

Оригинальная статья

# Эффективность лечения акромегалии в Республике Татарстан по данным регионального регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области

Вагапова Г.Р.<sup>1,2</sup> • Пашаев Б.Ю.<sup>2,3</sup> • Ашимова Р.Р.<sup>1</sup> • Хафизов А.Р.<sup>1</sup> • Мохова Ю.В.<sup>1</sup>

**Актуальность.** Акромегалия – тяжелое прогрессирующее нейроэндокринное заболевание, развивающееся вследствие хронического воздействия на организм патологически повышенных концентраций соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста 1-го типа у людей с завершённым физиологическим ростом и приводящее к ранней инвалидизации и смерти пациентов. Пополняемый в динамике регистр больных акромегалией позволяет объединять и систематизировать всю имеющуюся информацию о заболевании, на ее основе оценивать эффективность используемых терапевтических алгоритмов и выбирать оптимальную лечебно-диагностическую тактику в конкретном регионе.

**Цель** – оценить эффективность различных методов лечения акромегалии на основании анализа данных регионального регистра пациентов с опухолями гипоталамо-гипофизарной области.

**Материал и методы.** Объектом исследования стала выборка из 217 больных с СТГ-продуцирующими аденомами гипофиза, внесенных в регистр пациентов с опухолями гипоталамо-гипофизарной области в Республике

Татарстан по состоянию на январь 2021 г. В анализ включены пациенты (181 человек), по которым имелись достаточные данные для оценки степени ремиссии и динамики заболевания.

**Результаты.** Эндоназальная эндоскопическая трансфеноидальная аденомэктомия в качестве метода лечения первой линии была проведена 93% (169/181) больных, из которых в 34% (57/169) случаев констатировали полную послеоперационную ремиссию. Эффективность хирургического лечения зависела от размеров опухоли, степени ее инвазивности и агрессивности. Медикаментозную терапию аналогом соматостатина длительного действия 1-го поколения (октреотид) получали 50% (91/181) пациентов (11 больных в качестве первой линии лечения и 80 пациентов – после аденомэктомии), частота биохимической ремиссии акромегалии на фоне медикаментозного лечения составила в целом 56% (51/91). Лучевое лечение было проведено 11,6% (21/181) больных акромегалией. Суммарная частота полной биохимической ремиссии акромегалии на фоне хирургического лечения, медикаментозной и лучевой терапии составила 60% (108/181).

**Заключение.** Эффективность лечения акромегалии в Республике Татарстан сопоставима с таковой по данным общероссийского и международных регистров. Тем не менее 40% больных акромегалией в регионе не имеют биохимического контроля заболевания, что свидетельствует о необходимости оптимизации медикаментозного лечения.

**Ключевые слова:** акромегалия, ремиссия, биохимический контроль, хирургическое лечение, медикаментозное лечение, аналоги соматостатина длительного действия

**Для цитирования:** Вагапова ГР, Пашаев БЮ, Ашимова РР, Хафизов АР, Мохова ЮВ. Эффективность лечения акромегалии в Республике Татарстан по данным регионального регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области. Альманах клинической медицины. 2021;49(4):254–260. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-040.

Поступила 01.08.2021; доработана 03.09.2021; принята к публикации 07.09.2021; опубликована онлайн 15.09.2021

**А**кромегалия – тяжелое прогрессирующее нейроэндокринное заболевание, развивающееся вследствие хронического воздействия на организм патологически повышенных концентраций соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста 1-го типа (ИФР-1) у людей с завершённым физиологическим ростом [1]. Распространенность акромегалии в мире составляет от 2,8 до 13,7 случая на 100 000 населения, заболеваемость – от 0,2 до 1,1 новых случаев на 100 000 населения в год [1, 2]. Акромегалия характеризуется поражением многих органов и систем организма с развитием тяжелых прогрессирующих коморбидных заболеваний, приводящих к снижению качества жизни, высокому риску ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни больных по сравнению

с общей популяцией. Социальная значимость акромегалии определяет целесообразность создания регистров пациентов. Этот инструмент можно применять для принятия медицинских и управленческих решений, направленных на повышение результативности лечения заболевания и рациональности использования ресурсов здравоохранения.

Цель настоящего исследования – оценка эффективности различных методов лечения больных акромегалией на основании анализа регистра пациентов с опухолями гипоталамо-гипофизарной области в Республике Татарстан.

## Материал и методы

Проведено выборочное наблюдательное одномоментное неконтролируемое исследование пациентов с СТГ-продуцирующими аденомами гипофиза,



включенных в регистр опухолей гипоталамо-гипофизарной области (ОГГО) Республики Татарстан (РТ).

