

Новые возможности лечения акромегалии и поражения опорно-двигательного аппарата при акромегалии: акцент на антагонисты соматотропного гормона

Н.В. Ворохобина, <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>, natvorokh@mail.ru

С.Н. Фогт, <https://orcid.org/0000-0001-8734-2449>, s_fogt@mail.ru

А.В. Кузнецова, <https://orcid.org/0000-0003-4990-5946>, all-kuznetsova@yandex.ru

К.А. Баландина, <https://orcid.org/0000-0002-1977-8299>, ksenya_sautina@mail.ru

Р.К. Галахова✉, <https://orcid.org/0000-0003-3599-3199>, rgalakhova@gmail.com

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Акромегалия является редким, но тяжелым полиорганным заболеванием, негативно влияющим на качество и продолжительность жизни пациентов. Этому способствует формирование патологического комплекса прогрессирующих гормональных, метаболических и системных нарушений, каждое из которых является независимым фактором риска ранней инвалидизации и преждевременной смерти. При акромегалии развивается поражение опорно-двигательного аппарата вследствие гиперпродукции соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста-1, увеличивается регенерация костной ткани с изменением кортикальных и трабекулярных структур костей. Активность остеокластов превышает активность остеобластов, что приводит к специфическим микроархитектурным изменениям губчатой кости и потере костной массы. Характерными нарушениями опорно-двигательного аппарата у пациентов с акромегалией являются гипертрофические артропатии периферического и осевого скелета, заболевания височно-нижнечелюстного сустава, синдром запястного канала, что снижает качество жизни пациентов даже после нормализации секреции гормонов. Вопрос выбора терапии у пациентов с акромегалией при остеоартропатии изучен недостаточно. Медикаментозная терапия акромегалии является важным этапом как для предоперационной подготовки пациентов, так и для последующего лечения. В случае частичной или полной резистентности к монотерапии аналогами соматостатина или их непереносимости в качестве рекомендуемой терапии целесообразно использование группы антагонистов рецепторов соматотропного гормона – пэгвисоманта. Препарат блокирует действие избытка гормона роста, приводит к снижению концентрации инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке крови, а также сывороточных белков, чувствительных к гормону роста, включая свободный инсулиноподобный фактор роста-1; модулирует пролиферацию, дифференцировку и минерализацию клеток остеобластов; обладает высокой селективностью в отношении рецепторов гормона роста и не взаимодействует с рецепторами других гормонов, включая пролактин. Данный вид терапии обладает высокой эффективностью, позволяет нивелировать неблагоприятное влияние аналогов соматостатина на углеводный обмен, стабилизировать рост опухоли гипофиза. Особенностью действия пэгвисоманта является возможность влияния на пролиферацию, дифференцировку и минерализацию клеток остеобластов, что снижает частоту переломов позвоночника у пациентов с акромегалией.

Ключевые слова: остеоартропатия, пэгвисомант, аналоги соматостатина, инсулиноподобный фактор роста-1

Для цитирования: Ворохобина НВ, Фогт СН, Кузнецова АВ, Баландина КА, Галахова РК. Новые возможности лечения акромегалии и поражения опорно-двигательного аппарата при акромегалии: акцент на антагонисты соматотропного гормона. *Медицинский совет*. 2025;19(6):117–123. <https://doi.org/10.21518/ms2025-178>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Addressing acromegaly and its musculoskeletal complications through new treatment strategies: Focus on growth hormone antagonists

Natalia V. Vorokhobina, <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>, natvorokh@mail.ru

Sergei N. Fogt, <https://orcid.org/0000-0001-8734-2449>, s_fogt@mail.ru

Alla V. Kuznetsova, <https://orcid.org/0000-0003-4990-5946>, all-kuznetsova@yandex.ru

Kseniya A. Balandina, <https://orcid.org/0000-0002-1977-8299>, ksenya_sautina@mail.ru

Ravilya K. Galakhova✉, <https://orcid.org/0000-0003-3599-3199>, rgalakhova@gmail.com

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Acromegaly is a rare but severe multi-organ disease that negatively affects the quality and duration of patients' lives. This is exacerbated by the formation of a pathological complex of progressive hormonal, metabolic, and systemic disorders, each of which is an independent risk factor for early disability and premature death. In acromegaly, damage to the musculoskeletal system occurs due to the hyperproduction of growth hormone and insulin-like growth factor-1, leading to increased regeneration of bone tissue with changes in the cortical and trabecular structures of the bones. The activity of osteoclasts exceeds that of osteoblasts, resulting in specific microarchitectural changes in trabecular bone and loss of bone mass. Characteristic musculoskeletal disorders in patients with acromegaly include hypertrophic arthropathies of the peripheral and axial skeleton, temporomandibular joint diseases, and carpal tunnel syndrome, which diminish the quality of life for patients even after normalization of hormone secretion. The issue of therapy selection for patients with acromegaly and osteoarthropathy has been insufficiently studied. Medical therapy for acromegaly is an important stage both for the preoperative preparation of patients and for subsequent treatment. In cases of partial or complete resistance to monotherapy with somatostatin analogs or their intolerance, the use of a growth hormone receptor antagonist, specifically pegvisomant, is advisable as a recommended therapy. This drug suppresses the action of excess growth hormone, reduces the concentration of insulin-like growth factor-1 in the serum, as well as serum proteins sensitive to growth hormone, including free insulin-like growth factor-1; it modulates the proliferation, differentiation, and mineralization of osteoblast cells; it exhibits high selectivity for growth hormone receptors and does not interact with the receptors of other hormones, including prolactin. This type of therapy is highly effective, neutralizes the adverse effects of somatostatin analogs on carbohydrate metabolism, and stabilizes tumor growth. A distinctive feature of pegvisomant's action is its ability to influence the proliferation, differentiation, and mineralization of osteoblast cells, which reduces the frequency of spinal fractures in patients with acromegaly.

