormone levels and oral glucose tolerance test in acromegaly / E. H. Kim, M. C. Oh, E. J. Lee, S. H. Kim // Neurosurgery. – 2012. – Vol. 70, N 5. – P. 1106-1112.
101. Predictors for remission after transsphenoidal surgery in acromegaly: a Dutch multicenter study / E. C. Coopmans, M. R. Postma, T. L. C. Wolters [et al.] // The journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2021. – Vol. 106, N 6. – P. 1783-1792.
102. Predictors of surgical outcome and early criteria of remission in acromegaly / X. Antunes, N. Ventura, G. B. Camilo [et al.] // Endocrine. – 2018. – Vol. 60, N 3. – P. 415-422.
103. Predictors of the outcome of surgical treatment in acromegaly and the value of the mean growth hormone day curve in assessing postoperative disease activity / G. A. Kaltsas, A. M. Isidori, D. Florakis [et al.] // The journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2001. – Vol. 86, N 4. – P. 1645-1652.

104. Prevalence of clinical signs, symptoms and comorbidities at diagnosis of acromegaly: a systematic review in accordance with PRISMA guidelines / T. N. A. Slagboom, C. C. van Bunderen, R. de Vries [et al.] // Pituitary. – 2023. – Vol. 26, N 4. – P. 319-332.

105. A randomised, open-label, parallel group phase 2 study of antisense oligonucleotide therapy in acromegaly / P. J. Trainer, J. D. C. Newell-Price, J. Ayuk [et al.] // European journal of endocrinology. – 2018. – Vol. 179, N 2. – P. 97-108.

106. Rapid growth hormone measurement during transsphenoidal surgery: analysis of 252 acromegalic patients / R. Otani, N. Fukuhara, T. Ochi [et al.] // Neurologia medico-chirurgica. – 2012. – Vol. 52, N 8. – P. 558-562.

107. Real world data on the epidemiology, diagnosis, and treatment of acromegaly: a registries-based approach / J. Kerbel, A. Cano-Zaragoza, R. Espinosa-Dorado [et al.] // Archives of medical research. – 2023. – Vol. 54, N 8. – P. 102856.

108. Recurrence in acromegaly: two tertiary centers experience and review of the literature / A. Cremaschi, E. Sala, E. Lavezzi [et al.] // Journal of endocrinological investigation. – 2024. – Vol. 47, N 9. – P. 2269-2277.

109. Recurrent acromegaly: a systematic review on therapeutic approaches / S. F. Maroufi, M. Sabahi, S. S. Aarabi [et al.] // BMC endocrine disorders. – 2024. – Vol. 24, N 1. – P. 4.

110. Reference intervals for insulin-like growth factor-1 (IGF-I) from birth to senescence: results from a multicenter study using a new automated chemiluminescence IGF-I immunoassay conforming to recent international recommendations / M. Bidlingmaier, N. Friedrich, R. T. Emeny [et al.] // The journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2014. – Vol. 99, N 5. – P. 1712-1721.

111. Reoperation for growth hormone-secreting pituitary adenomas: report on an endonasal endoscopic series with a systematic review and meta-analysis of the literature / J. P. Almeida, A. S. Ruiz-Treviño, B. Liang [et al.] // Journal of neurosurgery. – 2018. – Vol. 129, N 2. – P. 404-416.