Объектом исследования стал регистр ОГГО РТ с выборочным анализом данных 217 больных акромегалией, внесенных в информационную базу по состоянию на январь 2021 г. В анализ включены пациенты (181 человек), по которым имелись данные, достаточные для оценки степени ремиссии и динамики заболевания. В информационную базу регистра вносились: демографические показатели пациентов; клинический диагноз, включающий осложнения акромегалии, коморбидные и сопутствующие заболевания; характеристики опухоли по результатам магнитно-резонансной томографии гипофиза с контрастным усилением (размеры, характер распространения, интенсивность сигнала на T2-взвешенных изображениях); результаты лабораторных анализов, отражающие гормональную активность аденомы и основные биохимические параметры пациентов; результаты иммуногистохимических исследований послеоперационного материала, включая гормональную экспрессию и маркеры агрессивности опухоли; данные о характере и степени выраженности зрительных и других нарушений, обусловленных опухолевой прогрессией; виды проводимого лечения и результаты его эффективности.

Исследование выполнено в 2021 г., проанализированы данные, внесенные в регистр ОГГО РТ с 1 января 2007 по 1 января 2021 г.

Основной конечной точкой исследования была частота достижения полной послеоперационной или биохимической ремиссии акромегалии в зависимости от метода и алгоритма проводимого лечения, клинических и морфологических характеристик опухоли.

Оценка эффективности лечения акромегалии проводилась в соответствии с принятыми российскими и международными алгоритмами, включающими определение базальных уровней ИФР-1 и СТГ в сыворотке крови и концентрации СТГ в сыворотке крови на 30, 60, 90, 120-й минутах стандартного перорального глюкозотолерантного теста, магнитно-резонансную томографию головного мозга с контрастным усилением [3, 4].

Послеоперационная ремиссия акромегалии констатировалась при нормализации базальной концентрации ИФР-1 в сыворотке крови в соответствии с половыми и возрастными нормами, а также супрессии СТГ на фоне стандартного перорального глюкозотолерантного теста ниже 1 нг/мл (<2,7 мЕд/л) минимум в одной точке измерения. Перечисленные гормональные тесты проводили при условии тотального или максимально

субтотального удаления опухоли на 7–10-е сутки после операции и при необходимости повторяли не ранее чем через 12 недель после оперативного вмешательства [3, 5].

Биохимическую ремиссию акромегалии на фоне терапии аналогами соматостатина 1-го поколения (АСС1) регистрировали при нахождении базального уровня ИФР-1 в границах нормальных значений, соответствующих полу и возрасту, а также при снижении базальной концентрации СТГ  $\leq 2,5$  нг/мл ( $\leq 1$  мкг/л при высокочувствительном методе определения) [3].

Расчет демографических показателей акромегалии (распространенность, заболеваемость, смертность) на территории Республики Татарстан выполняли на основании данных Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по региону (Татарстанстат) [6].

**Этическая экспертиза.** Публикация результатов анализа регистра ОГГО РТ была одобрена локальным этическим комитетом ГАОУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», протокол № 110 от 03.08.2021.

**Статистическая обработка данных.** Статистический анализ проводили с использованием Microsoft Excel® 2016 MSO. Для количественных данных использовали среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение. Для сравнения с данными общероссийского и международных регистров (МР) ОГГО применяли относительные величины.

## Результаты

Распространенность акромегалии

Расчетная распространенность акромегалии на территории РТ, согласно данным регистра ОГГО, составляет 5,6 случая на 100 000 населения, средняя заболеваемость – 0,3 случая на 100 000 населения в год, смертность – 0,2 случая на 100 000 населения.

Характеристика пациентов с акромегалией

Среди 217 больных акромегалией, включенных в регистр ОГГО РТ, соотношение мужчин и женщин составило 1:1,82. Средний возраст установления диагноза акромегалии был 46,9 года (у мужчин – 43 года, у женщин – 49 лет).

Характеристика СТГ-продуцирующих опухолей

Размер аденом оценивали согласно общепринятой классификации [7]: микроаденомы ( $\leq 1$  см) встречались в 23,2% (42/181), макроаденомы (от 1 до 3,9 см) – в 73,5% (133/181) и гигантские аденомы ( $\geq 4$  см) – в 3,3% (6/181) случаев.

