

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Князева Ольга Викторовна

**Предикторы и частота развития новообразований щитовидной железы и
желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией**

14.01.02 – эндокринология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Молитвословова Н.Н.

Москва – 2016

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава I. Предикторы и частота развития новообразований щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией (обзор литературы).....	10
1.1. Морфо-функциональная характеристика соматотропной функции	10
1.1.1. Гормон роста (ГР).....	11
1.1.2. Инсулиноподобные ростовые факторы (ИРФ)	13
1.1.3. Рецепторы инсулиноподобных ростовых факторов (РИРФ)	14
1.1.4. Инсулиноподобные факторы роста-связывающие белки	14
1.2. Распространенность новообразований различных органов у пациентов с акромегалией	17
1.3. Возможные предикторы развития новообразований у пациентов с акромегалией	22
1.3.1. Роль СТГ и ИРФ-1 в развитии новообразований у пациентов с акромегалией	22
1.3.2. ИРИ как возможный предиктор развития новообразований толстой кишки	24
1.3.3. Роль неконъюгированных дезоксихолевых кислот и гуморальных факторов в туморогенезе при акромегалии.....	25
1.4.1. Роль ИРФ-1-связывающих белков.....	27
1.4.2. Влияние витамина Д и фолиевой кислоты на пролиферацию клеток у пациентов с акромегалией.....	28
1.5. Иммуногистохимические особенности удаленных опухолей у пациентов с акромегалией.....	29
1.6. Онкологические маркеры 19-9 и 72-4 как критерии ранней диагностики опухолей.....	31

Глава II. Материалы и методы исследования	34
2.1. Характеристика групп исследуемых пациентов	34
2.2. Клинические и лабораторные методы исследования	36
2.3. Инструментальные методы исследования	39
2.4. Методы морфологического исследования	40
2.5. Методы статистического анализа	42
Глава III. Результаты собственных исследований	43
3.1. Клиническая характеристика больных акромегалией	43
3.2. Частота выявляемости новообразований щитовидной железы	45
3.3. Выявляемость новообразований желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией	49
3.4. Предикторы развития новообразований щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта	51
3.4.1. Изучение возможных предикторов развития новообразований в щитовидной железе	51
3.4.2. Изучение возможных предикторов развития новообразований желудочно-кишечного тракта	60
3.5. Иммуногистохимические особенности новообразований щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией	75
Глава IV. Обсуждение результатов	80
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	95
ВЫВОДЫ	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	100
Список сокращений	101
Список литературы	102

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Акромегалия является относительно редким заболеванием, которое встречается с частотой 50-60 случаев на 1 миллион населения [84].

Данное заболевание возникает вследствие хронической гиперпродукции гормона роста аденомой гипофиза. Длительное и бесконтрольное течение акромегалии приводит к развитию множества осложнений, а именно сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета и его осложнений, заболеваний органов дыхания, злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы и некоторых других, приводящих к инвалидизации и сокращению продолжительности жизни. В таблице 1 представлены исследования по изучению причин смертности пациентов с акромегалией.

Таблица 1. Основные причины смертности больных с акромегалией.

Автор	Причина смерти (%)		
	Сердечно-сосудистые заболевания	Респираторные заболевания	Злокачественные опухоли
Wright A.D. et al.	38,5	18	18
Alexander L. et al.	60	15,5	15,5
Nabarro J.D. et al.	55	6	23
Bengtsson B.A.	52	-	24
Bates A.S. et al.	57	25	11
Etxabe J. et al.	30	-	50

Rajasoorya C. et al.	62,5	-	9
Swearingen B. et al.	42	8	33
Beauregard C. et al.	28	-	50
Arita K. et al.	45,5	18	18
Ayuk J. et al.	58	14	22
Holdaway I.M. et al.	61	3	24
Biermasz N.R. et al.	25	-	46

Как следует из представленных данных, средний процент смертности от основных осложнений среди больных акромегалией составляет 47,3%, 8,3% и 26,4% соответственно. [8, 10, 16, 19, 23, 43, 50, 75, 81, 95, 102]. Таким образом, злокачественные новообразования занимают второе место в структуре летальности при акромегалии. При этом имеются данные, свидетельствующие о том, что акромегалия не повышает риск развития рака, и процент его выявляемости сопоставим с показателями в общей популяции [60].

В тоже время, согласно данным ряда исследований, частота выявления полипов желудочно-кишечного тракта у больных акромегалией, напротив, значимо выше популяционного уровня. Кроме того, пациенты с хронической гиперсекрецией СТГ имеют более высокий риск малигнизации, подтверждаемый результатами биопсии ранее не удаленных полипов при повторных колоноскопических исследованиях [51, 62, 89, 112].

Патология щитовидной железы также превосходит показатели общей популяции в первую очередь по частоте развития различных форм зоба [44, 72, 88, 91, 111]. Однако в отношении риска развития рака щитовидной железы мнение исследователей не однозначно и требует дальнейшего изучения [36, 59, 80].

В литературе имеются скудные и противоречивые данные о возможных механизмах развития новообразований при акромегалии. До настоящего времени нет доказательств того, что повышенный уровень СТГ и ИРФ-I способствует туморогенезу при данном заболевании. Тем не менее, считается, что адекватное лечение акромегалии, приводящее к нормализации уровня ИРФ-I, может также препятствовать дальнейшему росту злокачественных новообразований у пациентов с акромегалией [79].

Многими исследователями поддерживается точка зрения, что стимулирующий эффект ИРФ-1 компенсируется сопутствующим повышением уровня ИРФ-1-связывающего белка-3, так как последний обладает антипролиферативным эффектом, доказанным в *in vitro* исследованиях [47, 64]. Уровни его в сыворотке крови негативно коррелируют с риском рака. В тоже время по данным проведенного исследования Carthy K. et al. *in vivo* повышенная продукция ИРФ-1-связывающего белка-3 мало влияет на апоптоз опухолевых клеток [68].

В одном из проведенных исследований в качестве достоверного предиктора риска возникновения колоректального рака указан уровень ИРИ. Авторы показали, что больные с уровнем ИРИ натошак более 20,6 мЕд/л к моменту постановки диагноза акромегалии, имели риск развития новообразований в 5,2 раза выше [33].

Таким образом, показатели смертности, обусловленные развитием опухолей у пациентов с акромегалией, отсутствие четких данных о частоте развития новообразований желудочно-кишечного тракта и щитовидной железы, включая рак, а также маркеров туморогенеза диктуют необходимость дальнейшего поиска достоверных биохимических предикторов, которые способствовали бы более ранней диагностике новообразований, снижению инвалидизации пациентов, а в ряде случаев могли бы ограничить частоту проведения эндоскопических исследований. Все вышесказанное обуславливает актуальность данной темы.

Цель работы

Изучить маркеры и частоту развития опухолей щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта у больных акромегалией.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту выявляемости новообразований щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта, в зависимости от активности заболевания, пола и возраста пациентов.
2. Определить прогностическую значимость ИРИ, ИРФ-1СБ-3, фолиевой кислоты, витамина Д, в развитии новообразований щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией.
3. Оценить прогностическую значимость онкомаркеров СА 19-9 и СА 72-4 в диагностике новообразований щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией.
4. Изучить гистологические особенности удаленных опухолей щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта.
5. Изучить иммуно-гистохимические особенности удаленных опухолей щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией с определением уровня экспрессии Ki-67, p 53 и TUNELL.

Научная новизна работы

- Впервые в России установлена частота выявляемости новообразований щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта у больных с акромегалией и её связь с полом и возрастом.
- Впервые в России проведено комплексное исследование, направленное на изучение предикторов развития новообразований у пациентов с акромегалией.

- Впервые в мире показана роль онкомаркера СА 19-9 как предиктора развития опухоли желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией

Практическая значимость

- На основании полученных результатов выявлены достоверные предикторы развития опухолей ЖКТ.
- Разработан алгоритм обследования пациентов с акромегалией с целью выявления новообразований ЖКТ
- Даны клинические рекомендации по обследованию щитовидной железы у больных акромегалией

Положения выносимы на защиту

- Акромегалия ассоциируется с повышенным риском развития новообразований щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта.
- Уровень ИРИ является ценным прогностическим маркером развития новообразований желудочно-кишечного тракта.
- Уровень ИРФ-1СБЗ является маркером развития злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией.
- Уровень СА 19-9 может быть использован в качестве маркера диагностики новообразований желудочно-кишечного тракта

Апробация работы и публикации

Официальная апробация работы состоялась 14 марта 2016 года на расширенном заседании межотделенческой научной конференции ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ.

Результаты работы были представлены на II Всероссийском конгрессе «Инновационные технологии в эндокринологии» с участием стран СНГ (Москва, 2014), на 16 Европейском конгрессе по нейроэндокринологии (Sofia, Bulgaria,

2014), на 16 Европейском конгрессе по эндокринологии (Wrocław, Poland), на 17 Европейском конгрессе по эндокринологии (Dublin, Ireland, 2015), на IV европейском нейроэндокринологическом симпозиуме (Marseille, France, 2015), на IV конференции Московской Ассоциации Эндокринологов совместно с кафедрой эндокринологии лечебного факультета Первого МГМУ им И.М. Сеченова "Актуальные вопросы клинической эндокринологии 2015" (Москва, 2015), на VII Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва 2016г).

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 4 в журналах, рецензируемых ВАК Министерства образования РФ, а также тезисы, опубликованные в сборниках европейских и российских конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, описание материалов и методов, собственные результаты, обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 115 источников (6 отечественных и 109 зарубежных). Работа иллюстрирована 28 таблицами и 15 рисунками.

Глава I. Предикторы и частота развития новообразований щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией

(обзор литературы)

1.1. Морфо-функциональная характеристика соматотропной функции

К непосредственным гормональным носителям соматотропной функции, прежде всего, следует отнести гормон роста (ГР, соматотропный гормон, соматотропин, СТГ) и инсулиноподобные ростовые факторы (ИРФ) – ИРФ-I и ИРФ- II, которые, вместе с соответствующим рецепторным аппаратом и комплексом связующих белков, составляют уникальную морфо-функциональную ось, принимающую непосредственное участие в интеграции разнонаправленных метаболических процессов, способствующих активизации функциональной и митотической клеточной деятельности, а также тканевой интеграции и регенерации [1].

Кроме того, немаловажную роль в становлении и функционировании соматотропной функции играют гипоталамические релизинг факторы (соматолиберин и соматостатин), оказывающие трофическое и модулирующее действие на секрецию ГР, что является ключевым элементом комплексной системы нейроэндокринной регуляции в развитии и функционировании организма. A.W. Heatherington и S.W. Ranson в 1940 году, первые представили доказательства контролирующего влияния ЦНС на секрецию ГР. Авторами было отмечено, что поражение вентральной части гипоталамуса способствовало задержке линейного роста оперированных животных. В последующем было выявлено, что аналогичные травмирующие воздействия на гипоталамус

приводили к уменьшению содержания ГР в гипофизе, а физическая или химическая стимуляция вентромедиальной части гипоталамуса, напротив, способствовала повышению уровня циркулирующего ГР [1,48].

Другим гипоталамическим фактором, оказывающим влияние на продукцию ГР, является гормон роста-ингибирующий гормон (соматостатин, (СС)), который был изолирован в 1973 г. В отличие от соматолиберина, соматостатин ингибирует секрецию гормона роста, блокируя, таким образом, реализацию соматотропной функции. Основная заслуга в выделении, идентификации и последующем синтезе этого тетрадекапептида принадлежит Guillemin D.R. и его сотрудникам. В процессе дальнейшего изучения было установлено, что СС не только ингибирует секрецию ГР, но и подавляет выработку тиреотропного гормона, а также обладает способностью блокировать эндо- и экзокринную секрецию поджелудочной железы [1,83].

Следует отметить, что если соматолиберин способен стимулировать как синтез, так и секрецию ГР, то соматостатин оказывает изолированное воздействие на секреторные процессы, не влияя на синтез ГР [1].

1.1.1. Гормон роста (ГР)

Гормон роста человека относится к семейству цитокиновых пептидов и состоит из 191 аминокислотного остатка с фенилаланином на обоих концах и двумя дисульфидными мостиками между цистеиновыми остатками в положениях 53-165 и 182-189 [1].

Наиболее представленной формой гипофизарного гормона роста, составляющей около 75% от общего числа гомологичных полимеров, является биологически активный мономер ГР, с молекулярной массой 22 кДа, состоящий из 191 аминокислотного остатка. В 10% от общего пула, гипофизарный ГР представлен альтернативной сплайсинговой формой - одноцепочечным полипептидом с М.м. 20 кДа, состоящим из 176 аминокислотных остатков (little-ГР). От нативного гормона little-ГР отличается отсутствием участка

полипептидной цепи, состоящего из 15 аминокислот в положении 32-46, что отражается в относительном снижении его ростовой и иммунологической активности. Также следует упомянуть о присутствии в крови человека такой изоформы гормона роста, как big-ГР, которая представляет собой димерную молекулу с молекулярной массой 44 кДа и практически лишенную ростовой активности. Остальные формы ГР (дезаминированные и N-ацетилированные молекулы, а также олигомерные пептиды) синтезируются в незначительных количествах [1,34].

Биологический эффект гормона роста реализуется через специфические рецепторы, которые достаточно широко представлены во всех органах и тканях организма. Они обнаружены в плазматической мембране клеток печени, кишечника, скелетных мышц, поджелудочной железы, сердца, почек, жировой ткани, гонад, желтого тела, хрящевой ткани, мозга, легких, лимфоцитов и т.д. [1].

Активация рецептора ГР происходит через аутофосфорилирование цитоплазматической тирозинкиназы JAK2, связанной с внутриклеточным доменом рецептора, которая, благодаря присутствию в своем составе 48 тирозиновых остатков, обладает возможностью синхронно взаимодействовать с множеством сигнальных молекул, включая латентные факторы транскрипции (STAT). Уже через 5-20 мин после введения ГР в клетках печени происходит максимальное повышение активности JAK2, а через 30 минут отмечается транскрипция гена ИРФ-I [1,22].

Кроме активации генной транскрипции, ГР также способен стимулировать фосфорилирование белка IRS-1 («субстрат инсулинового рецептора» -1), который является основным внутриклеточным посредником действия инсулина и ИРФ-I. В свою очередь, IRS-1, при участии киназы PI 3', активирует трансмембранный внутриклеточный транспорт глюкозы. Эти реакции, возможно, объясняют механизм транзиторного инсулиноподобного действия ГР, который отмечается в течение первых 2 ч после его введения [1, 94].

1.1.2. Инсулиноподобные ростовые факторы (ИРФ)

Инсулиноподобные ростовые факторы I и II представляют собой структурно близкие инсулину белки, посредством которых гормон роста реализует свои биологические эффекты на тканевом уровне. ИРФ-I и ИРФ-II содержат в своем составе 70 и 67 аминокислот и имеют молекулярную массу 7,6 и 7,5 кДа, соответственно. Последовательность аминокислотной цепи обоих соединений приблизительно на 50% гомологична таковой проинсулина. Примерно 75-85% от общего количества ИРФ-I продуцируется клетками печени. Остальная часть тканевой продукции приходится на клетки почек, сердца, гипофиза, мозга, желудочно-кишечного тракта, селезенки, надпочечников, кожи, мышц и хрящевой ткани [1,61]. В целом, уровень ИРФ-I объективно отражает степень секреторной активности соматотропного гормона и напрямую коррелирует с его содержанием в крови.

На клеточном уровне биологическое действие ИРФ-I проявляется «быстрыми» и «поздними» эффектами. «Быстрые» заключаются в активизации метаболических процессов, направленных на повышение внутриклеточной энергопродукции и ускорение синтеза гликогена, тогда как «поздние» характеризуются увеличением интенсивности процессов репликации и дифференцировки клеток [1,25].

Преимущество определения ИРФ-I перед ГР заключается не только в большей достоверности диагностики соматотропной функции и воспроизводимости ее измерений. Если по содержанию соматотропина в сыворотке крови можно судить исключительно об интенсивности его гипофизарной секреции, то на основании одновременно полученных данных об уровне ИРФ-I можно сделать дополнительное заключение и о степени чувствительности периферических тканей к гормону роста. Поэтому для биохимического подтверждения диагноза соматотропной гипер- или гипofункции желательно исследовать у пациента оба эти параметра [1]. Кроме

того, определение концентрации ИРФ-I является необходимым для оценки эффективности заместительной терапии ГР у больных с задержкой роста и для установления адекватности проведенного ранее оперативного или консервативного лечения больных акромегалией [1,82].

1.1.3. Рецепторы инсулиноподобных ростовых факторов (РИРФ)

Большинство биологических эффектов инсулиноподобных ростовых факторов на клеточном уровне реализуется через соответствующие рецепторы, которые относятся к суперсемейству с собственной тирозинкиназной активностью и активно экспрессируются в различных органах и тканях. Помимо рецепторов ИРФ-I и ИРФ-II, это семейство включает рецепторы инсулина, эпидермального, тромбоцитарного факторов роста, фактора роста фибробластов[1]. Связывание ИРФ-I со специфическим рецептором инициирует последовательную серию взаимосвязанных биохимических процессов, как:

- ✓ вхождение в клеточный цикл
- ✓ митогенез
- ✓ дифференцировка
- ✓ ингибирование апоптоза
- ✓ повышение инсулиноподобной активности
- ✓ стимуляция синтеза белков экстраклеточного матрикса
- ✓ стимуляция общего белкового синтеза

1.1.4. Инсулиноподобные факторы роста-связывающие белки

Следует отметить, что ГР стимулирует образование не только ИРФ, но и специфических ИРФ-связывающих белков (ИРФСБ), семейство которых к настоящему времени насчитывает 6 разновидностей белковых молекул (ИРФСБ

- 1-6), обладающих сходной структурой и имеющих молекулярную массу от 24 до 31 кДа. Их связывающая способность с ИРФ-ми составляет 10^9 - 10^{11} l/mol, что значительно превышает аффинность ИРФ-в к собственным рецепторам [1,53].