Keywords: osteoarthropathy, pegvisomant, somatostatin analogues, insulin-like growth factor 1

For citation: Vorokhobina NV, Fogt SN, Kuznetsova AV, Balandina KA, Galakhova RK. Addressing acromegaly and its musculoskeletal complications through new treatment strategies: Focus on growth hormone antagonists. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(6):117–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-178>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Акромегалия – это медленно прогрессирующее нейро-эндокринное заболевание, характеризующееся автономной гиперпродукцией соматотропного гормона (СТГ) и, как следствие, повышением инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) у лиц с законченным физиологическим ростом. У пациентов с акромегалией развивается патологический диспропорциональный периостальный рост костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов; нарушение морфофункционального состояния сердечно-сосудистой, легочной системы, периферических эндокринных желез; процессов метаболизма. Отмечено повышение рисков развития некоторых форм рака: рака толстого кишечника, рака щитовидной железы [1–3]. Чаще всего имеет место поздняя диагностика заболевания: ретроспективные исследования показывают, что акромегалию можно выявлять на 4–10 лет раньше реальных сроков установления диагноза. Медленное развитие заболевания может быть одной из причин того, что акромегалия впервые диагностируется очень поздно, характеризуется быстрой инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни в среднем на 10 лет. Смертность среди больных акромегалией при отсутствии лечения в два раза превышает общепопуляционный уровень, хотя своевременная диагностика и адекватное лечение могут полностью изменить данную ситуацию.

Изменения со стороны опорно-двигательного аппарата являются клинически важным и часто необратимым осложнением акромегалии даже после нормализации секреции СТГ и ИФР-1 [4, 5]. Данные осложнения встречаются у 25–40% пациентов, что существенно снижает качество их жизни [6, 7]. Гиперпродукция СТГ и ИФР-1

увеличивает регенерацию костной ткани с изменением кортикальных и трабекулярных структур костей, что влияет на их качество и метаболизм [1, 2, 8]. Влияние СТГ и ИФР-1 на костную и хрящевую ткань приводит к формированию нарушений опорно-двигательного аппарата, которые сопровождаются выраженным болевым синдромом, усиливающимся при физической нагрузке. Наиболее характерными нарушениями опорно-двигательного аппарата у пациентов с акромегалией являются гипертрофические артропатии периферического и осевого скелета, заболевания височно-нижнечелюстного сустава, синдром запястного канала. Примерно у 50% пациентов с акромегалией развивается поражение позвоночника с выраженным кифозом грудного отдела, компенсаторным усилением поясничного лордоза [6, 7], возникающими вследствие увеличения тел позвонков, расширения межпозвонковых дисков, формирования остеофитов [4]. Эти изменения приводят к появлению болей, деформации и переломам тел позвонков. Одними из наиболее значимых клинических проявлений нарушения архитектоники и ремоделирования костей являются компрессионные переломы позвонков, которые в долгосрочной перспективе могут привести к хроническому болевому синдрому [9]. По результатам исследования G. Mazziotti et al. 2017 г., в которое было включено 248 пациентов с акромегалией, распространенность переломов позвонков составила 31,45% [10]. S. Bonadonna et al. в 2005 г. впервые оценили частоту встречаемости переломов позвонков у постменопаузальных пациенток с акромегалией, которая составила 52,8% [11]. Известно, что в общей популяции переломы позвонков ассоциированы не только со снижением качества жизни, но и с повышением смертности [12].

ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА ПРИ АКРОМЕГАЛИИ

В физиологических концентрациях СТГ и ИФР-1 поддерживают равновесие в балансе между образованием и резорбцией кости. Эти гормоны являются одними из наиболее значимых модуляторов метаболизма кости [1]. В условиях избыточной выработки СТГ и ИФР-1 происходит нарушение регенерации костной ткани: активность остеокластов превышает активность остеобластов, что приводит к специфическим микроархитектурным изменениям губчатой кости и потере костной массы [13, 14].

СТГ оказывает воздействие на костную ткань несколькими путями. Гормон роста может влиять на метаболизм кости, непосредственно стимулируя локальный синтез ИФР-1, что приводит к увеличению синтеза протеогликанов, глюкозаминогликанов, а также митотической активности клеток [1, 15]. Этот механизм реализуется под контролем эндогенного паратиреоидного гормона [16]. СТГ является анаболическим для кости гормоном, но его хронический избыток приводит к ускорению костного ремоделирования со снижением прочности кости [2, 13].