Степень инвазии опухоли в кавернозные синусы определяли по классификации E. Knosp (1993)

### Вагапова Гульнар

**Рифатовна** – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии<sup>1</sup>, врач-эндокринолог<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8493-7893>  
✉ 420101, г. Казань, ул. Карбышева, 12А, Российская Федерация. Тел.: +7 (917) 269 59 28. E-mail: g.r.vagapova@gmail.com

### Пашаев Бахтияр

**Юсуфович** – врач-нейрохирург<sup>2</sup>, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3702-7488>

### Ашимова Регина

**Рафикова** – клинический ординатор кафедры эндокринологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3342-9412>

### Хафизов Артур

**Рафаэлевич** – клинический ординатор кафедры эндокринологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1448-4945>

### Мохова Юлия

**Владимировна** – клинический ординатор кафедры эндокринологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1329-7953>

<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 420012, г. Казань, ул. Муштаря, 11, Российская Федерация

<sup>2</sup>ГАОУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр»; 420101, г. Казань, ул. Карбышева, 12А, Российская Федерация

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; 420012, г. Казань, ул. Бултерова, 49, Российская Федерация

[8]. В большинстве случаев наблюдались неинвазивные аденомы градации Knosp 0 – 58% (105/181), Knosp 1 отмечена у 18,3% (33/181) и Knosp 2 – у 12,7% (23/181) пациентов. Инвазивные аденомы градаций Knosp 3 и Knosp 4 отмечались в 6% (11/181) и 5% (9/181) случаев соответственно.

По характеру распространения опухоли наиболее часто встречались аденомы с супраселлярным ростом – 40% (73/181) случаев, которые в 85% (62/73) наблюдений сопровождались развитием хиазмального синдрома разной степени выраженности. Реже отмечался эндоселлярный (28%, 51/181), параселлярный (27%, 49/181) и инфраселлярный (5%, 9/181) характер распространения опухолей.

Повышение уровня пролактина наблюдалось у 24% (44/181) пациентов, из которых у 79,5% (35/44) по клинико-лабораторным данным предполагалась гиперпролактинемия вследствие масс-эффекта опухоли (средний уровень пролактина –  $1462 \pm 156$  мМЕ/л) и у 20,5% (9/44) – смешанная секреция аденомой СТГ и пролактином (средний уровень пролактина –  $12854 \pm 10010$  мМЕ/л). Определение гормональной экспрессии иммуногистохимическим методом в образцах удаленной опухоли проведено у 4 из 9 пациентов с подозрением на смешанную продукцию СТГ и пролактина, из них повышенная экспрессия пролактина подтверждена в 4 случаях. Однако полученные результаты не позволяют делать каких-либо заключений в связи с малочисленностью выборки.

Нарушения гормональной функции гипофиза на момент диагностики акромегалии имели 6,5% (12/181) пациентов. Выпадение всех других тропных функций гипофиза диагностировано у 1% (2/181) больных, выпадение 1 или 2 тропных функций (парциальный гипопитуитаризм) – у 5,5% (10/181). Среди больных с парциальным гипопитуитаризмом было 6 человек со вторичным гипогонадизмом и по 1 – с изолированной вторичной надпочечниковой недостаточностью, изолированным вторичным гипотиреозом, сочетанием вторичного гипотиреоза с гипокортицизмом и сочетанием вторичного гипотиреоза с несхарным диабетом.

Степень агрессивности СТГ-продуцирующих аденом гипофиза оценивали по величине индекса пролиферации Ki-67. Аденома классифицировалась как агрессивная при повышении индекса Ki-67 > 3% [2]. Определение индекса Ki-67 было выполнено в 26,6% удаленных аденом (45/169). Средняя величина индекса Ki-67 составила  $2,1 \pm 0,3\%$ . Значение данного индекса выше 3% отмечено в 31% (14/45) исследованных опухолей, из которых 86% (12/14) были макроаденомами, однако лишь 3 из них демонстрировали разную степень инвазии в кавернозные

синусы и характеризовались средним уровнем СТГ  $46 \pm 12$  мМЕ/л и ИФР-1  $819,8 \pm 84$  нг/мл.

#### Нейрохирургическое лечение

Трансназальная хирургия аденом гипофиза в условиях нейрохирургического отделения ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр» г. Казани реализуется с 2007 г. Наличие мультидисциплинарной команды, включающей в соответствии с положением Гипофизарного общества (Pituitary Society) [9] нейрохирурга, эндокринолога, нейроофтальмолога и нейрорадиолога, позволяет выполнять нейрохирургические вмешательства большинству пациентов с акромегалией. Эндоназальная эндоскопическая трансфеноидальная аденомэктомия (ЭЭТА) стала методом первого выбора в алгоритме лечения акромегалии у 93% (169/181) больных.