ИРФСБ принимают непосредственное участие в регуляции функциональной активности ИРФ, обеспечивая:

- ✓ защиту от ИРФ-вызванной гипогликемии,
- ✓ ограничение биодоступности свободной фракции ИРФ в тканях внутри- и внесосудистый транспорт,
- ✓ их внутрисосудистое резервирование,
- ✓ пролонгацию периода полувыведения,
- ✓ модулирующее взаимодействие ИРФ со специфическими рецепторами.

Выявлено, что ИРФ обладают большим сродством с ИРФСБ, чем с собственными рецепторами, что предупреждает возникновение спонтанной активизации внутриклеточных сигнальных путей. Повышение содержания в крови ИРФСБ сопровождается соответствующим уменьшением доли свободных фракций ИРФ, что проявляется ограничением их биологического действия, нарушением процессов органогенеза и задержкой роста [1,53,73].

При акромегалии нормальная регуляция соматотропной оси нарушается, и гиперпродукция СТГ аденомой гипофиза приводит к стойкому повышению ИРФ-1. Данное заболевание приводит к развитию ряда осложнений, которые снижают качество и продолжительность жизни. Наиболее ярким проявлением акромегалии является изменения внешности, кроме того, отмечаются нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы (карпальный синдром, нарушение зрения и т.д.). Развитие сердечно-сосудистой патологии занимает первое место в структуре летальности [2]. В настоящее время полученные данные позволяют считать СТГ и ИРФ-1 важнейшими модуляторами структуры и функции миокарда, а ИРФ-1 ключевым регулятором гипертрофии сердечной

мышцы. [2,70,105,106]. Кроме того, избыточная секреция СТГ приводит к метаболическим сдвигам, а именно к развитию нарушений углеводного, липидного и минерального обменов. Нарушение углеводного обмена встречается у 24-77% больных. Считается, что основным патогенетическим фактором, приводящим к нарушению толерантности к глюкозе при акромегалии, является инсулинорезистентность. В качестве возможных причин снижения чувствительности к инсулину изучается влияние гиперсекреции СТГ и ИРФ-1 на секрецию гормонов поджелудочной железы и жировой ткани (резистина, лептина и адипонектина). В свою очередь, инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия рассматриваются в качестве центральных компонентов метаболического сердечно-сосудистого синдрома. У всех пациентов с акромегалией обнаруживаются сдвиги в липидном обмене, с преобладанием атерогенных фракций. Изменения в минеральном обмене характеризуются нарушением фосфорно-кальциевого обмена. В частности возникает повышенная реабсорбция фосфора в канальцах почечных нефронов, что приводит к гиперфосфатемии приблизительно у 48% пациентов [2].

Возникновение новообразований является наиболее вероятным явлением в условиях стимуляции роста и пролиферации клеток, а также угнетения апоптоза, обусловленной гиперпродукцией СТГ и ИРФ-1 [2].

1.2. Распространенность новообразований различных органов у пациентов с акромегалией

Несмотря на проведенные эпидемиологические исследования, отсутствуют явные доказательства того, что акромегалия ассоциируется с повышенным риском развития неоплазий, в том числе рака, занимающего третье место среди причин смертности у пациентов с данным заболеванием [31].

До настоящего времени данные о распространенности онкологических заболеваний среди пациентов с акромегалией крайне скудны и противоречивы.

Так, ряд авторов не выявили повышенного риска возникновения злокачественных заболеваний у данной категории больных [11,17]. В то же время другие исследователи указывают на увеличение риска развития опухолевых заболеваний желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы, предстательной железы, головного мозга и легких у пациентов с акромегалией в 1,5-4 раза, по сравнению с общей популяцией [10]. Кроме того, проведенные эпидемиологические исследования у больных акромегалией демонстрируют повышенный риск смертности от рака: смертельные исходы в результате развития онкологических заболеваний отмечаются в 15% случаев [109].

Первое исследование, направленное на изучение риска развития рака у пациентов с акромегалией, было выполнено в 1956 году Mustacchi P. и Shimkin M.B. [74]. В исследование было включено 223 пациента с акромегалией, 128 мужчин и 95 женщин. У лиц мужского пола было выявлено 5 случаев рака, три из которых были карциномами легких, у женщин авторы выявили 8 случаев рака, среди них отмечался рак молочных желез и рак эндометрия. Полученные данные были сопоставлены с онкологической заболеваемостью мегаполисов Северной Америки: распространенность рака в исследуемой группе оказалась в 1,3 раза выше в сравнении с общей популяцией. Следует отметить, что случаев рака толстой кишки авторами выявлено не было. При этом большинство авторов в

последующих исследованиях указывают на то, что среди всех новообразований у больных акромегалией первое место по частоте встречаемости занимают полипы, а также рак толстой и прямой кишки.

Так, Brunner J.E. et al. выявили четырехкратное увеличение частоты встречаемости карциномы толстой кишки у больных с акромегалией и 29-кратное повышение у пациентов, имеющих положительный семейный анамнез в отношении карциномы толстой кишки [27].

Самое крупное ретроспективное исследование по определению уровня смертности и распространенности злокачественных заболеваний было выполнено Orme S.M. et al. в Англии на группе из 1362 больных с акромегалией [79]. Смертность от рака толстой кишки оказалась в 2,5 раза выше, чем в общей популяции. Однако не было выявлено повышения частоты встречаемости органспецифичных злокачественных опухолей и уровня общей смертности от рака. Ron E. et al. в результате наблюдения за более чем 1000 мужчинами в среднем в течение 8 лет от установления диагноза акромегалии, выявили увеличение заболеваемости раком пищевода, желудка и толстой кишки [90]. Jenkins P.J. и Besser M. выявили, что аденокарцинома толстой кишки встречается у 10 (6,5%) из 155 бессимптомных пациентов с акромегалией в возрасте старше 50 лет. Полагают, что возраст играет первостепенную роль в повышении риска развития новообразований, особенно у лиц мужского пола старше 50 лет, больных акромегалией [52].

Colao A. et al. сравнили распространенность рака и смертность от него у больных акромегалией и в общей популяции США. Общая распространенность рака составила 10,9% со значительным превышением частоты злокачественных новообразований толстой и прямой кишки, а также щитовидной железы [31]. Общая смертность от рака среди пациентов с акромегалией составила 16,3% со значительным преобладанием смертности от колоректального рака, рака щитовидной, молочной железы, мягких тканей и кожи по сравнению с общей

популяцией. Авторами также было установлено, что при акромегалии увеличивается длина толстой и сигмовидной кишки по сравнению с контролем.

При этом в исследовании Baldys-Waligórska A. et al. в 63% случаев был выявлен узловой зоб, а полипоз толстой кишки диагностирован только у 13% больных, в 4% случаев были диагностированы полипы эндометрия. Среди злокачественных новообразований рак щитовидной железы, рак эндометрия и рак шейки матки встречались наиболее часто (в 3% случаев каждый). Распространенность рака толстой кишки в исследуемой группе больных составила 2% [12].

Gullu B.E. et al. в своем исследовании, в котором приняло участие 105 пациентов с акромегалией (65 женщин и 40 мужчин) получили схожие данные. В качестве скрининга были проведены следующие исследования: колоноскопия, маммография, УЗИ щитовидной железы, УЗИ предстательной железы. Злокачественные образования были выявлены у 16 пациентов (15%). У данной когорты пациентов преобладал рак щитовидной железы. Последний был выявлен у 5 пациентов (4,7%). Кроме того, был диагностирован рак молочной железы у 3 больных (2,8%), рак толстой кишки у 2 больных (1,9%), рак легких у 2 (1,9%), у 1 пациентки (0,9%) - рак шейки матки, у 1 пациента был выявлен миелодиспластический синдром (0,9%), 1 случай (0,9%) холангиокарциномы и синдрома МЭН-1(0,9%). Чаще раковые заболевания выявлялись у пациентов мужского пола ($p = 0,046$), а высокий уровень гормона роста достоверно повышал риск развития рака ($p = 0,047$). Следует отметить, что по результатам данного исследования не было подтверждено наличие взаимосвязи между возрастом на момент постановки диагноза, длительностью заболевания, уровнем ИРФ-I и развитием злокачественных заболеваний у пациентов с акромегалией [46].

Таким образом, распространенность новообразований щитовидной железы в первую очередь узловой и смешанной формы зоба, по мнению некоторых ученых, является наиболее часто диагностируемой патологией у пациентов с

акромегалией. Однако в отношении развития рака щитовидной железы мнение исследователей не однозначно. [36,59,80].

По данным Tita P. et al. при ретроспективном исследовании встречаемость рака щитовидной железы составила 5,6%, что значительно больше по сравнению с общей популяцией (0,093%) [98].

В 2010 году Carvalho M.C. et al. было проведено исследование, в которое было включено 124 пациента с акромегалией (76 женщин и 48 мужчин) в возрасте от 18 до 77 лет (средний возраст – 44,8 лет). Контрольная группа состояла из 186 человек (114 женщин и 72 мужчины) в возрасте 19-81 года (средний возраст 43,3 года). По результатам проведенного исследования у 32 человек (26%) патологических изменений выявлено не было, у 29 человек (23%) диагностирован диффузный зоб, у 62 человек (50%) – выявлены узловые образования, у 9 (7,25%) выявлен папиллярный рак, подтвержденный гистологически - (3-е мужчин и 6 женщин). В контрольной группе узловые образования были выявлены у 59 человек, из них папиллярный рак - у 1 пациента (0,53%). Таким образом, риск развития папиллярного рака у пациентов с акромегалией в данном исследовании оказался в 14,47 раза выше ($p=0,003$) в сравнении с общей популяцией [38].

При этом Reverter J.L. et al. в своем исследовании, которое включало 120 пациентов с акромегалией, доказали более высокую распространенность узловой формы зоба у данного контингента. В том числе авторы определили процент выявленного рака щитовидной железы, который составил 2,4%, что было сопоставимо с частотой развития рака в общей популяции [87].

Известно, что пациенты с акромегалией также чаще страдают различными заболеваниями предстательной железы по сравнению с сопоставимыми по возрасту лицами из общей популяции. У больных с акромегалией часто выявляют гиперплазию предстательной железы и различные структурные изменения в ней, такие как узловые образования, кальцинаты и аденомы. Считается, что гиперплазия предстательной железы у пациентов с акромегалией молодого возраста со сниженным уровнем тестостерона вследствие центрального

гипогонадизма возникает под влиянием длительного избытка СТГ и ИРФ-I (гипогонадизм в данном случае рассматривают как дополнительный провоцирующий фактор у пациентов молодого возраста) [35].

По данным исследования, проведенного Роживановым Р.В. и соавт., из 23 пациентов в активной стадии акромегалии ($\text{СТГ} = 117.9 \pm 17.7 \text{ мЕ/л}$; $\text{ИРФ-I} = 920.1 \pm 60.8 \text{ нг/мл}$), в возрасте 29–70 лет (50.0 ± 2.8) у 11 человек была выявлена гиперплазия предстательной железы. В течение последующего двухлетнего мониторинга за данной группой больных не было зарегистрировано ни одного клинически, эхографически и цитологически доказанного случая развития рака предстательной железы. На основании полученных данных авторы делают заключение, что гиперплазия, но не рак, часто встречается при акромегалии, а также, что ось СТГ - ИРФ и возраст независимо ассоциированы с развитием данного процесса [5], что совпадает с результатами Webb S. et al. [109].

При этом в 2004 г. Zavos C. et al. выявили повышенную частоту развития рака яичка у пациентов с акромегалией [115]. До настоящего времени нет доказательств наличия прямой взаимосвязи между развитием карциномы предстательной железы и акромегалией. Однако учитывая результаты эпидемиологических исследований, показавших, что в общей популяции рак предстательной железы ассоциирован с нормально высоким уровнем ИРФ-I, необходимо осуществлять длительное наблюдение за пациентами с акромегалией [35]. С целью раннего выявления рака предстательной железы пациентам с акромегалией мужского пола старшей возрастной группы, особенно при наличии высокого уровня ИРФ-I, показано регулярное ультразвуковое исследование предстательной железы и определение уровня ПСА в сыворотке крови.

1.3. Возможные предикторы развития новообразований у пациентов с акромегалией

1.3.1. Роль СТГ и ИРФ-1 в развитии новообразований у пациентов с акромегалией

Причина развития новообразований при акромегалии до сих пор не известна. Уже несколько десятилетий идет обсуждение возможного влияния повышенных уровней СТГ и ИРФ-1, обладающих сильным ростовым и анаболическим эффектом на образование и прогрессирование опухолевого роста, однако однозначного мнения на этот счет нет. Доказательством участия выше перечисленных гормонов в развитии и прогрессировании рака являются результаты различных исследований, включая исследования на трансгенных и модифицированных мышинных моделях, а также на серии опухолевых клеток человека и животных [107, 114]. При этом оценка роли СТГ и ИРФ-I в развитии опухолевых заболеваний в общей популяции показала, что повышенный уровень ИРФ-I в сыворотке крови ассоциирован с незначительным увеличением риска развития ряда злокачественных заболеваний. Кроме того, изучение влияния терапии гормоном роста на канцерогенез не выявило увеличения числа случаев рака *de novo* у детей, получающих терапию гормоном роста, хотя следует отметить, что период наблюдения за детьми из данной группы в большинстве случаев пока нельзя считать достаточным [30].

В отличие от результатов Clayton P.E. et al. иммуногистохимическое исследование опухолевой ткани после проведенной тиреоидэктомии по поводу рака щитовидной железы у пациентов с акромегалией выявило значительно большую экспрессию ИРФ-I по сравнению с результатами иммуногистохимии опухолевой ткани у пациентов с папиллярным раком без акромегалии [30].

Полученные результаты могут указывать на то, что высокий уровень ИРФ-I в сыворотке крови может способствовать развитию рака щитовидной железы у пациентов с акромегалией [98].

До настоящего времени нет убедительных данных о развитии рака *de novo* при акромегалии и доказанного наличия связи между акромегалией и раковой болезнью. Тем не менее, было показано, что смертность в результате онкологических заболеваний среди пациентов с акромегалией ассоциирована с отсутствием достижения «безопасного» уровня СТГ. При наличии адекватного контроля над уровнем СТГ после проведенного лечения показатель общей смертности и смертности от онкологических заболеваний у пациентов с акромегалией не отличался от показателей в общей популяции [67,79].

В исследовании Dworakowska D. et al. при анализе результатов повторных колоноскопий у 254 больных акромегалией в течение периода наблюдения с 1992 по 2008 год также выявлена достоверная разница в уровнях ИРФ-1 у пациентов с вновь выявленными гиперпластическими полипами и нормальным кишечником: соответственно 303 ± 121 нг/мл и 212 ± 119 нг/мл, $p < 0,05$. Более того, выявление гиперпластического полипа при первом исследовании достоверно определяло развитие новых полипов при втором и третьем исследовании (OR 3,4; $p < 0,0001$ и 2,2; $p < 0,01$ соответственно). Первичное обнаружение полипа при второй колоноскопии значимо повышало риск выявления полипов при следующем обследовании (OR 2,9; $p < 0,005$) [41].

Кроме того, при изучении образцов эпителиальных клеток сигмовидных крипт больных акромегалией были выявлены признаки повышенной клеточной пролиферации, степень которой положительно коррелировала с уровнем ИРФ-1 [85]. Возможно, и наличие аутокринно/паракринного влияния, оказываемого местно продуцируемым в тканях ИРФ-I [98]. Учитывая полученные результаты, авторы [33, 41] рекомендуют всем пациентам с установленным диагнозом акромегалии и первично выявленными аденоматозными изменениями кишечника или высокими уровнями ИРФ-1 проведение колоноскопии 1 раз в 5 лет. Всем

остальным пациентам – не чаще 1 раза в 10 лет. При наличии противопоказаний к проведению колоноскопии рекомендуется заменить ее КТ-колонографией. Сопоставимая информативность данного метода исследования показана в работе Resmini E. et al.: 95% выявленных изменений были подтверждены последующей колоноскопией [86].

Длительное течение акромегалии при отсутствии адекватного контроля ассоциировано с высоким риском развития неоплазий, часто являющихся злокачественными. По данным ретроспективного исследования, проведенного Baldys-Waligórska A. et al., было установлено, что злокачественные новообразования с большей частотой встречались в группе пациентов, в течение длительного времени (более 5 лет) не получающих адекватного лечения [13].

Пронин А.В. в 2010 году при изучении особенностей репродуктивной системы пациенток с акромегалией (в основу работы положен анализ комплексного обследования 192 больных) пришел к выводу, что длительное состояние гиперактивности системы СТГ/ИФР-1 способствует развитию гипертрофических и гиперпластических процессов в органах и тканях-мишенях репродуктивной системы, что проявляется увеличением размеров наружных половых органов (71%), объема яичников (24%), гиперпластическими процессами эндометрия (11%), миомой матки (42%), фиброзно-кистозной мастопатией (58%) и раком молочной железы (3,2%) вследствие подавления апоптоза и возрастания пролиферативной активности клеток [4].

1.3.2. ИРИ как возможный предиктор развития новообразований

толстой кишки

В качестве одного из возможных предикторов развития новообразований при акромегалии некоторыми авторами рассматривается уровень ИРИ в сыворотке

крови пациентов. Молекула инсулина и ИРФ-1 на 50% имеют гомологичную структуру и высокое сродство к их тканевым рецепторам, таким образом, повышенный уровень ИРИ, вследствие инсулинорезистентности при акромегалии, может также способствовать повышенной пролиферации клеток. [61].

Colao A. et al. было проведено открытое проспективное обследование 189 больных акромегалией, подвергшихся панколоноскопии. На основании полученных результатов было установлено, что уровень ИРИ натощак является самым доказательным предиктором новообразований кишечника. Оптимальным, по мнению авторов, является уровень до 20,6 мЕд/л (чувствительность = 73,8% (61,5-84%)); специфичность=81,8% (72,5-87,9%). Больные с уровнем ИРИ натощак более 20,6 мЕд/л к моменту постановки диагноза акромегалии, имели риск развития новообразований в 5,2 раза выше, чем пациенты с уровнем ИРИ \leq 20,6 мЕд/л (95%CI 3,1-8,5) [33].