Непосредственный эффект СТГ на костную систему заключается в подавлении экспрессии фетального антигена-1, что увеличивает экспрессию костных морфогенетических белков, которые вместе с ключевым компонентом сигналинга Wnt стимулируют остеобластогенез [17]. СТГ стимулирует продукцию остеокальцина, его карбоксилирование и накопление в костном матриксе [1].

Большинство системных эффектов СТГ реализуется опосредованно через гиперпродукцию ИФР-1 в печени. Вероятно, именно этот механизм является определяющим в механизме повреждения костной ткани, тогда как локальный ИФР-1 может играть более важную роль для трабекулярной структуры кости [16]. ИФР-1 способен стимулировать остеобластогенез путем стабилизации бета-катенина, ключевого компонента сигналинга Wnt [16, 18]. Экспрессия лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) стимулируется ИФР-1, что уменьшает экспрессию остеопротегерина. Последний является рецептором-приманкой для лиганда рецептора активатора нуклеинового комплекса (RANKL) и угнетает остеокластогенез [19]. Кроме того, ИФР-1 стимулирует активность и экспрессию 1α -гидроксилазы, что увеличивает сывороточные уровни $1,25$ -дигидроксивитамина D, одновременно с этим СТГ увеличивает продукцию белка, связывающего витамин D [20, 21].

Имеются сведения о возможности влияния особенностей самого рецептора СТГ (рСТГ) на метаболизм костной ткани. Так, E.O. List et al. в 2020 г. наблюдали у мышей, нокаутных по рСТГ, нарушение формирования костей и снижение скорости аппозиции минералов [22]. Описаны мутации и полиморфизмы гена, кодирующего рСТГ, у людей с несиндромальным прогнатизмом нижней челюсти, различными типами скелетно-лицевого профиля, а также при низкорослости [23–26].

В клинических исследованиях показана потенциальная прогностическая ценность изучения изоформ рСТГ

в отношении возникновения переломов позвонков. Известно о наличии двух изоформ рСТГ: дикого типа или полноразмерной формы (fl-рСТГ) и мутированной/делезированной изоформы, которая характеризуется нарушением транскрипции экзона 3 (d3-рСТГ). Экзон 3 кодирует часть внеклеточного домена рСТГ [27], и его присутствие или отсутствие приводит к разному сродству к его лиганду – СТГ [28]. Данные по влиянию особенностей рСТГ на костную ткань в рамках клинических исследований противоречивы. В одном исследовании показано, что у пациентов с акромегалией, носителей изоформы d3-рСТГ, наблюдалась повышенная распространенность переломов позвоночника, по сравнению с носителями fl-рСТГ [29], независимо от контроля заболевания и лечения. В то же время в другой работе этой связи не наблюдалось [29]. Таким образом, нужны более обширные исследования по этому вопросу.

ЛЕЧЕНИЕ АКРОМЕГАЛИИ И ПОРАЖЕНИЯ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА ПРИ АКРОМЕГАЛИИ

Лечение остеоартропатии, связанной с акромегалией, остается сложной задачей, в особенности у пациентов с высокими уровнями СТГ и ИФР-1, длительной продолжительностью активного заболевания, при наличии ранее существовавших переломов позвоночника и гипогонадизма, недостаточности витамина D и сахарном диабете: все эти аспекты являются значимыми факторами риска поражения опорно-двигательного аппарата [30–33].

Всем пациентам с СТГ-продуцирующей аденомой гипофиза рекомендуется трансназальная транссфеноидальная аденомэктомия [34, 35]. На сегодняшний день известно, что даже у пациентов, находящихся в ремиссии после операции, нарушения костной ткани сохраняются. Более того, порядка 50% прооперированных пациентов с акромегалией не достигают ремиссии и нуждаются в дополнительной терапии. В этих случаях назначается медикаментозное лечение [15].

В настоящее время для терапии акромегалии доступны три класса лекарственных средств: аналоги соматостатина (АС) первого поколения (октреотид, ланреотид), АС второго поколения (пасиреотид), агонисты дофаминовых рецепторов 2-го типа (каберголин) и антагонисты рецептора СТГ (пэгвисомант). Агонисты дофамина не имеют зарегистрированных показаний для лечения акромегалии. Мультилигандные АС второго поколения для терапии акромегалии не зарегистрированы в Российской Федерации.

АС являются синтетическими производными природного гипоталамического нейропептида соматостатина, который в норме подавляет секрецию СТГ и некоторых других гормонов. В зависимости от периода полувыведения различают АС короткого и пролонгированного действия. АС взаимодействуют с трансмембранными рецепторами, сопряженными с G-белками, – соматостатиновыми рецепторами на соматотропинах. Активация соматостатиновых рецепторов приводит к снижению гормональной опухолевой секреции и пролиферации, стимуляции

апоптоза и угнетению синтеза различных белков, включая факторы ангиогенеза. Различают пять классических подтипов соматостатиновых рецепторов. АС первого поколения с наибольшей афинностью связываются с соматостатиновыми рецепторами 2-го типа, в то время как мультилигандные АС связываются с соматостатиновыми рецепторами 1, 2, 3 и 5-го типов.