После первого оперативного вмешательства полная клинико-лабораторная ремиссия акромегалии констатирована у 32,5% (55/169) пациентов. Еще у 17 из 114 пациентов с отсутствием послеоперационной ремиссии в связи с невозможностью одноэтапного полного удаления опухоли во время первой операции была проведена повторная ЭЭТА, после которой полная клинико-лабораторная ремиссия зарегистрирована в 2 случаях. Суммарно (в результате первой и повторной ЭЭТА) полная послеоперационная ремиссия акромегалии констатирована у 34% (57/169) прооперированных пациентов.

Эффективность хирургического лечения зависела от размеров опухоли, степени ее инвазивности и агрессивности. При микроаденомах полная послеоперационная ремиссия констатирована в 43,2% (16/37) случаев, при макроаденомах – в 31,7% (40/126) и среди пациентов с гигантскими аденомами (размером более 4 см) – в 16,7% (1/6) наблюдений.

Основное количество больных, достигших послеоперационной ремиссии акромегалии, составили пациенты с неинвазивными аденомами: 37,2% (48/129) градации Knosp 0–1 и 28,6% (6/21) Knosp 2. При инвазивных опухолях (градации Knosp 3 и Knosp 4) послеоперационная ремиссия акромегалии зафиксирована у 15,7% (3/19) пациентов.

При индексе пролиферации Ki-67 ниже 3% полная послеоперационная ремиссия была достигнута в 45% (14/31) случаев.

После первой ЭЭТА осложнения в виде развития послеоперационного парциального гипопитуитаризма и несхарного диабета наблюдались у 5,9% (10/169) пациентов. Из них изолированный



несахарный диабет отмечен у 6 пациентов, сочетание несахарного диабета с вторичной надпочечниковой недостаточностью или вторичным гипогонадизмом – у 2, сочетание вторичного гипотиреоза и вторичной надпочечниковой недостаточности – еще у 2.

Повторная ЭЭТА сопровождалась развитием послеоперационных гормональных нарушений еще у 5 пациентов, из них развитие дефицита лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов было отмечено в 1 случае, тиреотропного, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов – в 2 случаях, и адренкортикотропного гормона – еще в 2.

Средняя длительность наблюдения за пациентами, достигшими полной послеоперационной ремиссии, составила  $6 \pm 0,55$  года (от 1 года до 13 лет). Рецидивов акромегалии среди данной группы лиц на момент завершения исследования отмечено не было.

#### Медикаментозная терапия

По данным регистра ОГГО РТ, медикаментозное лечение АСС1 (октреотид) получали 50,3% (91/181) от общего числа больных акромегалией, из них в качестве терапии первого выбора – 12% (11/91) и второй линии после ЭЭТА – 88% (80/91) пациентов.

В качестве терапии первого выбора АСС1 назначались по общепринятым показаниям: при невозможности проведения ЭЭТА или отказе пациента от операции [3]. В этой подгруппе из 11 больных двое имели абсолютные противопоказания к хирургическому лечению и 9 человек отказались от операции, среди них преимущественно женщины в возрасте старше 55 лет (6/9), с микро- и небольшими аденомами размером менее 2,5 см (5/9), без хиазмального синдрома и с уровнем ИФР-1, не превышавшим двух верхних границ нормы (6/9). Биохимический контроль акромегалии на фоне терапии АСС1 в качестве первой линии был достигнут у 3/11 пациентов, из которых у 2 октреотид назначался в дозе до 30 мг 1 раз в 28 дней, и у 1 – в дозе выше 30 мг 1 раз в 28 дней. В 8/11 случаев биохимическая ремиссия отсутствовала, из них только 1 пациент получал октреотид в дозе 20 мг 1 раз в 28 дней и имел возможность дальнейшей эскалации дозы; еще 2 пациента получали октреотид в дозе 30 мг 1 раз в 28 дней, и 5 пациентов – в дозе 40 мг 1 раз в 28 дней.

В 71,4% (80/112) случаев АСС1 назначались в отсутствие послеоперационной ремиссии акромегалии, при этом оставшимся 28,6% (32/112) больным не было назначено какого-либо медикаментозного лечения. Частота биохимической ремиссии в этой

группе пациентов составила 60% (48/80), при этом 77% (37/48) пациентов получали октреотид в дозе до 10–30 мг 1 раз в 28 дней и 23% (11/48) – в дозе 40 мг 1 раз в 28 дней. Среди 32 пациентов, не достигших биохимической ремиссии на фоне применения АСС1, 53% (17/32) пациентов получали октреотид в дозе 10–30 мг 1 раз в 28 дней и 47% (15/32) – в дозе 40 мг 1 раз в 28 дней.

Таким образом, назначение АСС1 вторым этапом после ЭЭТА позволило большему числу пациентов получить целевые показатели биохимического контроля акромегалии на фоне более редкого использования октреотида в дозах, превышающих рекомендованные в инструкции к препарату.