Kaczka A. et al. при изучении высокодифференцированных опухолей толстой кишки, также отметили повышение уровня ИРИ и С-пептида. В то время как у пациентов с гиперпластическими полипами и ворсинчатыми аденомами, зависимости между развитием новообразований, уровнем ИРИ и С-пептида выявлено не было [55].

1.3.3. Роль неконъюгированных дезоксихолевых кислот и гуморальных факторов в туморогенезе при акромегалии

Другим потенциальным механизмом туморогенеза, возможно, является изменение секреции желчных кислот. Неконъюгированные дезоксихолевые кислоты способны стимулировать трансформацию и пролиферацию колоректальных клеток *in vitro*, и было показано, что в общей популяции лица с высоким уровнем сывороточных и внутрикишечных неконъюгированных дезоксихолевых кислот имеют повышенный риск развития колоректального рака

[18]. У пациентов с акромегалией с диагностированным раком толстой кишки было отмечено резкое повышение уровня дезоксихолевых кислот, как в сыворотке, так и внутри кишки. Принимая во внимание, что у значимой части больных диагностируется долихоколон, площадь воздействия дезоксихолевых кислот увеличивается, тем самым, повышая риск развития колоректального рака [76, 104].

У больных акромегалией было также выявлено снижение количества В-лимфоцитов, повышение количества Е-лимфоцитов и уменьшение количества натуральных киллеров в слизистой кишечника, что коррелировало с активностью заболевания. Снижение количества хелпер-индуцированных лимфоцитов может означать нарушение выработки локальных иммуноглобулинов и нарушение иммунного контроля [31].

1. 4. Антипролиферативные факторы в системе туморогенеза при акромегалии

1.4.1. Роль ИРФ-1-связывающих белков

Некоторыми исследователями поддерживается точка зрения, что стимулирующий эффект ИРФ-1 при акромегалии компенсируется сопутствующим повышением уровня ИРФ-1-связывающего белка-3, так как последний обладает антипролиферативным эффектом, доказанным в *in vitro* исследованиях, а его уровень в сыворотке крови коррелирует с риском развития рака [47,64,69].

Carthy K. et al., сравнили уровень ИРФ-1-связывающего белка-3, в тканях опухоли молочной железы и здоровых образцах. В тканях опухоли была продемонстрирована повышенная экспрессия ИРФ-1-связывающего белка-3, однако его самостоятельное влияние на апоптоз опухолевых клеток слабо выражено. Тем не менее, уровень данного показателя может быть использован в качестве оценки степени риска развития рака [68].

Роль ИРФ-1-связывающего белка-3 и ИРФ-1-связывающего белка-2 была также изучена на доброкачественных и злокачественных новообразованиях толстого кишечника. Miraki-Moud F. et al. обследовали четыре группы пациентов: 1-я группа (контроль) - пациенты без образований кишечника и эндокринной патологии, 2-я группа - пациенты с акромегалией с доброкачественными новообразованиями кишечника, 3-я группа - пациенты с акромегалией и раком толстой кишки, и 4-я группа - пациенты с раком и без эндокринной патологии. Всем пациентам с новообразованиями во время проведения колоноскопии была выполнена биопсия, с последующим иммуногистохимическим исследованием. Было показано, что уровень исследуемых показателей в сыворотке положительно коррелировал с уровнем экспрессии рецепторов в биопсионных материалах к

исследуемым маркерам. Уровень ИРФ-1 связывающего белка-3 был значительно выше в группе 2 и 3, в то время как уровень ИРФ-1 связывающего белка-2 повышался только в группе 4 [71].

Таким образом, уровень ИРФ-1-связывающих белков может быть полезным в диагностике опухолей у пациентов с акромегалией.

1.4.2. Влияние витамина Д и фолиевой кислоты на пролиферацию

клеток у пациентов с акромегалией

Ogunkolade B.W. et al. в 2002 году выявили, что витамин D предотвращает развитие новообразований, способствует дифференциации и вызывает апоптоз клеток толстой кишки, а снижение уровня витамина в организме связано с повышенным риском развития колоректального рака. Проведенные исследования показали, что мРНК, кодирующая 25-гидроксивитамина D-1-альфа-гидроксилазу, преобразует 25-гидроксивитамин D в его активный метаболит, который может участвовать в развитии карциномы толстой кишки. В исследовании в режиме реального времени определялся абсолютный уровень D-1-альфа-гидроксилазы мРНК в слизистой оболочке толстой кишки у 44 пациентов без рака (контрольная группа), и у 27 пациентов с раком толстой кишки и установленным диагнозом акромегалии. В итоге проведенного исследования было установлено, что концентрация D-1-альфа-гидроксилазы мРНК в образцах опухолей толстой кишки была значительно ниже, чем в контрольной группе [78].

В то же время Lombardi M. et al. в исследовании на когорте из 146 пациентов (среди которых было выявлено 14 пациентов с аденомами толстой кишки и 32 пациента с гиперпластическими полипами) не выявили статистически значимой разницы в уровнях витамина Д между больными с образованиями и без них. Кроме того, у данных пациентов был исследован уровень фолиевой кислоты и ИРИ. Статистически значимых различий в уровнях ИРИ в группах выявлено не

было, однако высокие уровни фолиевой кислоты были ассоциированы с более низким риском развития предраковых поражений толстой кишки [63].

1.5. Иммуногистохимические особенности удаленных опухолей у пациентов с акромегалией

Известно, что активное деление клеток является неотъемлемым элементом в развитии новообразований различной природы, следовательно, активность клеточной пролиферации является очень важным прогностическим признаком у больных с новообразованиями, в том числе с раком.

Ki-67 широко используется для оценки степени клеточной пролиферации. В первую очередь - это обусловлено его специфичностью. Данный белок присутствует в ядре делящихся клеток во все активные фазы клеточного цикла. Особенностью этого маркера является его отсутствие в клетках в период покоя и во время репарации ДНК [39]. В последнее время активно изучается роль Ki-67 в качестве критерия злокачественности полипов кишечника. В частности, в исследовании Bettington M. et al. оценивался уровень экспрессии Ki-67 у пациентов с зубчатыми полипами, которые имеют более высокий риск малигнизации, в сравнении с гиперпластическими полипами [20]. Согласно результатам проведенных исследований, зубчатые полипы имели более высокую экспрессию Ki-67. [21, 26, 54].

Имеются единичные работы, направленные на изучение иммуногистохимических особенностей новообразований у пациентов с акромегалией. Одной из которых является публикация Dutta P. et al. с использованием маркеров пролиферации (Ki-67) и маркеров апоптоза (каспазы-3, TUNEL). В исследование были включены 32 пациента с акромегалией, 10 здоровых лиц (с синдром раздраженного кишечника) и 10 пациентов с аденокарциномой толстой кишки без акромегалии. Пациенты с акромегалией были разделены на две группы: в активной стадии заболевания (АСЗ) и в стадии ремиссии (СР). В ходе

колоноскопии было взято по два образца биопсии слизистой восходящей, поперечной ободочной кишки и ректосигмоидного отдела. Все выявленные полипы были подвергнуты гистопатологическому исследованию. Показатели Ki-67 значительно отличались у пациентов с акромегалией по сравнению с контрольной группой. Средний уровень экспрессии Ki-67 составлял $45,1 \pm 17,7\%$ у больных акромегалией в АСЗ и $45,6 \pm 23,1\%$ у пациентов в СР, по сравнению с $10 \pm 5\%$ в контрольной группе. Экспрессия Ki-67 в группе контроля наблюдалась только на уровне нижней трети крипты, в то время как у пациентов с акромегалией у 12/32 (37,5%) экспрессия достигала средней трети ($P = 0,000$) и у 15/32 (46,8%) на всем протяжении крипты ($P = 0,00$). Иммуноокрашивание для каспазы-3 было отрицательным у пациентов с акромегалией и здоровых людей, TUNELL был резко положительным у пациентов с аденокарциномой толстой кишки. Уровень ИРФ-1 положительно коррелировал с уровнем экспрессии Ki-67 на поверхности слизистой оболочки [40].

Также одной из гипотез является предположение о наличии при акромегалии ряда генетических и эпигенетических изменений, предрасполагающих к повышенному риску онкологических заболеваний [92]. Так, в организме человека «генетические поломки», в частности, раковые опухоли, блокируются различными системами защиты, в том числе и за счет апоптоза, который прерывает клеточный цикл. При акромегалии повышение уровня ИРФ-1 является пусковым механизмом, который может стимулировать патологическую пролиферацию опухолевых клеток и снижать уровень апоптоза, способствуя развитию опухолей [58].

1.6. Онкологические маркеры 19-9 и 72-4 как критерии ранней диагностики опухолей

В клинической практике высокоспециализированных онкологических учреждений применение маркеров СА 19-9 и СА 72-4 подтвердило их эффективность в диагностике рака желудка и толстой кишки. [6].

Раковый антиген СА 19-9 – это высокомолекулярный гликопротеин, который в норме вырабатывается клетками эпителия желудочно-кишечного тракта. Его уровень повышается практически у всех пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта. Продуцируемый опухолевыми клетками, СА 19-9 поступает в кровоток, что делает его надежным маркером опухолей. Данный показатель широко используется в скрининге онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также в качестве прогностического критерия эффективности проведенного лечения и отдаленных результатов как отечественными онкологами, так и за рубежом [96].

Кроме того, СА 19-9 может быть использован как маркер опухолей щитовидной железы: имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о его эффективности как в качестве скрининга, так и послеоперационного наблюдения [42,77].

Не менее прогностически значимым маркером новообразований желудочно-кишечного тракта является СА-72-4.

Раковый антиген СА 72-4 – это высокомолекулярный муциноподобный гликопротеин, который вырабатывается во многих тканях плода и в норме практически не обнаруживается у взрослого человека. Продукция СА 72-4 увеличивается практически у всех пациентов со злокачественными опухолями железистого генеза, особенно при раке желудка, а также колоректальном раке.

Исследования, в которых изучалась эффективность использования СА 72-4 у пациентов с колоректальным раком, демонстрируют повышение уровня онкомаркера в агрессивных опухолях с высоким риском рецидивов в послеоперационном периоде [9].

Использование одного онкомаркера в онкологической практике считается недостаточным. Так, по литературным данным, у 7-10 % людей нет гена, кодирующего антиген СА 19-9. Соответственно, у них генетически отсутствует возможность синтеза СА 19-9, поэтому даже при наличии злокачественной опухоли, уровень онкомаркера в сыворотке крови не определяется, в связи с чем рекомендуется одномоментное использование нескольких показателей для повышения эффективности скрининга раковых заболеваний.

Принимая во внимание характеристику СА 19-9 и СА 72-4, их использование в качестве прогностических критериев развития новообразований желудочно-кишечного тракта и щитовидной железы у пациентов с акромегалией может быть достаточно эффективным.

Однако СА 72-4 и СА 19-9 до настоящего времени не рассматривались в рамках скрининга опухолей у пациентов с акромегалией и впервые будут использованы в нашем исследовании.

Заключение

Таким образом, акромегалия ассоциируется с повышенным риском развития опухолей различных органов, таких как щитовидная, молочная железа, желудочно-кишечный тракт, предстательная железа, усугубляя течение заболевания в первую очередь за счет развития злокачественных новообразований.

Среди новообразований у пациентов с акромегалией, по мнению большинства авторов, преобладают полипы толстой кишки, а также рак толстой кишки. Кроме того, у пациентов с высокой частотой встречается патология щитовидной железы, в первую очередь за счет высокой распространенности различных форм зоба, а

также рака щитовидной железы, согласно данным некоторых работ. Исследования, направленные на изучения частоты развития новообразований щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта, проводятся уже достаточно давно, однако до настоящего времени не существует однозначного мнения о частоте и механизмах развития опухолей, что обуславливает актуальность этой темы на сегодняшний день. Отсутствие достоверных данных о роли гиперпродукции СТГ и ИРФ-1 затрудняет прогноз и профилактику туморогенеза, что в свою очередь усугубляет течение акромегалии, приводит к повышенной инвалидизации и снижению продолжительности жизни пациентов.

В России до настоящего времени не проводилось исследований, направленных на изучение возможных предикторов туморогенеза и частоты выявляемости новообразований щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией. Более глубокое понимание механизмов развития опухолей может значительно улучшить раннюю диагностику и как следствие повысить эффективность лечения осложнений акромегалии, связанных с развитием новообразований.

Глава II. Материалы и методы исследования

2.1. Характеристика групп исследуемых пациентов

В исследование был включен 131 пациент с акромегалией (мужчин – 41, женщин - 90), медиана возраста составила - 53 [43;59] года.

Все пациенты проходили стационарное обследование в отделении нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ (зав. – д.м.н., проф. Л.Я. Рожинская).

Согласно цели и задачам исследования в качестве контроля были включены лица со сходной патологией щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта без гиперсекреции СТГ, представленные следующими группами:

1. Группа контроля для оценки частоты развития новообразований щитовидной железы: 324 человека, среди них 228 женщин и 96 мужчин. Медиана возраста группы 50 [43;54] лет. Эти лица были направлены на первичную консультацию к эндокринологу в ООО «МилтаКлиник» г. Москва, в рамках диспансеризации. Все пациенты были без явных клинических признаков патологии щитовидной железы, проживали в регионе умеренного йододефицита.
2. Группа контроля для оценки уровней биохимических показателей, таких как ИРИ, фолиевой кислоты, ИРФ-1-СБ-3, 25-ОН-D, СА-19-9, СА-72-4 и иммуногистохимических особенностей новообразований щитовидной железы. Группа составила 20 человек, среди них 10 мужчин и 10 женщин. Медиана возраста 48 [45;53] лет. Данные пациенты были оперированы в отделение хирургии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ (Заведующий отделение проф. Кузнецов Н.С.) по поводу фолликулярного новообразования и папиллярного рака щитовидной железы.
3. Группа контроля для оценки иммуно-гистохимических (ИГХ) особенностей удаленных опухолей желудочно-кишечного тракта и определения роли

биохимических маркеров пролиферации и апоптоза (ИРИ, СА-72-4, СА 19-9, 25-ОН-D, фолиевой кислоты, ИРФ-1-СБ-3) на развитие выявленных новообразований: 30 пациентов, среди них женщин - 18, мужчин - 12, медиана возраста – 56 [51;60] лет. Все пациенты были оперированы на базе хирургических отделений Государственного научного центра колопроктологии (директор центра, профессор Шелыгин Ю. А.).

2.2. Клинические и лабораторные методы исследования

Клиническое обследование включало: осмотр пациента, сбор анамнестических данных.

Взятие образцов крови проводилось из кубитальной вены строго натошак. За весь период проведения работы использовавшееся оборудование, методики и производители реагентов не менялись.

Биохимическое исследование крови у больных с акромегалией, а также у пациентов групп контроля 2 и 3 проводилось на базе биохимической лаборатории ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (заведующий лабораторией - Ильин А.В).

Пациентам с акромегалией был исследован уровень СТГ и ИРФ-1 методом ИХЛА на автоматическом анализаторе Liaison (DiaSorin).

Референсные значения ИРФ-1 оценивались согласно принятой системе в соответствии с возрастным интервалом. (Таб. 2)

Таблица 2. Референсные значения ИРФ-1

Возраст	Значения (нг/мл)
20-25 лет	116-358
25-30 лет	117-329
30-35 лет	115-307
35-40 лет	109-284
40-45 лет	101-267
45-50 лет	94-252
50-55	87-328
55-60	81-225
60-65	75-212
65-70	69-200

70-75	64-188
75-80	59-177

Определение уровня СТГ проводилось на фоне орального глюкозо-толерантного теста. Активная фаза заболевания подтверждалась отсутствием подавления СТГ менее 1нг/мл в ходе проводимой пробы и превышением верхней границы референсных значений ИРФ-1 в соответствии с возрастным интервалом, а также уровнем базального СТГ более 2,5 нг/мл.

Определение уровня фолиевой кислоты, ИРФ-1-СБЗ, витамина D, СА-19-9, СА-72-4 проводилось всем пациентам с акромегалией, а также пациентам группы контроля 2 и 3 методом ИФА на диагностических наборах Folat (Monobind) (референсный критерий более 3нг/мл), СА19-9 (DRG) (референсные значения мужчины менее 20,8Ед/мл, женщины – менее 13,4Ед/мл), СА 72-4 (DRG) (референсные значения менее 2,68Ед/мл), IGF-ВРЗ (Mediagnost), референсные интервалы оценивались согласно принятой системе перцентилей. (Blum et al. 1990) (таб. 3).

Таблица 3. Значения ИРФ-1-СБ-3 согласно принятой системе перцентилей в зависимости от возраста (Blum et al. 1990).

возраст	Перцентили													
	0,1	1	5	10	20	30	40	50	60	70	80	90	95	99
17-20	1,58	1,9	2,24	2,45	2,72	2,94	3,13	3,33	3,54	3,78	4,07	4,53	4,95	5,83
20-30	1,55	1,86	2,2	2,41	2,68	2,9	3,09	3,29	3,5	3,74	4,04	4,5	4,92	5,8
30-40	1,44	1,75	2,08	2,29	2,56	2,78	2,98	3,18	3,39	3,64	3,95	4,42	4,86	5,78
40-50	1,38	1,68	2,01	2,21	2,48	2,69	2,88	3,08	3,29	3,53	3,83	4,29	4,72	5,63
50-60	1,34	1,64	1,96	2,16	2,42	2,63	2,83	3,02	3,23	3,46	3,76	4,22	4,65	5,55
60-70	1,28	1,58	1,9	2,1	2,37	2,58	2,78	2,98	3,19	3,44	3,75	4,23	4,67	5,62
70-80	1,2	1,5	1,81	2,0	2,27	2,47	2,67	2,87	3,08	3,32	3,62	4,09	4,52	5,44

*значения представлены в мг/л.