112. A retrospective hormonal and immunohistochemical evaluation of 47 acromegalic patients: prognostic value of preoperative plasma prolactin / L. De Marinis, P. Zuppi, D. Valle [et al.] // Hormone and metabolic research. – 2002. – Vol. 34, N 3. – P. 137-143.
113. Revisiting growth hormone nadir cut-offs for remission in patients with acromegaly / J. Kim, K. Hwang, Y. W. Park [et al.] // European journal of endocrinology. – 2022. – Vol. 186, N 6. – P. 657-665.
114. Risk of recurrence in pituitary neuroendocrine tumors: a prospective study using a five-tiered classification / G. Raverot, E. Dantony, J. Beauvy [et al.] // The journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2017. – Vol. 102, N 9. – P. 3368-3374.
115. Rosenfield R. L. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited / R. L. Rosenfield, D. A. Ehrmann // Endocrine reviews. – 2016. – Vol. 37, N 5. – P. 467-520.
116. Sadiq N. M. Physiology, pituitary hormones [Электронный ресурс] / N. M. Sadiq, P. Tadi // StatPearls. – Treasure Island, FL: StatPearls Publishing, 2023. – URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557556 (дата обращения: 07.09.2026).
117. Sarkar S. An analysis of granulation patterns, MIB-1 proliferation indices and p53 expression in 101 patients with acromegaly / S. Sarkar, A. G. Chacko, G. Chacko // Acta neurochirurgica. – 2014. – Vol. 156, N 12. – P. 2221-2230.
118. Shirvani M. Transsphenoidal surgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas in 130 patients / M. Shirvani, R. Motiei-Langroudi // World neurosurgery. – 2014. – Vol. 81, N 1. – P. 125-130.
119. Significant elevation of growth hormone level impacts surgical outcomes in acromegaly / J. R. Anthony, U. A. Alwahab, N. K. Kanakiya [et al.] // Endocrine practice. – 2015. – Vol. 21, N 9. – P. 1001-1009.
120. Signs and symptoms of acromegaly at diagnosis: the physician's and the patient's perspectives in the ACRO-POLIS study / P. Caron, T. Brue, G. Raverot [et al.] // Endocrine. – 2019. – Vol. 63, N 1. – P. 120-129.
121. Silent gonadotroph pituitary neuroendocrine tumor in a patient with tuberous sclerosis complex: evaluation of a possible molecular link / D. Regazzo, M. P. Gardiman,

M. Theodoropoulou [et al.] // Endocrinology, diabetes and metabolism case reports. – 2018. – Vol. 2018. – P. 18-0086.

122. Silent somatotroph pituitary adenomas: an update / F. Langlois, R. Woltjer, J. S. Cetas, M. Fleseriu // Pituitary. – 2018. – Vol. 21, N 2. – P. 194-202.

123. Successful treatment of residual pituitary adenoma in persistent acromegaly following localisation by 11C-methionine PET co-registered with MRI / O. Koulouri, N. Kandasamy, A. C. Hoole [et al.] // European journal of endocrinology. – 2016. – Vol. 175, N 5. – P. 485-498.

124. Surgical treatment of acromegaly according to the 2010 remission criteria: systematic review and meta-analysis / D. Starnoni, R. T. Daniel, L. Marino [et al.] // Acta neurochirurgica. – 2016. – Vol. 158, N 11. – P. 2109-2121.

125. Suri H. Clinical presentation and management of headache in pituitary tumors / H. Suri, C. Dougherty // Current pain and headache reports. – 2018. – Vol. 22, N 8. – P. 55.

126. Transsphenoidal surgery for acromegaly: predicting remission with early postoperative growth hormone assays / S. Sarkar, K. S. Jacob, R. Pratheesh, A. G. Chacko // Acta neurochirurgica. – 2014. – Vol. 156, N 7. – P. 1379-1387.

127. Treatment of acromegaly by endoscopic transsphenoidal surgery: surgical experience in 214 cases and cure rates according to current consensus criteria / D. B. Hazer, S. Işik, D. Berker [et al.] // Journal of neurosurgery. – 2013. – Vol. 119, N 6. – P. 1467-1477.

128. U.S. Food and Drug Administration. Mycapssa (octreotide): search orphan drug designations and approvals [Электронный ресурс]. – Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration. – URL: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd (дата обращения: 07.09.2026).

129. Utility of 11C-methionine and 18F-FDG PET/CT in patients with functioning pituitary adenomas / Z. Feng, D. He, Z. Mao [et al.] // Clinical nuclear medicine. – 2016. – Vol. 41, N 3. – P. e130-e134.

130. Utility of hCRH-stimulated 18F-FDG PET-CT scan in localisation of pituitary microadenoma in Cushing's disease / H. P. Patt, V. Lele, A. Lila [et al.] // Journal of medical imaging and radiation oncology. – 2014. – Vol. 58, N 2. – P. 213.

131. Value of early post-operative growth hormone testing in predicting long-term remission and residual disease after transsphenoidal surgery for acromegaly / Y. Y. Wang, M. Waqar, A. Abou-Zeid [et al.] // Neuroendocrinology. – 2022. – Vol. 112, N 4. – P. 345-357.

132. X-linked acrogigantism syndrome: clinical profile and therapeutic responses / A. Beckers, M. B. Lodish, G. Trivellin [et al.] // Endocrine-related cancer. – 2015. – Vol. 22, N 3. – P. 353-367.

133. Yao A. Metabolic in vivo visualization of pituitary adenomas: a systematic review of imaging modalities / A. Yao, P. Balchandani, R. K. Shrivastava // World neurosurgery. – 2017. – Vol. 104. – P. 489-498.ц