Полная или частичная резистентность к АСС1 (октреотиду) наблюдалась у 32% (29/91) от всех больных, получавших АСС1 первой или второй линией терапии. Среди мужчин резистентными к октреотиду были 46,7% (14/30) человек, среди женщин – 24,6% (15/61). У мужчин, резистентных к октреотиду, в 57,1% (8/14) случаев заболевание дебютировало в молодом возрасте (до 45 лет), и у 71% (10/14) причиной акромегалии были инвазивные макроаденомы.

#### Лучевое лечение

Лучевое лечение было проведено 11,6% (21/181) больных акромегалией, из них в 2 случаях – в качестве терапии первой линии и в 19 случаях – вторым этапом после ЭЭТА. Стереотаксическую радиохирургию выполняли в условиях ФГАУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России и назначали после ЭЭТА по общепринятым показаниям при агрессивных аденомах гипофиза с высоким уровнем индекса пролиферации Ki-67 и инвазией в кавернозные синусы [3]. Все пациенты после лучевого лечения продолжали получать терапию АСС1. Из них биохимический контроль акромегалии на фоне комбинации хирургического, лучевого и медикаментозного лечения был достигнут у 62% (13/21).

#### Обсуждение

Регистрируемая распространенность акромегалии в РТ (5,6 случая на 100 000 населения) не превышает средние показатели по Российской Федерации (РФ) и согласуется с международными данными (2,8–13,7 случая на 100 000 населения) [1, 2, 10, 11].

Акромегалия в РТ чаще встречается у женщин (1,82:1), так же как и по данным российского и международных регистров ОГГО, где соотношение женщин и мужчин составляет 2,58:1 и 1,24:1 соответственно [1, 5].

Средний возраст постановки диагноза акромегалии у больных в РТ был 46,9 года, что сопоставимо с данными российского регистра ОГГО – 45,8 года и МР – 45,2 года [1, 5].

По данным регистра ОГГО РТ, причиной акромегалии в 100% наблюдений служили СТГ-продуцирующие аденомы гипофиза, которые в 73,5% случаев были представлены макроаденомами, в 72% имели экстраселлярное распространение, в 17,4% проявляли признаки инвазивности и в 11% случаев – агрессивности. Полученные результаты согласуются с данными регистров ОГГО РФ и МР, в которых в 75 и 75,2% случаев соответственно причиной акромегалии были макроаденомы гипофиза [1, 5].

Частота диагностики гипопитуитаризма на момент установления диагноза акромегалии среди пациентов РТ составила 6,5%, что ниже, чем в регистре ОГГО РФ (14,3%), и выходит за рамки колебаний от 8,4 до 68%, указанных в МР. Возможно, в разных базах данных регистрировалась суммарная частота гипопитуитаризма, как выявленного на момент диагностики акромегалии, так и развившегося после хирургического или лучевого лечения.

Во всех регистрах превалирующим методом лечения акромегалии была эндоназальная эндоскопическая хирургия гипофиза: 93, 78,8 и 63,8% согласно регистрам ОГГО РТ, МР и РФ соответственно. Послеоперационная ремиссия акромегалии была констатирована у 40,47% (регистр ОГГО РФ), 35% (МР) и 34% (регистр ОГГО РТ) прооперированных больных [1, 5].

По разным данным, частота ремиссии после повторной ЭЭТА варьирует от 8 до 59%, что, вероятнее всего, наблюдается вследствие объединения результатов хирургии полностью резектабельных и нерезектабельных инвазивных опухолей [11, 12]. Двух- или трехэтапная ЭЭТА позволяет добиться тотального или максимально субтотального удаления опухоли с повышением вероятности достижения полной послеоперационной ремиссии либо лучшего биохимического контроля акромегалии на фоне последующего медикаментозного и лучевого лечения [11, 12].

Эффективность хирургического лечения, по данным регистра ОГГО РТ, зависела от размеров опухоли, степени ее инвазивности и агрессивности. Так, частота достижения послеоперационной ремиссии среди пациентов с микроаденомами составила 43,2%, у больных с макроаденомами – 31,7%, при неинвазивных аденомах (KnoSp 0–1) – 37,2%, при KnoSp 3–4 – 15,7%, при аденомах с индексом пролиферации Ki-67 менее 3% – 45%. Полученные результаты согласуются с международными

данными о превалировании частоты хирургической ремиссии при микроаденомах относительно макроаденом и резком снижении ее вероятности при гигантских размерах и инвазивном характере роста аденом [10, 11, 13].