ИРИ методом ИХЛА на анализаторе Cobas 6000 (Roch) референсные значения 2,3-26,4 мкЕ/мл.

25-ОН-D методом ИХЛА на анализаторе Liaison (DiaSorin) (нормальные значения ≥ 30 нг/мл, недостаточность витамина D – 21-29 нг/мл, дефицит - ≤ 20 нг/мл).

В группе пациентов с акромегалией и группе контроля 1 были исследованы уровни ТТГ и св. Т4.

Определение уровня ТТГ и св. Т4 у пациентов с акромегалией проводилось на базе биохимической лаборатории ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (заведующий лабораторией - Ильин А.В), методом ИХЛА на автоматическом анализаторе Abbott (Architect 2000), референсные интервалы ТТГ – 0,25-3,5 мМЕ/л, свТ4 – 9-20 пмоль/мл.

Определение уровня ТТГ и св. Т4 у пациентов контрольной группы 1 проводилось на базе независимой лаборатории KDL-тест, Москва (ХИАМ - хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах), референсные критерии для ТТГ 0,35-4,9 мкМЕ/мл, для св. Т4 – 9 – 19,05 пмоль/л.

2.3. Инструментальные методы исследования

1. С целью диагностики патологических изменений в щитовидной железе пациентам было выполнено УЗИ.

В группе пациентов с акромегалией УЗИ щитовидной железы выполнялось на базе ФГБУ «Эндокринологический научный центр», отделения ультразвуковой диагностики (заведующая отделением к.м.н Солдатова Т.В.) (VolusonE8 ExpertGE, AlokeDROSoundSSD-5500SV).

- Контрольной группе 1 УЗИ щитовидной железы проводилось на базе ООО «МилтаКлиник» (AlokeDROSoundSSD-5500SV).

При наличии показаний пациентам в обеих группах выполнялась тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) с последующим проведением рутинного цитологического исследования. Группе пациентов с акромегалией (у 100 пациентов) ТАБ проводилась в условиях ФГБУ ЭНЦ, анализ полученного материала - на базе отделения фундаментальной патоморфологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ (зав.отдел проф. Абросимов А.Ю.), части больным (25 пациентов) акромегалией ТАБ проводилась по месту жительства. Группе контроля 1 ТАБ осуществлялась по месту жительства.

2. С целью выявления новообразований ЖКТ пациентам с акромегалией были выполнены эзофагогастродуоденоскопия (OlympusEvisexeraGIFITQ 160) и колоноскопия (OlympusEvisexeraPCF 160 AI), на базе ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (Лейтес Ю.Г.). При обнаружении новообразований желудка или кишечника проводилась биопсия с последующим гистологическим исследованием на базе отделения фундаментальной патоморфологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ (зав. проф. Абросимов А.Ю.).

2.4. Методы морфологического исследования

Морфологическое исследование и изготовление парафиновых блоков у пациентов с акромегалией и группы контроля 2 проводилось на базе отделения фундаментальной патоморфологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ (зав. проф. Абросимов А.Ю.)

В группе контроля 3 морфологическое исследование и изготовление парафиновых блоков проводилось на базе патоморфологического отделения Государственного научного центра колопроктологии (зав. отд., к.м.н. Майновская О.А.), дальнейшее исследование материала (иммуногистохимический анализ) проводилось на базе отделения фундаментальной патоморфологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ (зав.отд., проф. Абросимов А.Ю.)

Операционный и биопсийный материалы фиксировали в 10% растворе формалина, затем заливали в парафин по обычной методике.

Серийные срезы толщиной 3-5 мкм депарафинировали по стандартной схеме и окрашивали гематоксилином и эозином.

Морфологическая верификация диагноза производилась в соответствии с системой классификации новообразований ЖКТ (ВОЗ, 2010) и ЦЖ (ВОЗ, 2004)

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование выполнено на иммуноштейнере Leica BOND-MAX (Leica, Германия). Характеристика использованных антител приведена в таблице 4. Использовались антитела к белку p53 (транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл) и Ki-67 – маркеру пролиферации.

Таблица 4. Характеристика антител

Антитело	Характеристика антител	Фирма производитель	Разведение	Специфическое окрашивание
	Кроличьё/	Cell Marque	1:25	ядерное

p53	моноклональное (клон SP5)			
Ki-67	Мышиное/ моноклональное (клон MIB-1)	Dako	1:100	ядерное
Tunel	Набор реагентов proTUNEL assay for apoptotic DNA fragmentation	GenTex		ядерное

Набор реагентов proTUNEL состоял из DNA Labeling Solution (TdT Reaction Buffer, TdT Enzyme, Br-dUTP) И Antibody Solution (Anti-BrdU-FITC Antibody, Rinse Buffer). Исследование было произведено согласно методике указанной производителем. Затем образцы оценивали с помощью флуоресцентного микроскопа. Клетки в состоянии апоптоза обладали интенсивным ядерным зеленым свечением. Остальные клетки демонстрировали красное ядерное свечение.

Оценка экспрессии маркеров Ki-67 и p53

Индекс метки пролиферации Ki-67 рассчитывался по формуле: число окрашенных ядер/2000 клеток опухоли $\times 100\%$, в месте наибольшей экспрессии маркера.

Оценка экспрессии p53 производилась путем подсчета количества меченных ядер на 1000 клеток и выражалась в процентах.

2.5. Методы статистического анализа

Анализ полученных результатов проводился с помощью программного обеспечения для ПК: StatSoft STATISTICA 10.0, SPSS и Microsoft Excel. Качественные признаки описывались в виде долей и абсолютных значений, расчет проводился с использованием отношения шансов и отношения рисков, Хи-квадрата. Для непараметрических количественных признаков рассчитана медиана 25-й и 75-й перцентили (Me [25%; 75%]). Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам использовался U-критерия Манна-Уитни. Для анализа связи двух признаков использовался анализ ранговой корреляции по Спирмену. Для всех критериев и тестов критический уровень значимости (если не оговорено другое) принимался равным 5%, т.е. нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Рос-анализ применялся для получения численного значения клинической значимости изучаемых предикторов, используя показатель AUC (area under curve) с последующим проведением бинарной логистической регрессии для определения численной точности, специфичности и чувствительности модели.

Полученные результаты бинарной логистической регрессии были использованы для построения уравнения вероятности наступления события, где событием является заболевания щитовидной железы или ЖКТ.

$$P = \frac{1}{1+e^{-z}}, \text{ где } z = b * x + a$$

x – значение предиктора, b – коэффициент, рассчитанный при помощи бинарной логистической регрессии, a – константа, рассчитанная при помощи бинарной логистической регрессии.

Глава III. Результаты собственных исследований

3.1. Клиническая характеристика больных акромегалией

В исследование был включен 131 пациент с акромегалией, проходивший обследование в отделение нейроэндокринологии и остеопатии ФГБУ ЭНЦ. Подробная характеристика больных представлена в таб. 5.

Таблица 5. Клиническая характеристика больных с акромегалией.

Показатели	Значения
Пол, женщины/мужчины, %	90/41 (68,7%/31,3%)
Возраст пациентов (лет): Медиана (Q25-75) Минимум максимум	53 [43;59] 23 78
Длительность заболевания (лет) Медиана(Q25-75) Минимум максимум	7 [4;12] 1 45
Уровень базального СТГ (нг/мл) Медиана Минимум максимум	14,3 [1,7;14,5] 0,1 80
Уровень ИРФ-1(нг/мл) Медиана Минимум максимум	614,6 [361;858] 98,3 1595

Большую часть пациентов включенных в исследования составили лица женского пола 90 человек (68,7%), мужчин было 41 (31,3%). Медиана возраста группы составила 53 [43;59] года. Медиана продолжительности заболевания на момент включения пациентов исследования составила 7 [4;12] лет. Медиана ИМТ – 30,2 [27,5;34,6] кг/м².

На момент поступления в отделение нейроэндокринологии и остеопатии:

- У 31 пациента (23,7%) был впервые установлен диагноз акромегалия
- 9 человек (6,9%) получали монотерапию препаратами агонистов дофамина в качестве первичного метода лечения
- 36 (27,5%) пациентов находились на терапии аналогами соматостатина длительного действия
- 12 человек (9,1%) получали комбинацию аналогов соматостатина длительного действия и агонистов дофамина
- 8 пациентов (6,9%) - после перенесенной трансфеноидальной аденомэктомии
- 25 человек (19,1%) - после трансфеноидальной аденомэктомии и на аналогах соматостатина длительного действия
- 9 пациентов (6,9%) - после трансфеноидальной аденомэктомии на аналогах соматостатина длительного действия и/или агонистах дофаминовых рецепторов
- 1 человек (0,7%) - после лучевой терапии

У 86,3 % (113) пациентов была диагностирована активная стадия акромегалии (уровень ИРФ-1 выше верхнего референса в соответствии с возрастом пациентов, отсутствовало подавление СТГ в ходе ОГТТ менее 1 нг/мл). У 42 пациентов (32%) отмечалось нарушение углевого обмена. Подавляющее большинство пациентов получали терапию бигуанидами, лиц на инсулинотерапии в исследовании не было. Больным, получавшим препараты сульфонилмочевины, исследование ИРИ проводилось на фоне отмены терапии за 48 часов до забора крови. В данный

промежуток времени пациенты получали препараты метформина и соблюдали диету с ограничением легкоусвояемых углеводов.

По дизайну исследования больным было выполнено исследование щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта с целью выявления новообразований вышеуказанных органов и систем.

3.2. Частота выявляемости новообразований щитовидной железы

Ультразвуковое исследование щитовидной железы было выполнено 125 пациентам с акромегалией, (85 женщинам и 40 мужчинам). Медиана возраста группы составила 53 [43;59] года. Активная стадия заболевания у данных пациентов была диагностирована в 84,6% случаев.

Всем больным была исследована функция щитовидной железы (см таб 6)

Таблица 6. Функция щитовидной железы у пациентов с акромегалией.

Показатели	Значения
Эутиреоз	103 человек (82,3%)
Субклинический тиреотоксикоз	15 человек (12%)
Манифестный тиреотоксикоз	5 человек (4%)
Субклинический гипотиреоз	1 человек (0,8%)
Вторичный гипотиреоз	1 человек (0,8%)

Группа контроля для исследуемой группы пациентов с акромегалией составила 324 человека, среди них 228 женщин и 96 мужчин. Медиана возраста группы составила 50 [43;54] лет. У всех пациентов была так же исследована функция щитовидной железы (таб. 7).

Таблица 7. Функция щитовидной железы у пациентов группы контроля.

Показатели	Значения
Эутиреоз	308 человек (95%)
Субклинический тиреотоксикоз	4 человека (1,2%)
Манифестный тиреотоксикоз	2 человека (0,6%)
Субклинический гипотиреоз	4 человека (1,2%)
Манифестный гипотиреоз	6 человека (1,85%)

Обе группы были сопоставимы как по полу ($p=0,35$), так и по возрасту ($p=0,86$).

По результатам ультразвукового исследования в группе пациентов с акромегалией патология щитовидной железы в целом была выявлена у 88,8%, в то время как в группе контроля процент пациентов с патологией железы составил 29,02% (рис 1).

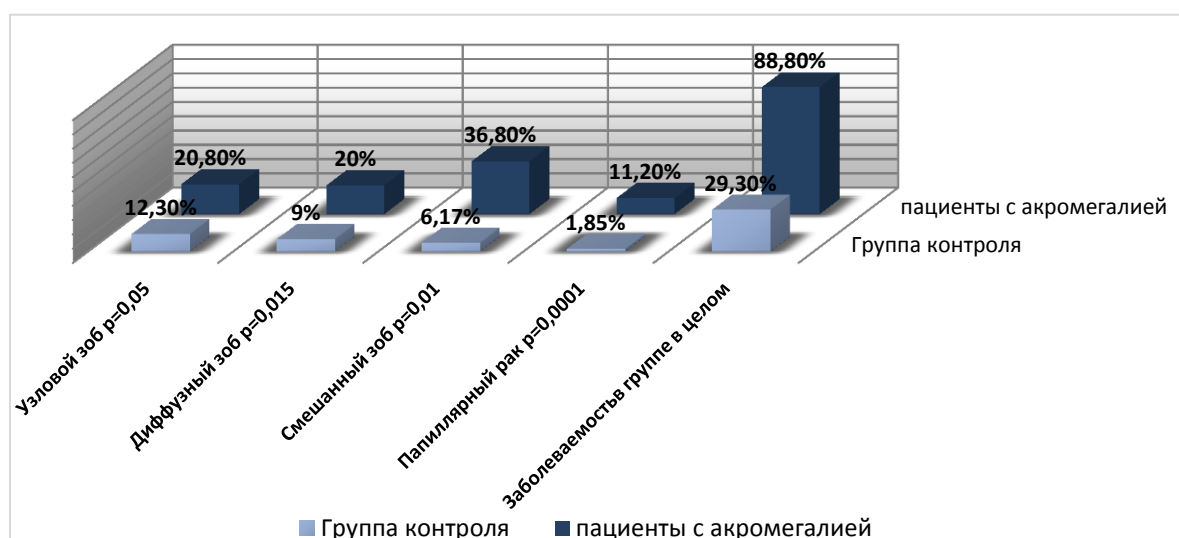


Рисунок 1. Сопоставление исследуемых групп по частоте выявляемости различных нозологических форм патологии щитовидной железы.

Следующим этапом исследования явился сравнительный анализ распространенности различных нозологических форм патологии щитовидной железы между исследуемыми группами с учетом половой принадлежности. Подробная характеристика полученных данных приведена на рис 2.

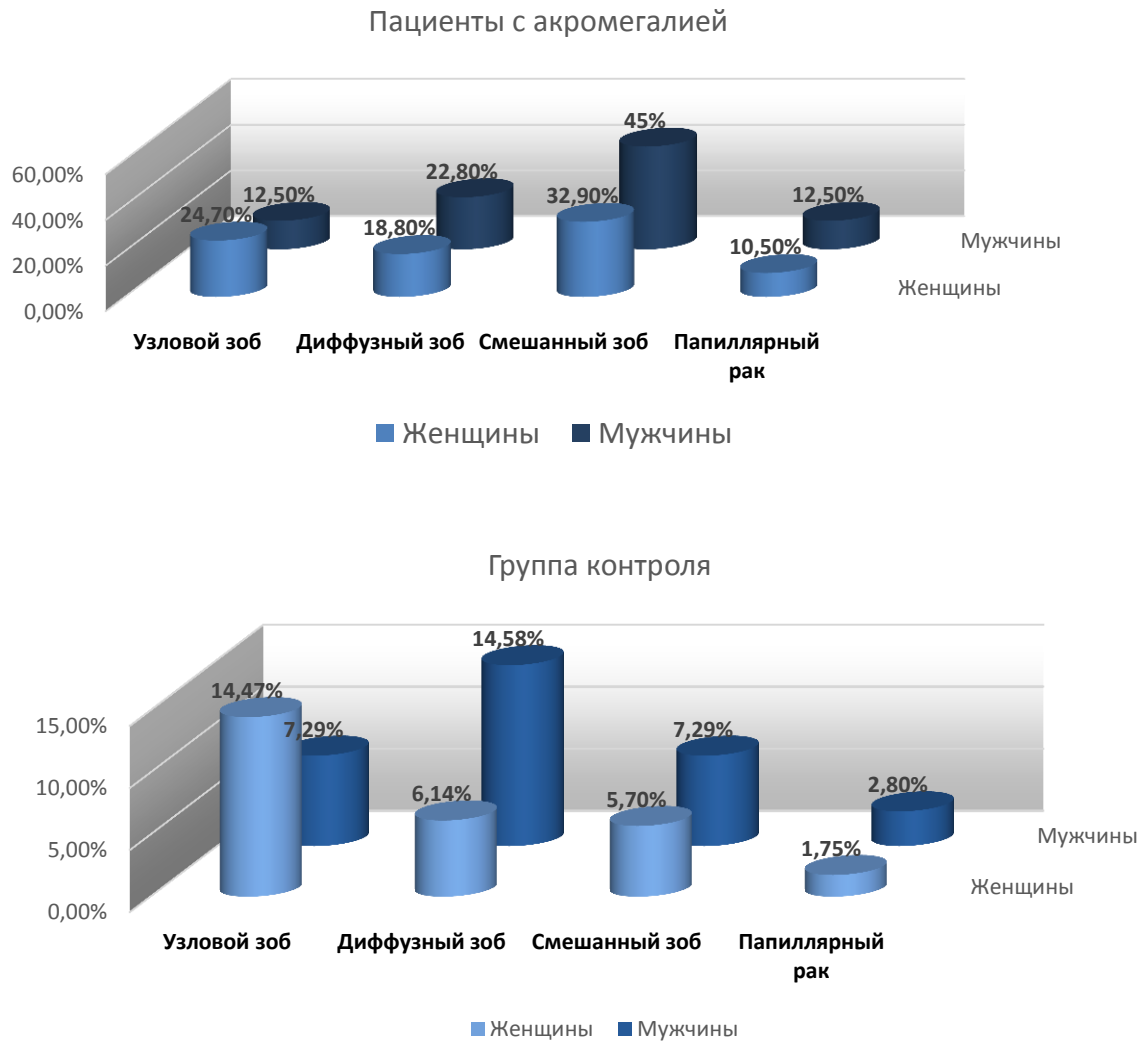


Рисунок 2. Сравнительная характеристика нозологических форм патологии щитовидной железы между исследуемыми группами по половому признаку.

Из вышеуказанных данных следует, что частота выявляемости патологии щитовидной железы у пациентов с акромегалией была в 3,05 раза выше, чем у пациентов контрольной группы, а именно: узлового зоба в 1,69 раза ($p=0,05$), диффузного зоба в 2,32 раз ($p=0,015$), смешанного зоба в 5,96 раз ($p<0,01$). Однако следует отметить, что распределение различных форм заболеваний щитовидной железы по половой принадлежности были сопоставимы между исследуемыми группами. Так, узловой зоб чаще диагностировался у лиц женского пола как у пациентов с акромегалией, так и в группе контроля, а диффузная и смешанная формы зоба чаще диагностировались у лиц мужского пола также в обеих группах.