В качестве первой линии медикаментозной терапии акромегалии рекомендуется применение АС пролонгированного действия первого поколения. Однако вероятность достижения целевых значений ИФР-1 и СТГ на фоне терапии составляет не более 55% [36].

Предикторами чувствительности к терапии являются ответ СТГ и ИФР-1 на тест с октреотидом, женский пол, пожилой возраст, гипоинтенсивный сигнал новообразования при Т2-взвешенном изображении по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), густогранулированный тип соматотропиномы, а также высокая экспрессия соматостатиновых рецепторов 2-го типа, отсутствие герминальной мутации в гене белка, взаимодействующего с арильным углеводородным рецептором (AIP), или высокая экспрессия белка AIP при иммуногистохимическом исследовании опухоли [37, 38].

Потенциальное прямое влияние этих препаратов на метаболизм костной ткани до конца не выяснено. В ряде исследований было показано, что лечение АС 2-го поколения снижает частоту переломов позвоночника при акромегалии за счет косвенного воздействия на костный метаболизм, опосредованного снижением или нормализацией циркулирующих уровней СТГ, ИФР-1 [39].

Основные трудности в выборе тактики лечения при акромегалии возникают при частичной или полной резистентности пациентов к терапии АС [40]. Кроме того, у ряда пациентов выявляется непереносимость этих препаратов. К побочным эффектам терапии относятся симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (чаще – диарея, реже – запоры, метеоризм), гепатобилиарной системы (расширение желчных протоков, образование взвеси в желчном пузыре), выпадение волос, брадикардия, нарушение углеводного обмена [41].

В этих случаях в качестве второй линии медикаментозной терапии акромегалии рекомендуется назначение пэгвисоманта. Пэгвисомант (ПЭГ) является пегилированным генетически модифицированным аналогом человеческого СТГ, который активно и селективно взаимодействует с одной из субъединиц димеризованного рецептора СТГ и блокирует стимуляцию второй субъединицы, препятствуя, таким образом, нормальному функционированию рецептора, передаче сигнала и биологическому действию СТГ в периферических тканях. Блокада действия СТГ под влиянием ПЭГ приводит к снижению концентраций свободного ИФР-1 в сыворотке крови, а также белка-3, связывающего ИФР [42]. ПЭГ обладает высокой селективностью в отношении рецепторов СТГ и не взаимодействует с рецепторами других гормонов. Этот препарат имеет дозировки 10, 15, 20 мг, выпускается в форме лиофилизата или лиофилизированного порошка, требует разведения и вводится подкожно 1 раз в сутки.

Применение ПЭГ рекомендуется больным акромегалией с агрессивным течением заболевания после аденомэктомии, лучевой терапии, при наличии резистентности к АС первого и второго поколения. Согласно клиническим наблюдениям, чувствительность к ПЭГ зависит от возраста диагноза, индекса массы тела, базального уровня ИФР-1. Как правило, стартовая доза и скорость титрации более высокие у молодых пациентов, у лиц с избыточной массой тела, а также у больных с нарушениями углеводного обмена. В ряде случаев (при отсутствии возможности проведения хирургического вмешательства или лучевого лечения) его применяют в качестве первичной медикаментозной терапии [43].

Необходимо отметить, что ПЭГ может применяться как в качестве монотерапии, так и в комбинации с АС. Комбинированная терапия целесообразна при частичной резистентности к АС, при большом объеме остаточной опухолевой ткани для предотвращения ее роста. Такой режим лечения обладает высокой эффективностью, позволяет нивелировать неблагоприятное влияние АС на углеводный обмен, стабилизировать рост опухоли, при этом требует меньших доз препаратов [44, 45]. Своевременное включение препарата в лечебную схему позволяет избежать повторного оперативного вмешательства, радиохирургического лечения или назначения избыточно высоких доз АС [46].

По данным 10-летнего международного обсервационного исследования ACROSTUDY с участием 2 221 пациента, контроль акромегалии на фоне монотерапии ПЭГ или в комбинации с АС по разным национальным когортам наблюдался в 61–72% случаев, составив в среднем 62%. Биохимическая ремиссия сопровождалась уменьшением коморбидности, улучшением показателей углеводного обмена, снижением кардиоваскулярных рисков, увеличением толерантности к физической нагрузке [47].

В России ПЭГ зарегистрирован под торговым названием «Сомаверт» для лечения пациентов с акромегалией, у которых отсутствовал адекватный ответ на хирургическое лечение, лучевую терапию и у которых высокодозное лечение АС не способствовало нормализации концентрации ИФР-1 или наблюдалась непереносимость данной группы лекарственных средств.

В кросс-секционных и проспективных исследованиях показано, что как при использовании ПЭГ, так и при применении АС достижение биохимического контроля приводило к уменьшению риска перелома позвонков [48, 49].