Медикаментозная терапия назначалась 50% (регистр ОГГО РФ), 59,6% (МР) и 50,3% (регистр ОГГО РТ) больных акромегалией. Эффективность применения АСС1 в качестве терапии первой линии оказалась сопоставимой во всех регистрах акромегалии, где биохимический контроль заболевания был достигнут у 28,95% (РФ), 27,9% (МР) и 27,3% (РТ) пациентов [1, 5]. В отношении эффективности терапии октреотидом первой линией данные регистров дублируют результаты, полученные в референс-центрах и проспективных исследованиях, которые указывают на возможность достижения биохимического контроля акромегалии у 40% и 20–30% больных соответственно [11].

По данным регистра ОГГО РТ, назначение АСС1 (октреотид) вторым этапом после ЭЭТА увеличивало частоту достижения биохимического контроля акромегалии до 60%, что согласуется с мнением ряда авторов о повышении результативности применения АСС1 после хирургического сокращения объема опухолевой ткани (англ. debulking surgery) [11, 12].

Полная или частичная резистентность к АСС1 (октреотиду) наблюдалась у 46,7% мужчин с возрастом дебюта акромегалии до 45 лет (57,1%) и с инвазивными макроаденомами (71%). Полученные результаты согласуются с утверждением о том, что молодой возраст, мужской пол, наличие инвазивной аденомы больших размеров могут быть отнесены к клинико-биохимическим предикторам резистентности к АСС1 [11, 14].

По данным регистра ОГГО РТ, частота назначения лучевого лечения составила 11,6% от общего количества больных акромегалией, что сопоставимо с общемировой (26,8%) и общероссийской (15,7%) практикой [1, 5]. Лучевое лечение не является методом первого выбора при акромегалии и назначается по строгим показаниям, в основном для контроля роста резистентных, инвазивных и агрессивных аденом [11].

## Заключение

Анализ регистра ОГГО РТ показал, что ЭЭТА представляет собой эффективный метод лечения акромегалии, который в 34% случаев позволяет добиться полной и стойкой ремиссии заболевания. Назначение медикаментозного лечения аналогами соматостатина после проведенного нейрохирургического лечения способствует достижению биохимического контроля в 60% случаев. Согласно



выполненному анализу, 40% больных акромегалией в РТ не имеют биохимического контроля заболевания. Вследствие терапевтической инертности 28,6% (32/112) больных с отсутствием послеоперационной ремиссии акромегалии не было назначено какого-либо медикаментозного лечения. Кроме того, в регионе ограничен перечень лекарственных препаратов, доступных для контроля акромегалии (100% назначаемой медикаментозной терапии составляет АСС1 (октреотид); в 1,8% случаев

применялась комбинация октреотида с каберголином).

Вышесказанное свидетельствует о необходимости пересмотра алгоритма лечения больных акромегалией с включением дополнительных терапевтических опций, таких как применение АСС 1-го поколения (ланреотид), антагонистов рецепторов гормона роста (пэгвисомант), доказавших высокую эффективность при акромегалии в реальной клинической практике. ©

## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

Г.Р. Вагапова – лектор, участник экспертных советов компаний Ipsen, Pfizer.

### Участие авторов

Г.Р. Вагапова – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание и редактирование

текста; Б.Ю. Пашаев – набор клинического материала, анализ результатов исследования, написание текста; Р.Р. Ашимова – статистическая обработка данных, анализ результатов исследования, написание текста; А.Р. Хафизов – статистическая обработка данных, анализ результатов исследования, написание текста; Ю.В. Мохова – анализ результатов исследования, написание текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