Всем пациентам обеих групп с узловыми образованиями более 1 см или 0,5-1,0 см при наличии по данным УЗИ нечеткого и неровного контура выявленного образования, кальцинатов, усиленного интранодулярного кровотока и т.д., была выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ), с последующим проведением цитологического исследования пункционного материала.

По результатам цитологического исследования в группе пациентов с акромегалией у 14 пациентов (11,2%) был диагностирован папиллярный рак щитовидной железы, в остальных случаях был диагностирован коллоидный зоб (57,6%).

В группе контроля по данным ТАБ цитологическая картина папиллярного рака диагностирована у 6 пациентов (1,85%), у 3 пациентов (0,92%) фолликулярное новообразование (по данным послеоперационного цитологического исследования – фолликулярная аденома), в остальных случаях коллоидный зоб (97,58%).

Рак щитовидной железы чаще выявлялся у пациентов мужского пола также в обеих группах, при этом частота выявления у пациентов с акромегалией в 6,05 раз (11,2/1,85) превышала показатели группы контроля. ОШ – 6,68 (95% ДИ 2,5 до 17,82), ОР – 6,048 (95% ДИ 2,37-15,38), $p=0,0001$.

3.3. Выявляемость новообразований желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией

Исследование желудочно-кишечного тракта, включающее эзофагогастродуоденоскопию и колоноскопию, было выполнено 120 пациентам с акромегалией, среди них 83 (69,16%) женщины и 37 (30,83%) мужчин, медиана возраста группы составила 53 [43;59] лет.

По данным проведенных исследований, новообразования были выявлены у 43 пациентов (35,8%), среди которых 15 пациентов (34,88%) с новообразованиями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, 26 пациентов (60,5%) с новообразованиями толстого кишечника, и 2 пациента (4,65%) с сочетанной патологией верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта (рис 3).

У всех пациентов с выявленными новообразованиями была выполнена биопсия с последующим проведением рутинного гистологического исследования. Подробная характеристика представлена на рисунке 4.

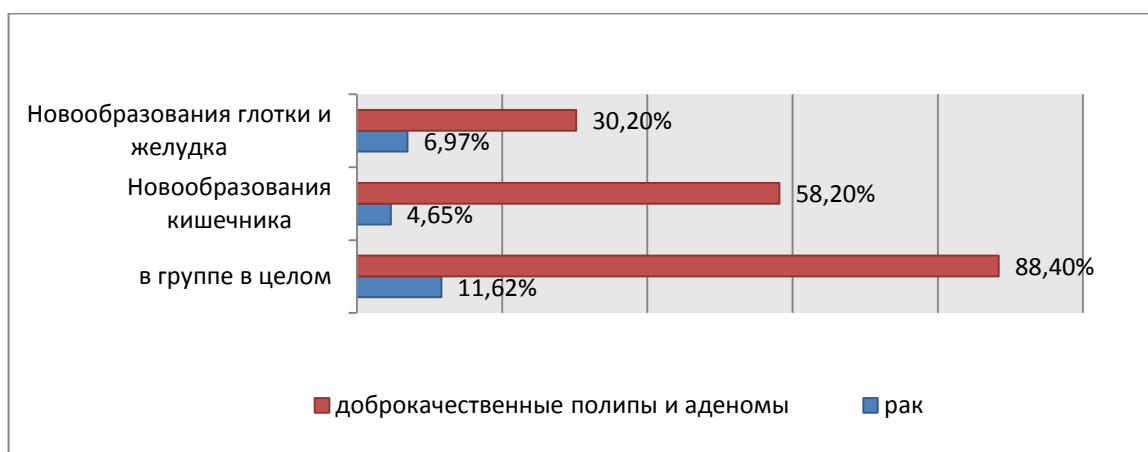


Рисунок 3. Процентное соотношение доброкачественных и злокачественных новообразований группе пациентов с диагностированными опухолями (n=43).

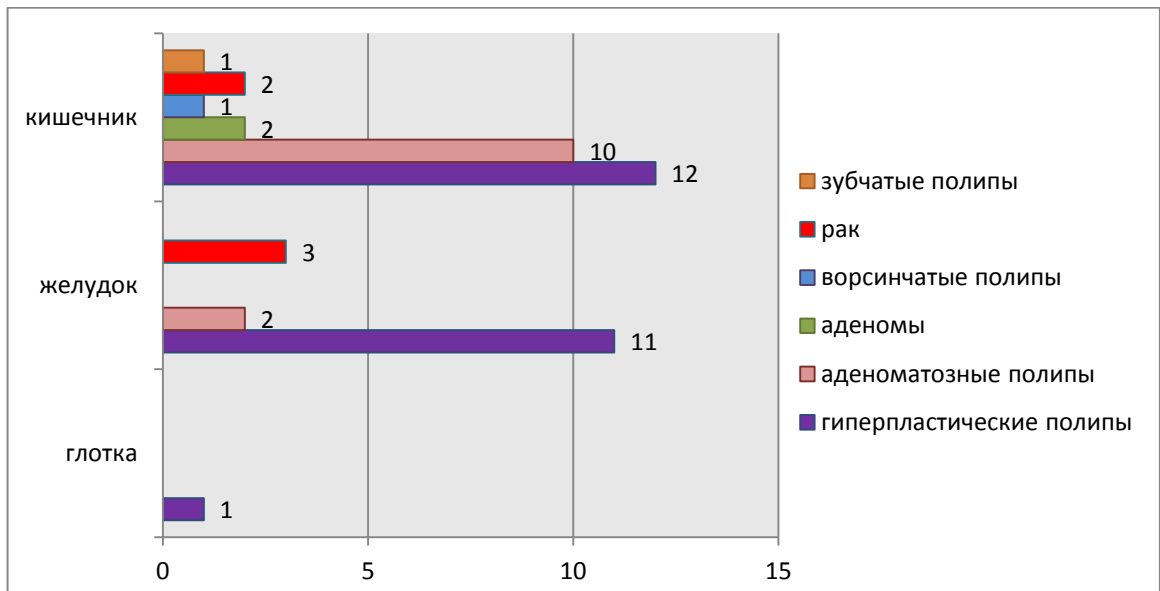


Рисунок 4. Гистологическая характеристика новообразований желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией.

Исходя из полученных данных (рис.3 и рис. 4), у пациентов с акромегалией преобладали гиперпластические и аденоматозные полипы (24/12), у 2 пациентов были выявлены ворсинчатая и тубуло-везикулярная аденома, у 1 пациента диагностирован зубчатый полип, и у 5 пациентов был диагностирован рак желудка и толстого кишечника. Следует также отметить, что новообразования чаще выявлялись у лиц женского пола: количество женщин составило 30 человек (69,76%), среди которых 25 пациенток с доброкачественными полипами, 3 пациентки с раком желудка и 2 с карциномами толстой кишки, против 13 мужчин (30,23%) с доброкачественными полипами. Злокачественных новообразований у лиц мужского пола выявлено не было. В целом в исследуемой когорте процент злокачественных новообразований составил 4,2%.

3.4. Предикторы развития новообразований щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта

Согласно поставленным задачам нашего исследования в качестве предикторов развития новообразований щитовидной железы и желудочно-кишечного были изучены ИРФ-1, СТГ, ИРИ, а также уровень фолиевой кислоты, 25-ОН- D, ИРФ-1-СБ-3 (см. таб. 8,9). Кроме того, было оценено влияние возраста пациентов и продолжительности заболевания, а также значимость онкомаркеров СА 72-4 и СА 19-9 в диагностике новообразований.

Был проведен сравнительный анализ по содержанию в сыворотке крови ИРФ-1-СБ-3, ИРИ, витамина D, фолиевой кислоты, СА 72-4, СА-19-9 между пациентами с акромегалией с новообразованиями щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта и группами контроля 2 и 3: пациенты без акромегалии с фолликулярными аденомами и папиллярным раком, а также полипами и раком кишечника.

3.4.1. Изучение возможных предикторов развития новообразований в щитовидной железе

Всем больным в исследуемой когорте пациентов с акромегалией были определены уровни ИРФ-1, СТГ, ИРФ-1-СБ-3, ИРИ, витамина D, фолиевой кислоты, СА 72-4, СА-19-9.

Медианы исследуемых показателей в соответствии с выявленными изменениями по данным УЗИ щитовидной железы и последующим проведением ТАБ, представлены в таблице 8.

Таблица 8. Медиана исследуемых показателей у пациентов с акромегалией с/без патологии щитовидной железы.

Исследуемые показатели	Без патологии щитовидной железы n=14	Узловой зоб n=26	Диффузный зоб n=25	Смешанный зоб n=46	Рак щитовидной железы n=14
Возраст (лет)	49,5 [40;54]	54,5 [48;61]	50 [39;58]	55 [48;60]	54 [46;57]
Продолжительность заболевания (лет)	5,5 [4;7]	7,5 [5;14]	6 [3;14]	9 [5;14]	10,5 [4;14]
ИРИ (мкЕ/мл)	22,4 [13,59;28,21]	10,8 [7,4;22,6]	11,9 [7,2;19,3]	11,6 [6,08;19,1]	20,1 [10,5;31,1]
25ОН Витамин D (нг/мл)	13,3 [10,85;15,45]	17,7 [13,1;21,7]	15,4 [6,94;20,9]	16,5 [11;20,2]	12,6 [8,19;20,6]
Фолиевая кислота (нг/мл)	8,5 [9,19;10,7]	8,8 [6,3;9,6]	6,2 [5,35;7,942]	6,1 [5,36;7,84]	9,6 [6,92;10,99]
ИРФ-1-СБ-3 (мг/мл)	2490 [2331;2648,5]	2227,3 [2004,5;2617,5]	2467,23 [2216;2784,25]	2464 [2143;2549,5]	2528 [2166;2642,5]
СА 72-4 (Ед/мл)	1,2 [1,116;1,3]	0,4 [0,147;1,16]	0,5 [0,073;1,236]	0,7 [0;1,3]	0 [0;0,87]
СА-19-9 (Ед/мл)	9,9 [7,13;12,7]	5,5 [4,5;6,69]	7,1 [6,035;10,48]	7,6 [4,72;9,7]	5,6 [3,18;11,68]

Для сравнения пациентов с различными нозологическими формами зоба и без патологии щитовидной железы был проведен статистический анализ с использованием критерия U-критерий Манна — Уитни, результаты представлены в таблице 9.

Таблица 9. Сравнительная характеристика пациентов с акромегалией с различной патологией щитовидной железы и без.

Патология щитовидной железы	Параметр	P
Узловой зоб	Пол	0,8
	возраст	0,08
	Продолжительность заболевания	0,09
	ИРФ-1	0,8*
	ИРФ-1-СБ-3	0,5
	25-ОН- D	0,055
	Фолиевая к-та	0,43
	СА 72-4	0,18
	СА 19-9	0,18
	ИРИ	0,12
Диффузный зоб	Пол	0,81
	возраст	0,6
	Продолжительность заболевания	0,42
	ИРФ-1	0,07*
	ИРФ-1-СБ-3	0,88
	25-ОН- D	0,6
	Фолиевая к-та	0,39
	СА 72-4	0,25
	СА 19-9	0,48
	ИРИ	0,04
Смешанный зоб	Пол	0,37
	возраст	0,05
	Продолжительность	0,04

	заболевания	
	ИРФ-1	0,32*
	ИРФ-1-СБ-3	0,49
	25-ОН- D	0,23
	Фолиевая к-та	0,2
	СА 72-4	0,35
	СА 19-9	0,42
	ИРИ	0,08
Рак щитовидной железы	Пол	0,75
	возраст	0,86
	Продолжительность заболевания	0,69
	ИРФ-1	0,7*
	ИРФ-1-СБ-3	0,56
	25-ОН- D	0,49
	Фолиевая к-та	0,07
	СА 72-4	0,07
	СА 19-9	0,28
	ИРИ	0,3

*р рассчитывалось от % превышения верхней границы нормы для ИРФ-1 в соответствующей возрастной группе.

Согласно данным из таблицы 9, при сравнении групп пациентов с нормальной структурой щитовидной железы и группой пациентов с различными формами зоба по половому признаку достоверных различий не получено. Возраст также не имел статистически значимого влияния на развития узловой и диффузной формы зоба. Кроме того, не выявлено статистически значимой разницы между группами по уровню ИРФ-1, фолиевой кислоты, витамина D и ИРФ-1-СБ-3. Однако выявлена положительная корреляция между уровнем ИРФ-1 и ИРИ в группах пациентов с диффузным и смешанным зобом $r=0,49$ ($p < 0,05$) и $r=0,58$ ($p < 0,05$)

соответственно, а также уровнем ИРИ и ИРФ-1-СБЗ $r=0,49$ ($p < 0,05$) у пациентов с диффузной формой зоба, ИРФ-1-СБЗ и СТГ $r=0,49$ ($p < 0,05$) у пациентов со смешанным зобом.

У больных с диффузной формой зоба уровень ИРИ был статистически значимо ниже в сравнении с данным показателем у пациентов без патологии щитовидной железы ($p=0,04$).

Группа пациентов со смешанной формой зоба статистически значимо отличалась от пациентов с нормальной структурой железы по продолжительности заболевания ($p=0,04$), в то время как для узловой и диффузной формы данной зависимости выявлено не было.

Учитывая достоверные различия между группами со смешанным зобом и без патологии щитовидной железы по продолжительности заболевания, был проведен ROC-анализ, площадь под кривой составила 0,69 (рис. 5).

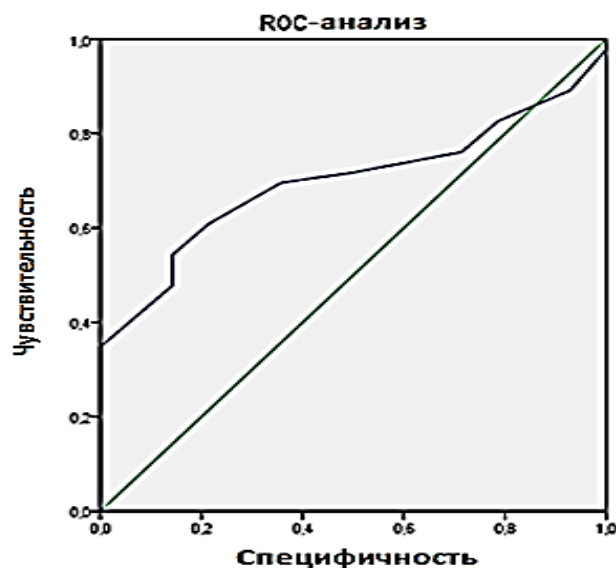


Рисунок 5. ROC-анализ у пациентов со смешанной формой зоба в зависимости от продолжительности акромегалии, AUC=0,69.

Однако при построении модели прогноза продолжительности акромегалии в качестве предиктора развития смешанной формы зоба методом бинарной логистической регрессии, достоверной зависимости выявлено не было (таб 10).

Таблица 10. Данные бинарной логистической регрессии модели прогноза продолжительности заболевания как предиктора развития смешанной формы зоба у пациентов с акромегалией.

	В	Р
Продолжительность заболевания	0,167	<i>0,041</i>
Constant	-0,098	0,873

Кроме того, группа пациентов со смешанной формой зоба, статистически значимо отличалась по возрасту от группы пациентов без патологии щитовидной железы (Рис. 6).

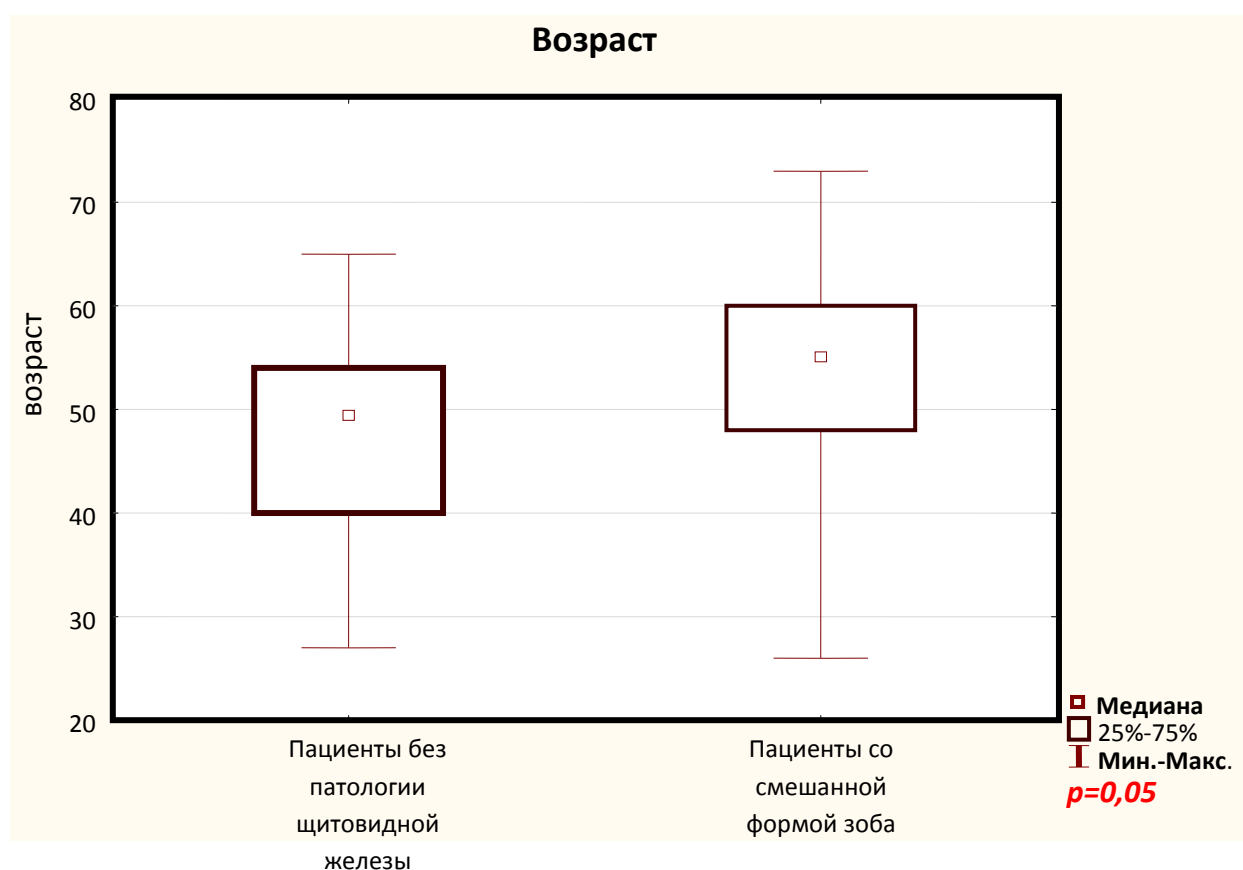


Рисунок 6. Диаграмма размаха по группам пациентов со смешанной формой зоба и без патологии щитовидной железы.