Недавние исследования показали, что ПЭГ может модулировать пролиферацию, дифференцировку и минерализацию клеток остеобластов посредством блокады действия избытка СТГ [50]. Так, в пилотном исследовании S. Chiloiro et al. 2024 г. была изучена потенциальная прогностическая роль изоформы рСТГ в развитии переломов позвоночника у пациентов с акромегалией, получавших ПЭГ и пасиреотид [51]. Все пациенты с переломами позвоночника были носителями изоформы fl-рСТГ. В ходе исследования выявлено, что пациентам с акромегалией, у которых был обнаружен d3-рСТГ, требуется более низкая доза пэгвисоманта и более короткая продолжительность лечения для нормализации уровня СТГ в течение

первого года лечения [52]. В этом исследовании пациенты с акромегалией, которые являлись носителями изоформы d3-рСТГ, показали лучший клинический ответ на терапию ПЭГ [53]. Хотя лежащие в основе молекулярные механизмы все еще окончательно не изучены, ранее предполагалось, что d3-рСТГ обладают повышенным сродством к ПЭГ и нативному СТГ, повышенной способностью к димеризации и, следовательно, усиленной внутриклеточной передаче сигнала [53]. Было выдвинуто предположение, что блокирование рецептора с такими улучшенными функциональными свойствами приведет к усилению ингибирующего действия ПЭГ. Кроме того, различия в способности усваивать ПЭГ также могут быть причиной этих результатов. Эти предполагаемые молекулярные механизмы могут объяснить более низкую частоту переломов позвоночника у пациентов с акромегалией, носителей изоформы d3-рСТГ, получавших ПЭГ, по сравнению с носителями изоформы fl-рСТГ. Эффект рСТГ, по-видимому, ослабевает по мере увеличения продолжительности лечения, возможно, из-за постепенного насыщения рСТГ [54].

С точки зрения влияния комбинированного режима на поражение костной ткани при акромегалии любопытны результаты клинического исследования Chiloire et al. 2024 г., включавшего пациентов с акромегалией. Одна группа пациентов получала пасиреотид LAR с ПЭГ, другая часть – ПЭГ в монотерапии, также были выделены группы пациентов, получавших ПЭГ с октреотидом, и монотерапию пасиреотидом LAR. У пациентов, получавших пасиреотид LAR в комбинации с ПЭГ, не произошло ни одного перелома позвонков, не выявлено снижения плотности костной ткани и отмечена тенденция к улучшению показателей костного метаболизма в отличие от остальных групп. Авторы высказали предположение, что рецепторный и пострецепторный путь могут играть роль в патогенезе нарушений костного обмена при акромегалии.

Определенную роль может играть и нормализация уровня ИФР-1, и прямое влияние ПЭГ на рСТГ, таким образом, достигается синергия двух препаратов [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение пациентов с акромегалией при поражении опорно-двигательного аппарата представляет собой трудную клиническую задачу. В последние годы получены новые сведения по этой проблеме. В данной статье приведены актуальные сведения по распространенности, патогенезу поражений опорно-двигательного аппарата при акромегалии, а также выбору медикаментозного лечения пациентов для устранения гиперсекреции СТГ и ИФР-1, т. к. данная мера является наиболее важной для больных с осложненным течением заболевания.

Выбор тактики для устранения гиперсекреции СТГ и ИФР-1 должен осуществляться в индивидуальном порядке с учетом предшествующей терапии и ответа на нее. Как АС, так и ПЭГ могут успешно использоваться у пациентов с акромегалией при поражениях опорно-двигательного аппарата. С точки зрения патогенеза нарушения костного метаболизма, а также по результатам приведенных в статье клинических данных, использование комбинированной терапии АС с ПЭГ может быть перспективным у больных с акромегалией при остеоартропатии, учитывая наличие у ПЭГ положительного влияния на кость, не связанного непосредственно с устранением гиперсекреции СТГ. Полученные в последние годы новые сведения по патогенезу нарушений опорно-двигательного аппарата, по роли особенностей рСТГ при лечении пациента способны привести к совершенствованию стандартов терапии акромегалии.