## Литература / References

- Белая ЖЕ, Голоунина ОО, Рожинская ЛЯ, Мельниченко ГА, Исаков МА, Луценко АС, Алексеева ТМ, Зенкова ТС, Пржицкая ЕГ, Панюшкина ГМ, Илюхина ОБ, Иванова ЕИ, Кришталь ЕА, Вачугова АА, Пигарова ЕА, Дзеранова ЛК, Марова ЕИ, Арапова СД, Мамедова ЕО, Гребенникова ТА, Анциферов МБ, Древал AV, Дедов ИИ. Эпидемиология, клинические проявления и эффективность различных методов лечения акромегалии по данным единого российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной системы. *Проблемы Эндокринологии*. 2020;66(1):93–103. doi: 10.14341/probl10333. [Belaya ZhE, Golounina OO, Rozhinskaya LYa, Melnichenko GA, Isakov MA, Lutsenko AS, Alekseeva TM, Zenkova TS, Przhivalkovskaya EG, Panyushkina GM, Ilukhina OB, Ivanova EI, Krishtal EA, Vachugova AA, Pigarova EA, Dzeranova LK, Marova EI, Arapova SD, Mamedova EO, Grebennikova TA, Antsiferov MB, Dreval AV, Dedov II. [Epidemiology, clinical manifestations and efficiency of different methods of treatment of acromegaly according to the United Russian Registry of Patients with Pituitary Tumors]. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):93–103. Russian. doi: 10.14341/probl10333.]
- Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017;20(1):4–9. doi: 10.1007/s11102-016-0754-x.
- Дедов ИИ, Молитвослова НН, Рожинская ЛЯ, Мельниченко ГА. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии. *Проблемы Эндокринологии*. 2013;59(6):4–18. doi: 10.14341/probl20135964-18. [Dedov II, Molitvoslovova NN, Rozhinskaya LYa, Mel'nichenko GA. [Russian Association of Endocrinologists National Practice Guidelines (clinical signs, diagnosis, differential diagnosis, treatment). *Acromegaly*]. *Problems of Endocrinology*. 2013;59(6):4–18. Russian. doi: 10.14341/probl20135964-18.]
- Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU, Gadelha MR, Giustina A, Katznelson L, Molitch ME, Samson SL, Strasburger CJ, van der Lely AJ, Melmed S. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*. 2021;24(1):1–13. doi: 10.1007/s11102-020-01091-7.
- Maione L, Chanson P. National acromegaly registries. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(2):101264. doi: 10.1016/j.beem.2019.02.001.
- Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Республике Татарстан. Численность населения муниципальных районов и городских округов Республики Татарстан на начало 2021 г. и в среднем за 2020 г. [Интернет]. 23.03.2021. Доступно на: <https://tatstat.gks.ru/naselenie>. [Territorial Federal State Statistics Service for Tatarstan. Population of municipal and urban districts of the Republic of Tatarstan at the beginning of 2021 and on average for 2020 [Internet]. 23.03.2021. Russian. Available from: <https://tatstat.gks.ru/naselenie>.]
- Астафьева ЛИ, Воронцов АВ, Воротникова СЮ, Григорьев АЮ, Дедов ИИ, Дзеранова ЛК, Кадашев БА, Липатенкова АК, Мельниченко ГА, Пигарова ЕА. Инцидентомы гипофиза: национальные клинические рекомендации. М., 2016. [Astafieva LI, Vorontsov AV, Vortnikova SYu, Grigoriev AYu, Dedov II, Dzeranova LK, Kadashev BA, Lipatenkova AK, Melnichenko GA, Pigarova EA. National Practice Guidelines. Pituitary incidentaloma. Moscow; 2016. Russian.]
- Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery*. 1993;33(4):610–617; discussion 617–618. doi: 10.1227/00006123-199310000-00008.
- Casanueva FF, Barkan AL, Buchfelder M, Klambanski A, Laws ER, Loeffler JS, Melmed S, Mortini P, Wass J, Giustina A; Pituitary Society, Expert Group on Pituitary Tumors. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement. *Pituitary*. 2017;20(5):489–498. doi: 10.1007/s11102-017-0838-2.
- Zahr R, Fleseriu M. Updates in Diagnosis and Treatment of Acromegaly. *Eur Endocrinol*. 2018;14(2):57–61. doi: 10.17925/EE.2018.14.2.57.
- Corica G, Ceraudo M, Campana C, Nista F, Cocchiara F, Boschetti M, Zona G, Criminelli D, Ferone D, Gatto F. Octreotide-Resistant Acromegaly: Challenges and Solutions. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:379–391. doi: 10.2147/TCRM.S183360.
- Wilson TJ, McKean EL, Barkan AL, Chandler WF, Sullivan SE. Repeat endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission and complications. *Pituitary*. 2013;16(4):459–464. doi: 10.1007/s11102-012-0457-x.



13. Giustina A, Barkhoudarian G, Beckers A, Ben-Shlomo A, Biermasz N, Biller B, Boguszewski C, Bolanowski M, Bollerslev J, Bonert V, Bronstein MD, Buchfelder M, Casanueva F, Chanson P, Clemmons D, Fliseriu M, Formenti AM, Freda P, Gadelha M, Geer E, Gurnell M, Heaney AP, Ho KKY, Ioachimescu AG, Lamberts S, Laws E, Losa M, Maffei P, Mamelak A, Mercado M, Molitch M, Mortini P, Pereira AM,

Petersenn S, Post K, Puig-Domingo M, Salvatore R, Samson SL, Shimon I, Strasburger C, Swearingen B, Trainer P, Vance ML, Wass J, Wierman ME, Yuen KCJ, Zatelli MC, Melmed S. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(4):667–678. doi: 10.1007/s11154-020-09588-z.