По данным проведенного нами ROC-анализа площадь под кривой составила 0,68 (рис. 7), что указывает на среднюю прогностическую значимость исследуемого предиктора.

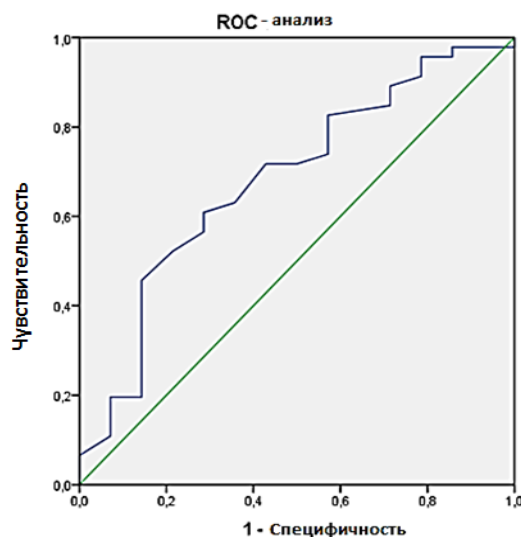


Рисунок 7. ROC-анализ у пациентов со смешанной формой зоба в зависимости от возраста, AUC=0,68

Для определения модели прогноза была проведена бинарная логистическая регрессия (таб.11), по данным которой возраст старше 31 года достоверно повышает риск развития смешанной формы зоба у пациентов с акромегалией. Точность модели составила 78,3 %, чувствительность 97,8, специфичность 14,3.

Таблица 11. Данные бинарной логистической регрессии модели прогноза возраста как предиктора развития смешанной формы зоба у пациентов с акромегалией.

	В	Р
возраст	0,059	0,048
Constant	-1,775	0,05

Для группы больных акромегалией с папиллярным раком щитовидной железы также были проанализированные все вышеуказанные показатели. Однако достоверно значимой зависимости между длительностью заболевания и риском

развития рака выявлено не было ($p=0,69$). Не было выявлено статистически значимой зависимости от возраста пациентов ($p=0,86$), уровня ИРФ-1 ($p=0,7$), ИРИ ($p=0,3$), витамина D ($p=0,49$), фолиевой кислоты ($p=0,065$), ИРФ-1-СБ-3 ($p=0,56$). Однако отмечалась сильная отрицательная корреляция между уровнем ИРФ-1СБ3 и уровнем витамина D, $r=-0,8$ ($p < 0,05$).

В контрольной группе 2 пациенты были сопоставимы по возрасту, и при проведении сравнения с использованием критерия U-критерий Манна — Уитни, статистически значимой разницы по уровню по исследуемым показателям (ИРИ, витамин D, фолиевая кислота, СА19-9, СА 72-4, ИРФ-1-СБ3) между доброкачественными новообразованиями и раком щитовидной железы выявлено не было (Таб 12).

Таблица 12. Медиана исследуемых показателей у пациентов группы контроля 2 с заболеванием щитовидной железы.

Показатели	Фолликулярная аденома n=10	Папиллярный рак n=10	Сопоставление групп между собой (p)
Возраст	47 [47;59]	48 [45;67]	0,14
ИРИ	8,9 [6,3;11,2]	6,8 [6;12]	0,74
ИРФ-1-СБ-3	2016 [1537,5; 2243]	1647 [1559;2154,5]	0,74
СА 72-4	1,16 [0,147;1,594]	0 [0;0,439]	0,059
СА19-9	6,5 [4,065;6,694]	5,6 [3,625;15,527]	0,6
Витамин D	21 [16,5;23,1]	21 [15;25,8]	0,74

Фолиевая кислота	9,2 [2,78;16,27]	8,1 [7,94;11,3]	0,74
------------------	---------------------	--------------------	------

При этом уровень ИРФ-1СБЗ у данной группы пациентов отрицательно коррелирован с СА-72-4 $r=-0,56$ ($p < 0,05$), а уровень витамина D с СА19-9 $r=-0,5$ ($p < 0,05$). Также отмечалась положительная корреляция между уровнем ИРИ и возрастом пациентов $r=0,88$ ($p < 0,05$).

Кроме того, был проведен сравнительный анализ между пациентами со сходной патологией щитовидной железы между пациентами группы контроля 2 и пациентами с акромегалией, по данным которого в случае доброкачественных новообразований пациенты с акромегалией имели статистически значимо более высокий уровень ИРФ-1СБЗ ($p=0,01$) (таб 13).

При сопоставлении групп пациентов с папиллярным раком статистически значимые различия были выявлены по уровню ИРФ-1-СБЗ ($p=0,04$) и ИРИ ($p=0,02$), которые были выше у пациентов с акромегалией, и по уровню витамина Д ($p=0,05$), пациенты с акромегалией находились в более выраженном дефиците изучаемого показателя (таб. 13).

Таблица 13. Сравнительная характеристика групп контроля и пациентов с акромегалией по изучаемым показателям.

Показатели	Соотношение групп пациентов с акромегалией без рака щитовидной железы и пациентов контрольной группы 2 с фолликулярными аденомами (p)	Соотношение групп пациентов с акромегалией и группой контроля 2 с папиллярным раком (p)

пол	0,07	0,46
возраст	0,36	0,93
ИРИ	0,14	0,02
ИРФ-1-СБ-3	0,01	0,04
СА 72-4	0,34	0,71
СА19-9	0,1	0,67
Витамин D	0,07	0,05
Фолиевая кислота	0,39	0,74

3.4.2. Изучение возможных предикторов развития новообразований

желудочно-кишечного тракта

Согласно данным, полученным в ходе проведения эндоскопических методов исследования, пациенты с акромегалией были разделены на следующие группы:

- Пациенты без новообразований ЖКТ
- Пациенты с новообразованиями верхних отделов ЖКТ
- Пациенты с новообразованиями нижних отделов ЖКТ

Медианы исследуемых показателей для каждой группы представлены в таблице 14.

Таблица 14. Медиана исследуемых показателей у пациентов с акромегалией по данным исследования ЖКТ.

Показатели	Новообразований не выявлено n=77	Новообразования выявленные при проведении ЭГДС n=17	Новообразования выявленные при проведении колоноскопии n=28	Новообразован ия в ЖКТ (группа в целом) n=43
------------	--	--	---	--

Возраст (лет)	51 [43;57]	54 [50;60]	55 [51;61,5]	55 [50;61]
Продолжительность заболевания (лет)	7 [4;14]	6 [4;10]	8 [4;10]	8 [4;10]
ИРИ (мкЕ/мл)	13,9 [6,9;21,04]	17,1 [10,73;30,1]	10,8 [8,06;20,1]	13,6 [7,5;21,19]
витаминD (нг/мл)	14,5 [11,1;20]	20,7 [13,4;22,8]	13,8 [8,74;20,1]	14,9 [10,7;20,6]
Фолиевая кислота (нг/мл)	6,7 [6,021;9,466]	7,8 [4,8;10,3]	6,0 [5,142;7,2]	6,2 [5,191;8,652]
ИРФ-1-СБ-3 (мг/мл)	2430,8 [2207;2555,5]	2410 [2134,25;2973,75]	2491,5 [2207;2680]	2488,5 [2195,5;2617,5]
СА 72-4 (Ед/мл)	0,9 [0,147;1,166]	0,1 [3,955; 7,456]	0,4 [0;1,3]	0,6 [0;1.166]
СА-19-9 Ед/мл	8,1 [6,475;12,334]	5,8 [3,955;7,456]	6,0 [5,59;9,08]	7,1 [5,38;9,7]

Для изучения влияния предполагаемых предикторов на развитие новообразований в целом был проведен сравнительный анализ между группами пациентов без выявленных новообразований и с диагностированными новообразованиями ЖКТ (таб. 15)

Таблица 15. Предполагаемые предикторы в развитии новообразований желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией (в группе в целом).

Параметр	Медианы исследуемых показателей		Р
	пациенты без новообразований	пациенты с новообразованиями	

Пол (ж/м)	53/24	30/13	0,91
Возраст (лет)	51 [43;57]	55 [50,5;61,0]	0,04
Продолжительность заболевания (лет)	7 [4;14]	7,5 [4,5;10]	0,66
ИРФ-1 (нг/мл)	592,1 [323,3;843]	692,6 [318,25;810,3]	0,13*
СТГ (нг/мл)	4,5 [1,5;13,2]	6,6 [3,25;28,35]	0,11
ИРФ-1-СБ-3 (мг/мл)	2430,8 [2207;2555,5]	2488,5 [2166;2648,5]	0,8
Фолиевая к-та (нг/мл)	6,7 [6,021;9,466]	6,1 [0,0;1,166]	0,09
СА 72-4 (ЕД/мл)	0,9 [0,147;1,166]	0,3 [0,0;1,166]	0,08
СА 19-9 (ЕД/мл)	8,1 [6,475;12,334]	6,5 [4,724;7,778]	0,03
ИРИ (мкЕ/мл)	13,9 [6,9;21,04]	10,8 [7,52;19,3]	0,81
25-ОН- D (нг/мл)	14,5 [11,1;20]	14,3 [8,74;20,7]	0,64

*р рассчитывалось от % превышения верхней границы нормы для ИРФ-1 в соответствующей возрастной группе.

С целью определения возможного влияния изучаемых показателей на развитие доброкачественных (полипов) и злокачественных (рака) новообразований был проведен сравнительный анализ между группами пациентов без новообразований и лиц с диагностированными полипами ЖКТ (таб. 16), а также между группами с полипами и раком ЖКТ (таб. 17).

Таблица 16. Предполагаемые предикторы в развитии полипов желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией.

Параметр	Медианы исследуемых показателей		Р
	пациенты без новообразований	пациенты с полипами	
Пол (ж/м)	53/24	25/13	0,76
Возраст (лет)	51 [43;57]	55 [50;61]	0,04
Продолжительность заболевания (лет)	7 [4;14]	7,5 [4;10]	0,55
ИРФ-1 (нг/мл)	592,1 [323,3;843]	707,7 [386,8;862,3]	0,18*
СТГ (нг/мл)	4,5 [1,5;13,2]	6,6 [3,1;27,6]	0,15
ИРФ-1-СБ-3 (мг/мл)	2430,8 [2207;2555,5]	2410 [2134,25; 2583,5]	0,82
Фолиевая к-та (нг/мл)	6,7 [6,021;9,466]	6,2 [5,17; 8,645]	0,18
СА 72-4 (ЕД/мл)	0,9 [0,147;1,166]	0,3 [0,0;1,23]	0,17
СА 19-9 (ЕД/мл)	8,1 [6,475;12,334]	6,5 [4,94;8,4]	0,05
ИРИ (мкЕ/мл)	13,9 [6,9;21,04]	10,7 [7,52; 17,8]	0,46
25-ОН- D (нг/мл)	14,5 [11,1;20]	14,3 [8,74; 20,7]	0,64

*р рассчитывалось от % превышения верхней границы нормы для ИРФ-1 в соответствующей возрастной группе.

Таблица 17. Сравнение групп пациентов с акромегалией с полипами и злокачественными опухолями ЖКТ.

Параметры	Медианы показателей		Р
	пациенты с полипами n=38	пациенты с раками n=5	
Возраст (лет)	55 [50;61]	54 [54;54]	0,69
Продолжительность заболевания (лет)	7,5 [4;10]	10 [7;16]	0,3
ИРФ-1 (нг/мл)	707,7 [386,8;862,3]	763,3 [454,3; 1188,3]	0,78*
СТГ (нг/мл)	6,6 [3,1;27,6]	7,2 [5,7;20,6]	0,44
ИРФ-1-СБ-3 (мг/мл)	2410 [2134,25; 2583,5]	3660 [3510; 4060,5]	0,000017
Витамин D (нг/мл)	14,3 [8,74; 20,7]	21,3 [20,3;26,9]	0,09
Фолиевая кислота (нг/мл)	6,2 [5,17; 8,645]	5,4 [4,5;6,1]	0,35
СА 72-4 (Ед/мл)	0,3 [0,0;1,23]	0,1 [0; 0,23]	0,67
СА19-9 (Ед/мл)	6,5 [4,94;8,4]	5,6 [4,9;7,13]	0,71
ИРИ	10,7	35,7	0,004

(мкЕ/мл)	[7,52; 17,8]	[30,1;48,6]	
----------	--------------	-------------	--

*р рассчитывалось от % превышения верхней границы нормы для ИРФ-1 в соответствующей возрастной группе.

Исходя из результатов, представленных в таблицах 14-17, у пациентов с акромегалией статистически значимое влияние на развитие новообразований (полипов) ЖКТ оказывает возраст ($p=0,04$). В частности, больные старше 51 года имеют более высокий риск полипообразования, ОР 1,85 (95% ДИ 1,04 до 3,3). При этом уровни ИРФ-1 и СТГ были сопоставимы между группами без новообразований и с новообразованиями ЖКТ.

При анализе уровней онкомаркеров СА-72-4 и СА 19-9, отмечалось статистически значимое различие между пациентами как с новообразованиями желудочно-кишечного тракта и без них по уровню СА 19-9 ($p=0,03$), так и при сравнении пациентов без патологии ЖКТ с пациентами с доброкачественными полипами ($p=0,05$). Однако при сравнении групп пациентов с полипами и раком значимой разницы по уровню вышеуказанного маркера выявлено не было. Кроме того, обращает на себя внимание, что уровень СА 19-9 был парадоксально выше у больных акромегалией без патологии ЖКТ в сравнении с пациентами, имеющими опухоли. При этом в группе контроля 3 отмечалось статистически значимое увеличение уровня маркера у лиц с диагностированным раком в сравнении с доброкачественными полипами.

Учитывая статистически значимую разницу между подгруппами с новообразованиями и без них у группы пациентов с акромегалией, был проведен ROC-анализ (рис 8), площадь под кривой составила 0,67, что указывает на среднюю прогностическую значимость исследуемого предиктора. Для определения модели прогноза была проведена бинарная логистическая регрессия (таб. 18), по данным которой уровень СА-19-9 $\leq 8,8$ Ед/л достоверно повышает риск развития новообразований в ЖКТ у пациентов с акромегалией, точность модели составила 61,8 %, чувствительность 79,3, специфичность 42,3.

Таблица 18. Данные бинарной логистической регрессии модели прогноза СА 19-9 как предиктора развития новообразований в ЖКТ у пациентов с акромегалией.

	B	p
СА19-9	-0,158	<i>0,038</i>
Constant	1,387	<i>0,036</i>

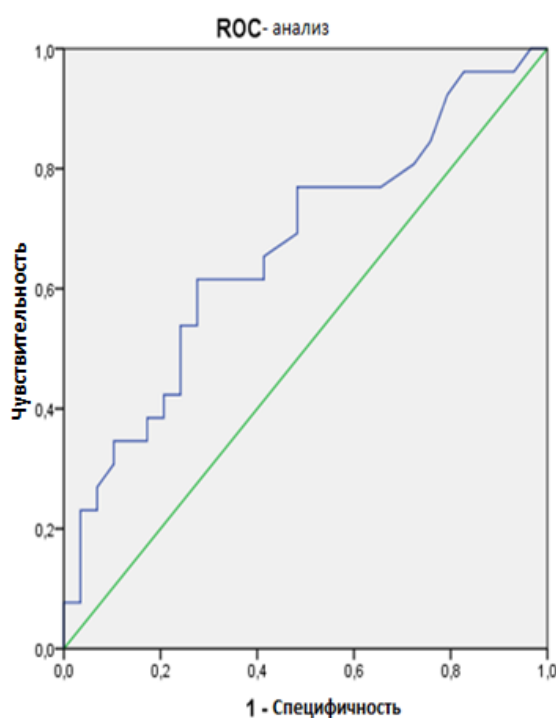


Рисунок 8. ROC-анализ клинической значимости оценки 19-9 у пациентов с акромегалией в развитии новообразований, AUC=0,67.

Кроме того, при сравнении подгрупп пациентов с акромегалией с доброкачественным полипами и раком ЖКТ, обращает на себя внимание значимое увеличение уровня ИРФ-1-СБЗ ($p=0,000017$) и ИРИ ($p=0,004$) (рис 9,11).

Данные показатели также были проанализированы в качестве клинических предикторов развития новообразований.