Поступила / Received 04.03.2025

Поступила после рецензирования / Revised 07.04.2025

Принята в печать / Accepted 10.04.2025

Список литературы / References

- Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr Rev.* 2008;5(5):535–559. <https://doi.org/10.1210/er.2007-0036>.
- Mazziotti G, Biagioli E, Maffezzoni F, Spinello M, Serra V, Maroldi R et al. Bone turnover, bone mineral density, and fracture risk in acromegaly: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):384–394. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2937>.
- Danilowicz K, Sosa S. Acromegaly and Cancer: An Update. *Arch Med Res.* 2023;54(8):102914. <https://doi.org/10.1186/s40842-020-00113-4>.
- Giustina A, Barkan A, Beckers A, Biermasz N, Biller BMK, Boguszewski C et al. A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):e937–e946. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz096>.
- Brue T, Rahabi H, Barry A, Barlier A, Bertherat J, Borson-Chazot F et al. Position statement on the diagnosis and management of acromegaly: The French National Diagnosis and Treatment Protocol (NDTP). *Ann Endocrinol.* 2023;84(6):697–710. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2023.08.003>.
- Giustina A. Acromegaly and vertebral fractures: facts and questions. *Trends Endocrinol Metab.* 2020;31(4):274–275. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.01.011>.
- Chiloire S, Giampietro A, Gagliardi I, Bondanelli M, Veleno M, Ambrosio MR et al. Impact of the diagnostic delay of acromegaly on bone health: data from a real life and long term follow-up experience. *Pituitary.* 2022;25(6):831–841. <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01266-4>.
- Князева ОВ, Молитвослова НН, Рожинская ЛЯ. Частота выявляемости новообразований щитовидной железы у пациентов с акромегалией. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2015;11(3):34–38. <https://doi.org/10.14341/ket2015334-38>.
- Knyazeva OV, Molitvoslovova NN, Rozhinskaya LYa. The prevalence of thyroid tumors in patients with acromegaly. *Clinical and Experimental Thyroidology.* 2015;11(3):34–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket2015334-38>.
- Claessen KMJA, Mazziotti G, Biermasz NR, Giustina A. Bone and Joint Disorders in Acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2016;103(1):86–95. <https://doi.org/10.1159/000375450>.
- Mazziotti G, Maffezzoni F, Frara S, Giustina A. Acromegalic osteopathy. *Pituitary.* 2017;20(1):63–69. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0758-6>.
- Bonadonna S, Mazziotti G, Nuzzo M, Bianchi A, Fusco A, De Marinis L et al. Increased prevalence of radiological spinal deformities in active acromegaly: A cross-sectional study in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2005;20(10):1837–1844. <https://doi.org/10.1359/JBMR.050603>.
- Skjodt MK, Abrahamsen B. New insights in the pathophysiology, epidemiology, and response to treatment of osteoporotic vertebral fractures. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(11):e1175–1185. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad256>.
- Killinger Z, Payer J, Lazurova I, Imrich R, Homerova Z, Kuzma M et al. Arthropathy in acromegaly. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010;36(4):713–720. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2010.09.004>.
- Цориев ТТ, Белая ЖЕ. Костно-суставные структурные нарушения при акромегалии. *Проблемы эндокринологии.* 2018;64(2):121–129. <https://doi.org/10.14341/probl9305>.
- Tsoriiev TT, Belaya ZhE. Bone and joint structural impairments in acromegaly. *Problemy Endokrinologii.* 2018;64(2):121–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl9305>.
- Mazziotti G, Frara S, Giustina A. Pituitary diseases and bone. *Endocr Rev.* 2018;39(4):440–488. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00005>.

16. Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;357(9):905–916. <https://doi.org/10.1056/NEJMra067395>.
17. Li H, Bartold PM, Zhang CZ, Clarkson RW, Young WG, Waters MJ. Growth hormone and insulin-like growth factor I induce bone morphogenetic proteins 2 and 4: a mediator role in bone and tooth formation? *Endocrinology*. 1998;139(9):3855–3862. <https://doi.org/10.1210/endo.139.9.6211>.
18. Playford MP, Bicknell D, Boddmer WF, Macaulay VM. Insulin-like growth factor 1 regulates the location, stability, and transcriptional activity of beta-catenin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(22):12103–12108. <https://doi.org/10.1073/pnas.210394297>.
19. Zhao HY, Liu JM, Ning G, Zhao YJ, Chen Y, Sun LH et al. Relationships between insulin-like growth factor-I (IGF-I) and OPG, RANKL, bone mineral density in healthy Chinese women. *Osteoporos Int*. 2008;19(2):221–226. <https://doi.org/10.1007/s00198-007-0440-y>.
20. Halhali A, Diaz L, Sanchez I, Garabedian M, Bourges H, Larrea F. Effects of IGF-I on 1,25-dihydroxyvitamin D (3) synthesis by human placenta in culture. *Mol Hum Reprod*. 1999;5(8):771–776. <https://doi.org/10.1093/molehr/5.8.771>.
21. Mazziotti G, Maffezzoni F, Giustina A. Vitamin D-binding protein: one more piece in the puzzle of acromegalic osteopathy? *Endocrine*. 2016;52(2):183–186. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0890-0>.
22. List EO, Berryman DE, Jensen EA, Kulkarni P, McKenna S, Kopchick JJ. New insights of growth hormone (GH) actions from tissue-specific GH receptor knockouts in mice. *Arch Endocrinol Metab*. 2020;63(6):557–567. <https://doi.org/10.20945/2359-399700000185>.
23. Park HJ, Ahn SJ, Jang J, Kim S, Park Y, Kim K. Genetic effect of single nucleotide polymorphisms in growth hormone receptor gene on the risk of non-syndromic mandibular prognathism in the Korean population. *Orthod Craniofac Res*. 2022;25(3):437–446. <https://doi.org/10.1111/ocr.12554>.
24. Marañón-Vásquez GA, Vieira AR, de Carvalho Ramos AG, Dantas B, Romano FL, Palma-Dibb RG et al. GHR and IGF2R genes may contribute to normal variations in craniofacial dimensions: insights from an admixed population. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2020;158(5):722–730. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2020.05.016>.
25. Tobón-Arroyave SI, Jiménez-Arbeláez GA, Alvarado-Gómez VA, Isaza-Guzmán DM, Flórez-Moreno GA, Pérez-Cano MI. Association analysis between rs6184 and rs6180 polymorphisms of growth hormone receptor gene regarding skeletal-facial profile in a Colombian population. *Eur J Orthod*. 2018;40(4):378–386. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjx070>.
26. Lin S, Li C, Li C, Zhang X. Growth hormone receptor mutations related to individual dwarfism. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1433. <https://doi.org/10.3390/ijms19051433>.
27. Pelsma ICM, Biermasz NR, Pereira AM, Van Furth WR, Appelman-Dijkstra NM, Kloppenburg M et al. Progression of vertebral fractures in long-term controlled acromegaly: A 9-year follow-up study. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(4):427–437. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0415>.
28. Maffezzoni F, Maddalo M, Frara S, Monica Mezzone M, Zorzi I, Baruffaldi F et al. High-resolution-cone beam tomography analysis of bone microarchitecture in patients with acromegaly and radiological vertebral fractures. *Endocrine*. 2016;54(2):532–542. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1078-3>.
29. Pontes J, Madeira M, Lima CHA, Ogino LL, de Paula Paranhos Neto F, de Mendonça LMC et al. Exon 3-deleted growth hormone receptor isoform is not related to worse bone mineral density or microarchitecture or to increased fracture risk in acromegaly. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(2):163–171. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01096-5>.
30. Chiloiro S, Giampietro A, Gagliardi I, Bondanelli M, Veleno M, Ambrosio MR et al. Impact of the diagnostic delay of acromegaly on bone health: data from a real life and long term follow-up experience. *Pituitary*. 2022;25(6):831–841. <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01266-4>.
31. Bima C, Chiloiro S, Mormando M, Piacentini S, Braccaccia E, Giampietro A et al. Understanding the effect of acromegaly on the human skeleton. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2016;11(3):263–270. <https://doi.org/10.1080/17446651.2016.1179108>.
32. Chiloiro S, Gagliardi I, Bianchi A, Giampietro A, Medici M, Allora A et al. Cholecalciferol use is associated with a decreased risk of incident morphometric vertebral fractures in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;109(1):e58–68. <https://doi.org/10.1210/clinem.2022.109.1>.
33. Chiloiro S, Mirra F, Federico D, Giampietro A, Visconti F, Rossi L et al. The role of growth hormone receptor isoforms and their effects in bone metabolism and skeletal fragility. *Protein Pept Lett*. 2020;27(12):1260–1267. <https://doi.org/10.2174/0929866527666200616151105>.
34. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch M E, Murad M H, Utz A et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):3933–3951. <https://doi.org/10.1210/clinem.2014.2700>.
35. Giustina A, Barkhoudarian G, Beckers A, Ben-Shlomo A, Biermasz N, Biller B et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(4):667–678. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09588-z>.
36. Ma L, Luo D, Yang T, Wu S, Li M, Chen C et al. Combined therapy of somatostatin analogues with pegvisomant for the treatment of acromegaly: a meta-analysis of prospective studies. *BMC Endocr Disord*. 2020;20(1):126. <https://doi.org/10.1186/s12902-020-0545-2>.
37. Marques-Pamies M, Gil J, Valassi E, Hernández M, Biagetti B, Giménez-Palop O et al. Revisiting the usefulness of the short acute octreotide test to predict treatment outcomes in acromegaly. *Front Endocrinol*. 2023;14:1269787. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1269787>.
38. Puig Domingo M. Treatment of acromegaly in the era of personalized and predictive medicine. *Clin Endocrinol*. 2015;83(1):3–14. <https://doi.org/10.1111/cen.12731>.
39. Lindsay R, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Flowers K. Risk of New Vertebral Fracture. *J Am Med Assoc*. 2001;285(3):7–10. <https://doi.org/10.1001/jama.285.3.320>.
40. Kasuki L, Vieira Neto L, Wildemberg LEA, Colli LM, Castro M, Takiya CM et al. AIP expression in sporadic somatotropinomas is a predictor of the response to octreotide LAR therapy independent of SSTR2 expression. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(3):25–29. <https://doi.org/10.1530/ERC-12-0020>.
41. Bevan JS, Newell-Price J, Wass JAH, Atkin SL, Bouloux PM, Chapman J et al. Home administration of lanreotide Autogel by patients with acromegaly, or their partners, is safe and effective. *Clin Endocrinol*. 2008;68(3):343–349. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03044.x>.
42. Дзеранова ЛК, Поваляева АА, Романова АА, Пржицкая ЕГ, Пигарова ЕА, Федорова НС. Пэгвисомант и современные подходы к медикаментозному лечению акромегалии (обзор литературы и описание клинического случая). *Ожирение и метаболизм*. 2020;16(4):73–79. <https://doi.org/10.14341/omet12207>.
43. Dzeranova LK, Povaliaeva AA, Romanova AA, Przhizhalkovskaya EG, Pigarova EA, Fedorova NS. Pegvisomant and current approaches to the medical treatment of acromegaly (literature review and case report). *Obesity and Metabolism*. 2019;16(4):73–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12207>.
44. Fleseriu M, Fuhrer-Sakel D, van der Lely AJ, De Marinis L, Brue T, van der Lans-Bussemaker J et al. More than a decade of real-world experience of pegvisomant for acromegaly: ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(4):525–538. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0239>.
45. Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S, Nuzzo M, Cimino V, Fusco A et al. Increased prevalence of radiological spinal deformities in adult patients with GH deficiency: influence of GH replacement therapy. *J Bone Miner Res*. 2006;21(4):520–528. <https://doi.org/10.1359/JBMR.050603>.
46. Feola T, Cozzolino A, Simonelli I, Sbardella E, Pozza C, Giannetta E et al. Pegvisomant Improves Glucose Metabolism in Acromegaly: A Meta-Analysis of Prospective Interventional Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2892–2902. <https://doi.org/10.1210/clinem.2018.02281>.
47. Lim DST, Fleseriu M. Personalized Medical Treatment of Patients With Acromegaly. *Rev Endocr Pract*. 2022;28(3):321–332. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.12.017>.
48. Leonart LP, Tonin FS, Ferreira VL, Fernandez-Llamos F, Pontarolo R. Effectiveness and safety of pegvisomant: a systematic review and meta-analysis of observational longitudinal studies. *Endocrine*. 2019;63(1):18–26. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1729-7>.
49. Chiloiro S, Mormando M, Bianchi A, Giampietro A, Milardi D, Bima C et al. Prevalence of morphometric vertebral fractures in “difficult” patients with acromegaly with different biochemical outcomes after multimodal treatment. *Endocrine*. 2018;59(2):449–453. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1391-5>.
50. Chiloiro S, Mazziotti G, Giampietro A, Bianchi A, Frara S, Mormando M et al. Effects of pegvisomant and somatostatin receptor ligands on incidence of vertebral fractures in patients with acromegaly. *Pituitary*. 2018;21(3):302–308. <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0873-7>.
51. Fleseriu M, Biller B, Freda P, Gadelha M, Giustina A, Katznelson L et al. Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*. 2021;24(1):1–13. <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01091-7>.
52. Chiloiro S, Costanza F, Giampietro A, Infante A, Mattogno PP, Angelini F et al. GH receptor polymorphisms guide second-line therapies to prevent acromegaly skeletal fragility: preliminary results of a pilot study. *Front Endocrinol*. 2024;15:1414101. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1414101>.
53. Bianchi A, Giustina A, Cimino V, Pola R, Angelini F, Pontecorvi A et al. Influence of growth hormone receptor d3 and full-length isoforms on biochemical treatment outcomes in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(6):2015–2022. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-133>.
54. Giustina A, Barkhoudarian G, Beckers A, Ben-Shlomo A, Biermasz N, Biller B et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(4):667–678. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09588-z>.
55. Padova G, Borzi G, Incurvaia L, Siciliano G, Migliorino V, Vetri M, Tita P. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in acromegalic patients. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2011;8(3):37–43. <https://doi.org/10.1007/s00198-022-06376-0>.
56. Fiebrich H-B, Van Den Berg G, Kema IP, Links TP, Kleibouker JH, Van Beek AP et al. Deficiencies in fat-soluble vitamins in long-term users of somatostatin analogue. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(11-12):1398–1404. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04479>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.В. Ворохобина