14. Иловайская ИА. Современный взгляд на лечение акромегалии аналогами соматостатина. *Медицинский Совет.* 2017;(3): 75–79. doi: 10.21518/2079-701X-2017-3-75-79. [Ilovaiskaya IA. Current views on the treatment of acromegaly with somatostatin analogues]. *Meditsinskiy sovet=Medical Council.* 2017;(3): 75–79. Russian. doi: 10.21518/2079-701X-2017-3-75-79.]

## The effectiveness of acromegaly treatment according to the Registry of patients with pituitary tumors in the Republic of Tatarstan

G.R. Vagapova<sup>1,2</sup> • B.Yu. Pashaev<sup>2,3</sup> • R.R. Ashimova<sup>1</sup> • A.R. Khafizov<sup>1</sup> • Iu.V. Mokhova<sup>1</sup>

**Background:** Acromegaly is a severe progressive neuroendocrine disease caused by chronic elevated concentrations of growth hormone and insulin-like growth factor 1 in individuals with completed physiological growth and leading to early disability and mortality. The Acromegaly Registry with its regular updates makes it possible to merge and systematize all the available information on the diseases, to assess the efficacy of treatment algorithms and to choose an optimal diagnostic and treatment strategy in a given territory.

**Aim:** To evaluate the efficacy of various treatments for acromegaly based on the analysis of the regional Registry of patients with pituitary tumors in the Republic of Tatarstan.

**Materials and methods:** The study was based on data from 217 patients with somatotropin producing pituitary adenomas entered in the Registry of patients with pituitary tumors in the Republic of Tatarstan as per January 2021. One hundred and eighty one (181 patients) with sufficient data to assess the remission rates and the disease course were included into the analysis.

**Results:** Endonasal endoscopic adenomectomy as a first-line treatment has been performed in 93% (169/181) of the patients, with 34% of the cases (57/169) being in the full postoperative remission. The efficacy of surgical treatment depended on the tumor size, invasion grade and aggressiveness. A 1<sup>st</sup> generation long-acting somatostatin analog

(octreotide) has been prescribed to 50% (91/181) of the patients (11 patients as first-line therapy and 80 patients after adenomectomy), with biochemical remission rate of 56% (51/91). Radiological treatment has been completed in 11,6% (21/181) of the patients. The complete remission rate after all treatment modalities (surgical, medical, and radiation therapy) was 60% (108/181).

**Conclusion:** The effectiveness of treatment for acromegaly in the Republic of Tatarstan is comparable to that in the all-Russian and international registries. Nevertheless, 40% of the patients with acromegaly in the region do not have their disease biochemically controlled indicating the need to optimize drug treatment.

**Key words:** acromegaly, remission rate, biochemical control, surgical treatment, medical therapy, somatostatin receptor ligands

**For citation:** Vagapova GR, Pashaev BYu, Ashimova RR, Khafizov AR, Mokhova IuV. The effectiveness of acromegaly treatment according to the Registry of patients with pituitary tumors in the Republic of Tatarstan. *Almanac of Clinical Medicine.* 2021;49(4):254–260. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-040.

Received 1 August 2021; revised 3 September 2021; accepted 7 September 2021; published online 15 September 2021

**Gulnar R. Vagapova** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Endocrinology; Endocrinologist<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8493-7893>  
✉ 12 Karbysheva ul., Kazan, 420101, Russian Federation. Tel.: +7 (917) 269 59 28. E-mail: g.r.vagapova@gmail.com

**Bakhtiyar Yu. Pashaev** – Neurosurgeon<sup>2</sup>; Assistant Professor, Chair of Neurology and Neurosurgery, Faculty of Advanced Training and Staff Retraining<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3702-7488>

**Regina R. Ashimova** – Resident Physician, Chair of Endocrinology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3342-9412>

**Artur R. Khafizov** – Resident Physician, Chair of Endocrinology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1448-4945>

**Iullia V. Mokhova** – Resident Physician, Chair of Endocrinology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1329-7953>

### Conflict of interests

G.R. Vagapova is a speaker and expert panel member for Ipsen and Pfizer.

### Authors' contributions

G.R. Vagapova, the study concept and design, data collection, management and analysis, text writing and editing; B.Yu. Pashaev, clinical data collection, analysis of the study results, text writing; R.R. Ashimova, statistical analysis, analysis of the study results, text writing; A.R. Khafizov, statistical analysis, analysis of the study results, text writing; Iu.V. Mokhova, analysis of the study results, text writing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 11 Mushtari ul., Kazan, 420012, Russian Federation

<sup>2</sup>Interregional Clinical Diagnostic Center; 12A Karbysheva ul., Kazan, 420101, Russian Federation

<sup>3</sup>Kazan State Medical University; 49 Butlerova ul., Kazan, 420012, Russian Federation