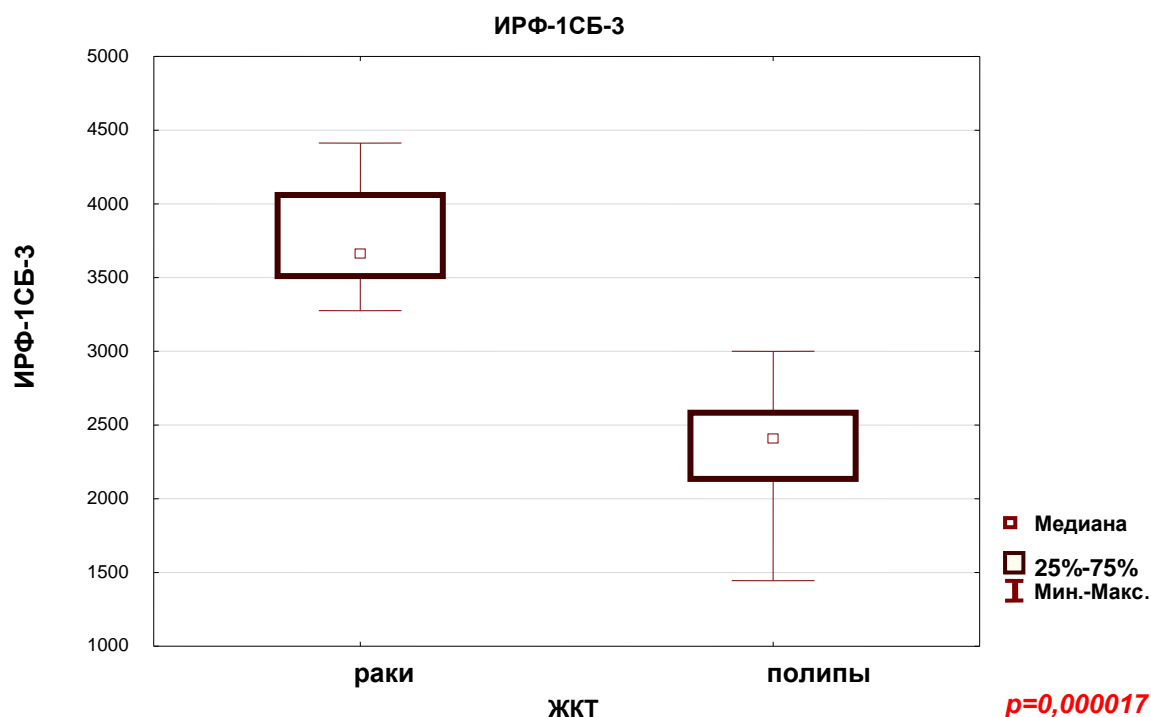


Рисунок 9. Диаграмма размаха по подгруппам пациентов с акромегалией с полипами и раками ЖКТ по уровню ИРФ-1-СБ3.

По результатам проведенного ROC-анализа (рис. 10) в отношении ИРФ-1-СБ3, площадь под кривой составила 0,98, что указывает на высокую прогностическую значимость исследуемого предиктора. Для определения модели прогноза была проведена бинарная логистическая регрессия (таб. 19), по данным которой, уровень $\text{ИРФ-1-СБ3} \geq 3510 \text{ мг/мл}$ достоверно повышает риск развития злокачественной опухоли как у пациентов без диагностированных ранее новообразований, так у пациентов с диагностированными полипами. Точность модели составила 96,4 %, чувствительность 80, специфичность 98.

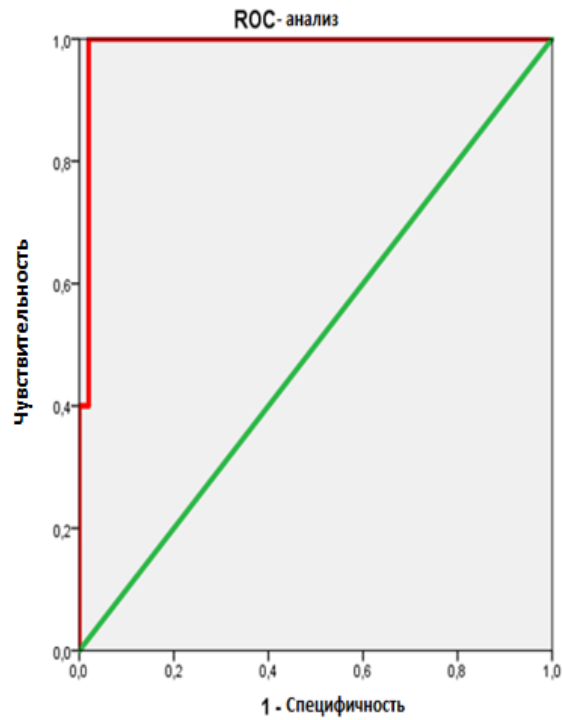


Рисунок 10. ROC-анализ клинической значимости оценки ИРФ-1-СБЗ у пациентов с акромегалией для диагностики рака ЖКТ, AUC=0,98

Таблица 19. Данные бинарной логистической регрессии модели прогноза ИРФ-1-СБЗ в качестве предиктора развития рака в ЖКТ у пациентов с акромегалией.

	B	p
ИРФ-1-СБЗ	-0,158	0,009
Constant	1,387	0,007

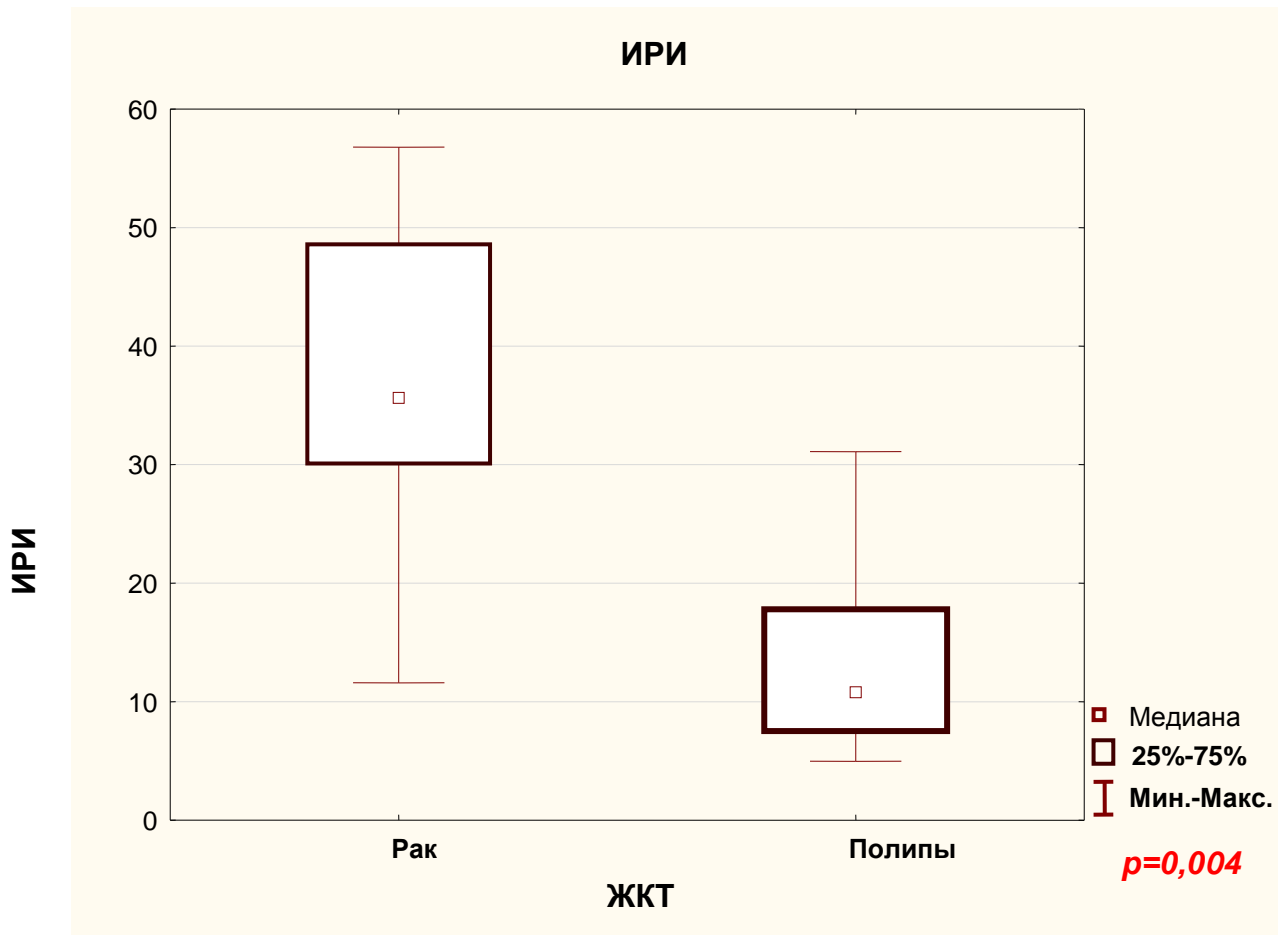


Рисунок 11. Диаграмма размаха по подгруппам пациентов с акромегалией с полипами и раком ЖКТ по уровню ИРИ.

При изучении ИРИ в качестве предиктора развития новообразований, ROC-анализ и бинарная логистическая регрессия показали, что показатель может быть использован как в качестве предиктора развития новообразований, так и в качестве маркера определения риска озлокачествления (малигнизации) имеющейся опухоли ЖКТ.

В первом случае по данным ROC-анализа (рис 12), площадь под кривой составила 0,86, что указывает на высокую прогностическую значимость исследуемого предиктора. По результатам проведенной бинарной логистической регрессии (таб. 20), при уровне ИРИ $\geq 48,6$ мкЕ/мл, риск развития новообразований в ЖКТ у пациентов с акромегалией значимо высокий, точность модели составила 94,4%, чувствительность 40%, специфичность 98,5%.

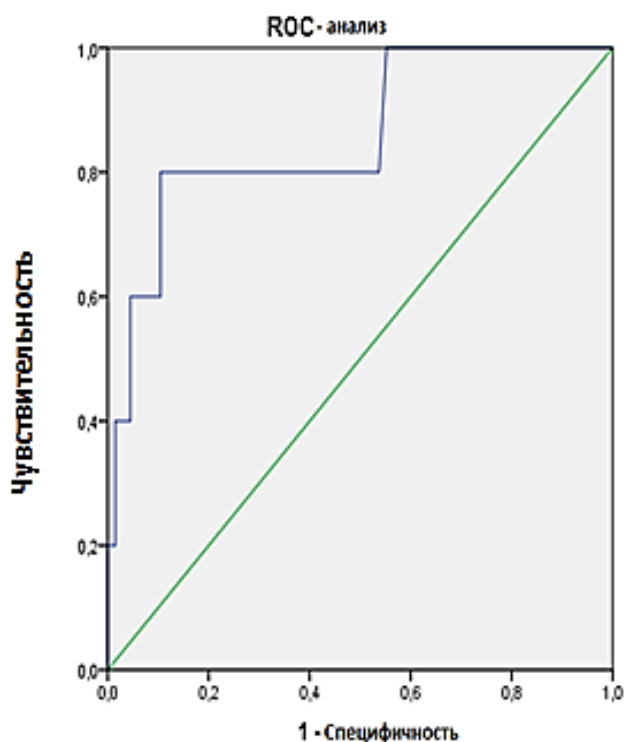


Рисунок 12. ROC-анализ клинической значимости оценки ИРИ у пациентов с акромегалией в диагностике новообразований ЖКТ, AUC=0,86

Таблица 20. Данные бинарной логистической регрессии модели прогноза ИРИ в качестве предиктора развития новообразований в ЖКТ у пациентов с акромегалией.

	B	p
ИРИ	-0,158	<i>0,003</i>
Constant	1,387	<i>0,00</i>

ROC-анализ для определения клинической значимости ИРИ в качестве предиктора малигнизации имеющейся опухоли представлен на рис 13, площадь под кривой составила 0,9, что также указывает на высокую прогностическую значимость исследуемого предиктора. По результатам проведенной бинарной логистической регрессии (таб. 21), при уровне ИРИ $\geq 30,1$ мкЕ/мл, у пациентов с акромегалией с диагностированным образованием в ЖКТ риск малигнизации достоверно повышается, точность модели составляет 92,3%, чувствительность 80%, специфичность 95,2%.

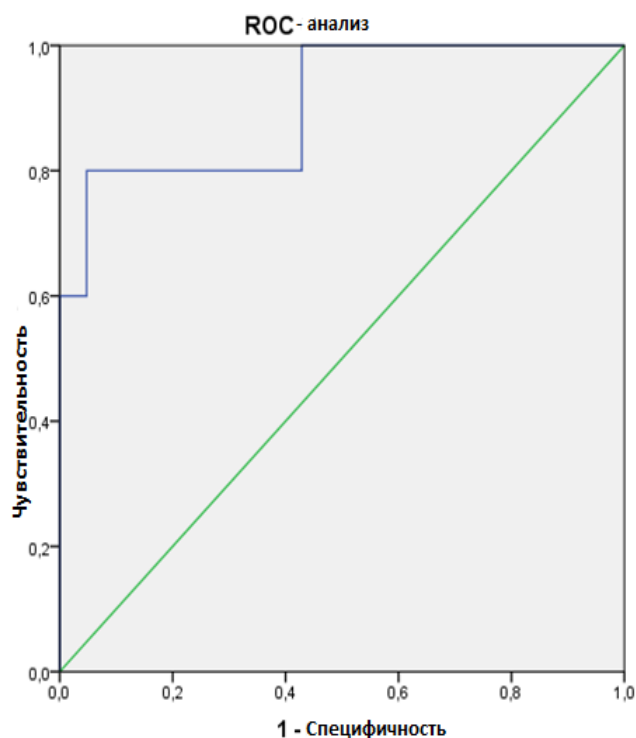


Рисунок 13. ROC-анализ клинической значимости оценки ИРИ у пациентов с акромегалией в качестве предиктора малигнизации опухоли ЖКТ, AUC=0,9.

Таблица 21. Данные бинарной логистической регрессии модели прогноза ИРИ в качестве предиктора малигнизации опухоли в ЖКТ у пациентов с акромегалией.

	B	p
ИРИ	-0,158	<i>0,022</i>
Constant	1,387	<i>0,006</i>

Кроме того, между уровнем ИРИ и ИРФ-1СБЗ отмечалась положительная корреляция по Спирмену: $r=0,43$ ($p < 0,05$), а также каждый из них положительно коррелировал с ИРФ-1, $r=0,53$ ($p < 0,05$) и $r=0,55$ ($p < 0,05$) соответственно. При этом корреляции между уровнем ИРИ и ИМТ у пациентов с акромегалией выявлено не было.

Для больных акромегалией с выявленными новообразованиями ЖКТ также был проведен сравнительный анализ с контрольной группой без акромегалии с

полипами толстой кишки и колоректальным раком по уровню ИРИ, витамина D, фолиевой кислоты, ИРФ-1СБ-3, СА 19-9, СА72-4 (таб. 22,23,24).

Таблица 22. Медиана исследуемых показателей у пациентов группы контроля 3.

Показатели	Полипы кишечника n=15	Колоректальный рак n=15	Сопоставление групп между собой
Возраст (лет)	55 [51;59]	57,5 [50,5;62]	0,32
ИРИ (мкЕ/мл)	12,3 [3,9;17,7]	6,0 [4,6;8,1]	0,24
ИРФ-1-СБ-3 (мг/мл)	1630,5 [1504;1931]	1768 [1639;2062,5]	0,2
СА 72-4 (ЕД/л)	0,6 [0,294;2,01]	0,6 [0,147;3,062]	1
СА19-9 (Ед/мл)	6,1 [1,21;11,47]	15,5 [5,59;22,64]	<i>0,03</i>
Витамин D (нг/мл)	16,2 [11,8;18,9]	21,2 [14,5;34,6]	0,48
Фолиевая кислота (нг/мл)	6,0 [5,008;7,154]	9,1 [4,77;36,18]	0,14

Таблица 23. Сравнительная характеристика пациентов с выявленными полипами ЖКТ с акромегалией и группой контроля 3.

Показатели	Пациенты с акромегалией	Группа контроля	P
Возраст	55	55	0,83

(лет)	[50,5;61,000]	[51;59]	
ИРИ (мкЕ/мл)	10,8 [7,52;19,3]	12,3 [3,9;17,7]	0,8
ИРФ-1-СБ-3(мг/мл)	2488,5 [2166;2648,5]	1630,5 [1504;1931]	<i>0,0001</i>
СА 72-4 (ЕД/л)	0,3 [0,0;1,166]	0,6 [0,294;2,01]	0,35
СА19-9 (Ед/мл)	6,5 [4,724;7,778]	6,1 [1,21;11,47]	0,95
Витамин D (нг/мл)	14,3 [8,74;20,7]	16,2 [11,8;18,9]	0,96
Фолиевая кислота (нг/мл)	6,1 [0,0;1,166]	6,0 [5,008;7,154]	0,98

Таблица 24. Сравнительная характеристика пациентов с выявленным раком ЖКТ с акромегалией и группой контроля 3.

Показатели	Пациенты с акромегалией n=5	Пациенты группы контроля n=15	P
Возраст (лет)	54 [35;65]	57,5 [50,5;62]	0,76
ИРИ (мкЕ/мл)	35,7 [30,1;56,8]	6,0 [4,6;8,1]	<i>0,004</i>
ИРФ-1-СБ-3(мг/мл)	3510 [3276;3660]	1768 [1639;2062,5]	<i>0,0025</i>
СА 72-4 (ЕД/л)	0,23 [0,147;13,25]	0,586 [0,147;3,062]	1

СА19-9 (Ед/мл)	5,596 [4,9;8,77]	15,527 [5,59;22,64]	0,9
Витамин D (нг/мл)	21,3 [20,3;26,9]	21,2 [14,5;34,6]	1
Фолиевая кислота (нг/мл)	6,1 [3,3;10,282]	9,05 [4,77;36,18]	0,64

Согласно данным, представленным в таб. 23, пациенты с акромегалией имели статистически значимо более высокий уровень ИРФ-1-СБ-3 ($p=0,0001$). При сравнении групп пациентов с диагностированным раком желудочно-кишечного тракта (таб 24), кроме более высокого уровня ИРФ-1СБЗ ($p=0,025$), обращает на себя внимание достоверное повышение уровня ИРИ у пациентов с акромегалией ($p=0,004$). Интересно отметить, что в группе контроля между пациентами с диагностированными полипами и колоректальным раком подобной зависимости выявлено не было. Статистически значимые отличия были выявлено только в отношении СА 19-9, уровень которого был выше у пациентов с колоректальным раком ($p=0,026$).