Концепция и дизайн исследования – Н.В. Ворохобина, С.Н. Фогт

Написание текста – С.Н. Фогт, А.В. Кузнецова, К.А. Баландина, Р.К. Галахова

Сбор и обработка материала – С.Н. Фогт, А.В. Кузнецова, К.А. Баландина, Р.К. Галахова

Обзор литературы – С.Н. Фогт, А.В. Кузнецова, К.А. Баландина, Р.К. Галахова

Анализ материала – С.Н. Фогт, А.В. Кузнецова, К.А. Баландина, Р.К. Галахова

Редактирование – Н.В. Ворохобина, С.Н. Фогт, А.В. Кузнецова

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.В. Ворохобина

Contribution of authors:

Concept of the article – Natalia V. Vorokhobina

Study concept and design – Natalia V. Vorokhobina, Sergei N. Fogt

Text development – Sergei N. Fogt, Alla V. Kuznetsova, Kseniya A. Balandina, Ravilya K. Galakhova

Collection and processing of material – Sergei N. Fogt, Alla V. Kuznetsova, Kseniya A. Balandina, Ravilya K. Galakhova

Literature review – Sergei N. Fogt, Alla V. Kuznetsova, Kseniya A. Balandina, Ravilya K. Galakhova

Material analysis – Sergei N. Fogt, Alla V. Kuznetsova, Kseniya A. Balandina, Ravilya K. Galakhova

Editing – Natalia V. Vorokhobina, Sergei N. Fogt, Alla V. Kuznetsova

Approval of the final version of the article – Natalia V. Vorokhobina

Информация об авторах:

Ворохобина Наталья Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; natvorokh@mail.ru

Фогт Сергей Николаевич, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; s_fogt@mail.ru

Кузнецова Алла Васильевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; all-kuznetsova@yandex.ru

Баландина Ксения Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ksenya_sautina@mail.ru

Галахова Равиля Камильевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; rgalakhova@gmail.com

Information about the authors:

Natalia V. Vorokhobina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology named after Academician V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; natvorokh@mail.ru

Sergei N. Fogt, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology named after Academician V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; s_fogt@mail.ru

Alla V. Kuznetsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology named after Academician V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; all-kuznetsova@yandex.ru

Kseniya A. Balandina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology named after Academician V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; ksenya_sautina@mail.ru

Ravilya K. Galakhova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology named after Academician V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; rgalakhova@gmail.com