3.5. Иммуногистохимические особенности новообразований щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование было выполнено пациентам с акромегалией, подвергшимся оперативному лечению рака щитовидной железы и удалению/или взятию биопсии выявленных новообразований во время проведения эндоскопических исследований желудочно-кишечного тракта. В ходе проводимого исследования оценивался уровень экспрессии Ki-67, p53, TUNELL.

За время проведения нашего исследования в условиях ФГБУ ЭНЦ было прооперировано 2 пациента с акромегалией по поводу папиллярного рака, все остальные пациенты имели цитологически подтвержденный диагноз по данным тонкоигольной аспирационной биопсии и были направлены на оперативное лечение по месту жительства.

Обе пациентки были женщины 43 и 45 лет, уровень ИРФ-1 составил 947,8 нг/мл и 560 нг/мл соответственно, что указывает на активную стадию акромегалии. При проведении иммуно-гистохимического исследования удаленных опухолей щитовидной железы экспрессии Ki-67 не было выявлено ни в первом, ни во втором случае. Экспрессия p53 была очень слабой в первом случае, и составила 1.

В группе контроля 2 с гистологически подтвержденным диагнозом фолликулярной аденомы и папиллярного рака также не отмечалось экспрессии Ki-67. В 2 случаях отмечалась слабая экспрессия p53, которая составила 3 и 4 у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы.

Кроме того, в качестве оценки маркера апоптоза был использован TUNELL, который не дал экспрессии ни у пациентов с акромегалией, ни у пациентов группы контроля.

Иммуногистохимическое исследование также было проведено у пациентов с новообразованиями ЖКТ. Результаты исследования представлены в таблицах 25, 26.

Таблица 25. ИГХ исследование новообразований ЖКТ у пациентов с акромегалией.

Показатели	Пациенты с полипами n=15	Пациенты с раком n=5	p
Ki-67	50 [40;80]	75 [50;85]	0,46
p53	1 [0;10]	18 [1;20]	0,08

Таблица 26. ИГХ исследование у пациентов группы контроля 3.

Показатели	Пациенты с полипами n=15	Пациенты с раком n=15	p
Ki-67	19 [16,5;28,5]	75 [40;85]	0,002
p53	47,5 [5;85]	50 [40;70]	0,85

Медиана уровня экспрессии Ki-67 в полипах у пациентов с акромегалией составила 50 [40;80], в то время как у пациентов группы контроля данный показатель был меньше и составил 19 [16,5;28,5]. Однако при сравнении групп пациентов статистически значимой разницы выявлено не было ($p=0,062$) рис 14.

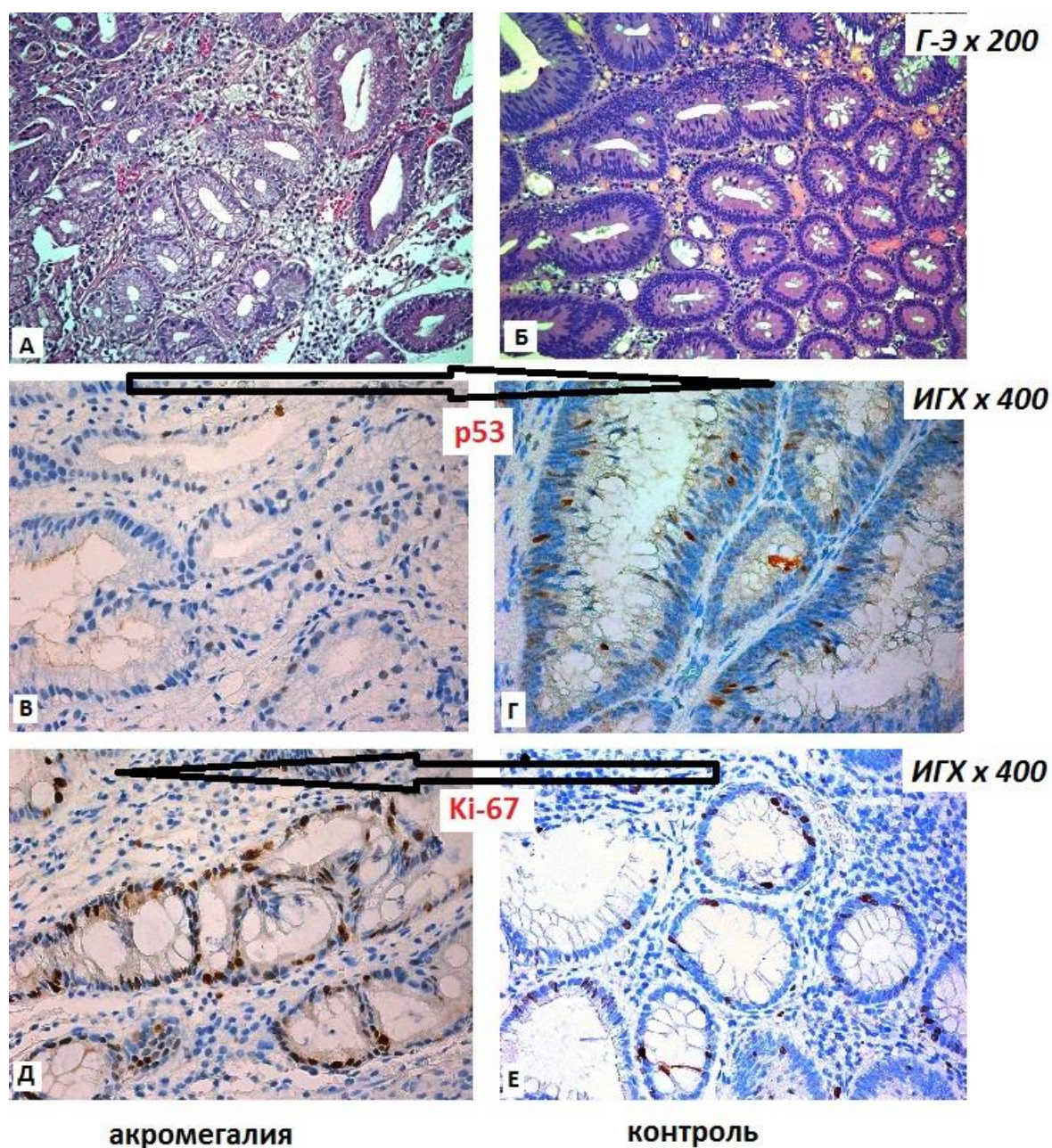


Рисунок 14. Сравнительная характеристика уровня экспрессии Ki-67 и p53 у пациентов с акромегалией и группы контроля с полипами кишечника.

При этом уровень экспрессии p53 у пациентов с акромегалией был статистически значимо ниже, чем у пациентов контрольной группы ($p=0,04$) (таб. 27). Кроме того, у пациентов обеих групп отмечалась положительная корреляция между p53 и ИРФ-1СБЗ: у больных акромегалией коэффициент по Спирмену $r=0,77$ ($p < 0,05$), для пациентов группы контроля уровень корреляции составил $r=0,63$ ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ был также проведен и у пациентов с диагностированным раком ЖКТ (таб. 28), статистически значимых различий по уровню экспрессии изучаемых маркеров между группами выявлено не было.

Однако следует отметить, что у пациентов в группе контроля отмечалась положительная корреляция между уровнем СА 19-9 и уровнем экспрессии Ki-67 с $r=0,68$ ($p < 0,05$), в то время как у пациентов с акромегалией данной зависимости выявлено не было.

Таблица 27. Сравнительная характеристика пациентов с выявленными полипами ЖКТ.

Показатели	Пациенты с акромегалией	Пациенты группы контроля	P
Ki-67	50 [40;80]	19 [16,5;28,5]	0,062
p53	1 [0;10]	55 [5;85]	0,04

Таблица 28. Сравнительная характеристика пациентов с диагностированным раком ЖКТ.

Показатели	Пациенты с акромегалией	Пациенты группы контроля	P
Ki-67	75 [50;85]	75 [40;85]	0,85
p53	18 [1;20]	50 [40;70]	0,14

Кроме того, всем пациентам с новообразованиями ЖКТ был исследован уровень экспрессии TUNELL. Однако данный маркер не проявил себя у подавляющего большинства пациентов. За исключением одной пациентки 51 года, с активной

стадией акромегалии (ИРФ-1=713,5 нг/мл) с диагностированным аденоматозным полипом. Уровень экспрессии p53 в этом случае был слабым и составил 1,5, степень экспрессии Ki-67 была расценена как средняя - 43.

Глава IV. Обсуждение результатов

Акромегалия – тяжелое нейроэндокринное заболевание, характеризующееся развитием множественных осложнений, включая новообразования, приводящих к повышенной инвалидизации, снижению качества и продолжительности жизни пациентов.

Цель нашей работы заключалась в поиске возможных предикторов развития новообразований щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта, а также в оценке частоты развития новообразований вышеуказанных органов.

Исследование включало одномоментное обследование пациентов с проведением УЗИ щитовидной железы и эндоскопического обследования ЖКТ. При обнаружении новообразований в ходе данных манипуляций проводилась ТАБ/биопсия с последующим цитологическим/гистологическим исследованием материала. Кроме того, всем пациентам проводился забор образцов крови с целью изучения уровня предполагаемых предикторов развития новообразований.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы было выполнено у 125 пациентов с акромегалией, среди них 85 женщин и 40 мужчин. Медиана возраста составила 53 [43;59] года. Количество пациентов в исследуемой нами когорте было сопоставимо с большинством проводимых исследований, описанных в литературе, а в ряде случаев превышало их на 15-20% [46, 91]. У большинства пациентов был диагностирован эутиреоз (88%), что сопоставимо с литературными данными [28]. Однако следует отметить, что в нашем исследовании пациентов с гиперфункцией щитовидной железы было больше, чем таковых с недостаточной секрецией тиреоидных гормонов. При этом по данным ранее проведенных исследований, гипотиреоз встречается чаще, а гиперфункция щитовидной железы, напротив, в небольшом проценте случаев [66,101].

В подавляющем большинстве случаев пациенты группы контроля (324 человека) также имели нормальную функцию щитовидной железы (95%), однако

у пациентов без гиперсекреции СТГ несколько чаще встречался гипотиреоз, чем тиреотоксикоз (1,2% против 0,6%).

По результатам ультразвукового исследования в группе пациентов с акромегалией патология щитовидной железы в целом была выявлена у 88,8%. Полученные нами данные по общей распространенности различных форм зоба у пациентов с акромегалией сопоставимы с большинством проведенных исследований [14, 28, 29, 44, 49, 56, 59, 98]. При оценке распространенности различных форм зоба, в нашем исследовании преобладали пациенты со смешанной формой зоба, который был диагностирован у 36,8% больных, узловой и диффузный зоб встречались практически с одинаковой частотой: 20,8% и 20% соответственно. В то время как в исследовании Uchoa H.V. et al., проведенном в 2013 году (исследование включало 106 пациентов с акромегалией), диффузный зоб был диагностирован у 10,4% больных, в 40,0% случаев пациенты имели узловой зоб, у 20,6% больных была диагностирована смешанная форма зоба [100]. В процентном соотношении по частоте развития различных форм зоба данные литературы значимо разнятся. Однако следует отметить, что большинство авторов склонны ассоциировать акромегалию с более высокой частотой развития различных форм зоба, значимо превышающую заболеваемость в общей популяции [44, 72, 88, 111]. Это подтверждается результатами нашего исследования: патология щитовидной железы превышала таковую в контрольной группе в 3,05 раза (узловой зоба в 1,69 раза в ($p=0,05$), диффузного зоба в 2,32 раз ($p=0,015$), смешанного зоба в 5,96 раз ($p<0,01$).

Следующим этапом исследования явился сравнительный анализ распространенности различных нозологических форм патологии щитовидной железы между исследуемыми группами с учетом половой принадлежности. Узловой зоб чаще диагностировался у лиц женского пола как у пациентов с акромегалией, так и в группе контроля, а диффузная и смешанная формы зоба чаще диагностировались у лиц мужского пола также в обеих группах.

По результатам цитологического исследования у 11,2% пациентов с акромегалией был диагностирован папиллярный рак, в остальных случаях был диагностирован коллоидный зоб. При этом в контрольной группе рак был диагностирован у 1,85%. Частота выявления рака у пациентов с акромегалией в 6,05 раз (11,2/1,85) превышала показатели группы контроля, ОШ – 6,68 (95% ДИ 2,5 до 17,82), ОР – 6,048 (95% ДИ 2,37-15,38), $p=0,0001$.

Таким образом, наше исследование показало высокую частоту развития рака щитовидной железы у пациентов с акромегалией достоверно превышающую показатели контрольной группы.

Большинство исследований, в которых оценивалась частота развития рака щитовидной железы у пациентов с акромегалией, демонстрировали распространенность рака до 3-4% [15, 57, 65, 100, 110]. Tita P. et al. выявили семь случаев рака щитовидной железы у 125 пациентов с акромегалией (5,6%) [98]. В исследовании dos Santos et al., где было обследовано 124 пациента с акромегалией и 264 пациента контрольной группы, процент выявляемости рака у лиц с акромегалией составил 7,2%, против 0,7% группы контроля [38]. В нашем исследовании процент выявления рака в контрольной группе был несколько выше (1,85%), что может быть обусловлено большей численностью выборки (324 человека). Кроме того, в нашем исследовании рак чаще диагностировался у лиц мужского пола, что соответствует полученным данным Kurimoto M., Fukuda I. et al [59].

Следует также отметить, что частота выявления новообразований, в том числе рака, может зависеть от национальных и географических особенностей обследуемых лиц. Однако сравнить наши данные с российской когортой пациентов не представляется возможным, так как подобных исследований в России не проводилось.

Одним из следующих этапов нашей работы было изучения частоты развития новообразований желудочно-кишечного тракта с проведением эндоскопических

методов исследования, а именно эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии. Обследование было проведено 120 пациентам с акромегалией, среди них 83 (69,16%) женщины и 37 (30,83%) мужчин, медиана возраста группы составила 53 [43;59] года. Количество пациентов в изучаемой нами когорте, соответствует наиболее крупным исследованиям, посвященным изучению частоты развития новообразований у пациентов с акромегалией за последний 3-5 лет [24, 99, 108]. По данным проведенных исследований, новообразования были выявлены у 43 пациентов, что соответствует 35,8% от общего числа группы. Среди них: 15 пациентов (34,88%) с новообразованиями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, 26 пациентов (60,5%) с новообразованиями толстого кишечника, и 2 пациента (4,65%) с сочетанной патологией верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта. В исследовании Wassenaar M.J. et al. у 107 пациентов с акромегалией полипы были выявлены у 34% пациентов, что сопоставимо с нашими результатами, в то же время Delhougne B. et al. в исследовании на 103 пациентах, диагностированы полипы в 50% случаев, что может быть обусловлено меньшим количеством пациентов с исследуемой выборке [37,108]. Matano Y. et al. выявили полипы у 22% исследуемых пациентов с акромегалией, что схоже с результатами Vasen H.F. et al. [67, 103]. Интересно отметить, что авторы не выявили зависимости между частой развития полипов и уровнем ИРФ-1, что сопоставимо с нашими результатами.

Следует также отметить, что в нашем исследовании новообразования чаще выявлялись у лиц женского пола, количество женщин составило 30 человек (69,76%), среди которых 25 пациенток с доброкачественными полипами и 5 пациенток с раком желудка и карциномами толстой кишки, против 13 мужчин (30,23%) с доброкачественными полипами. Злокачественных новообразований у лиц мужского пола выявлено не было. В этом случае будет уместным отметить, что в нашей когорте преобладали лица женского пола, что могло повлиять на полученные результаты.

По результатам гистологического исследования преобладали гиперпластические полипы, которые составляли 53,3% от всех выявленных новообразований ЖКТ, в 26,7% случаев были диагностированы аденоматозные полипы, в 4,4% случаев аденомы толстой кишки и в 2,2% случаев были диагностированы ворсинчатые и зубчатые полипы. Полученные данные сопоставимы с данными мета-анализа, выполненного Rokkas T. et al., где авторы указывают на преобладание гиперпластических полипов у пациентов с акромегалией [89].

В исследовании Delhougne B. et al. процент выявления аденоматозных полипов составил 22,3% случаев, что сопоставимо с нашими данными, однако количество гиперпластических полипов в цитируемой работе составило 20%, что несколько меньше, по сравнению с нашим исследованием [37].

В исследовании Wassenaar M.J. et al. напротив, преобладали пациенты с аденоматозными полипами, кроме того, авторы не выявили зависимости между частотой их выявления возрастом и продолжительностью акромегалии [108]. В нашем исследовании статистически значимой разницы по продолжительности заболевания между группами пациентов без патологии ЖКТ и пациентов с диагностированными полипами также выявлено не было.

В целом в исследуемой когорте (120 пациентов) процент злокачественных новообразований составил 4,2%. В исследовании Torre M.L. et al., проведенном в 2010 году на 115 пациентах с акромегалией, процент злокачественных опухолей составил 2,6% (3 человека) [99]. Volfi F. et al. диагностировали 5% злокачественных опухолей толстого кишечника, однако, следует отметить, что данное исследование было проведено на небольшой выборке пациентов [24]. В целом проведенные исследования показывают статистически значимое превышение частоты выявления новообразований у пациентов с акромегалией в сравнении с группой контроля [37, 62, 89, 97].

В нашем исследовании группы контроля (лиц без гиперсекреции СТГ и новообразований ЖКТ) для определения предикторов в развитии новообразований желудочно-кишечного тракта не было, что было обусловлено следующими причинами:

- наше исследование не является эпидемиологическим
- эндоскопические методы исследования являются инвазивными манипуляциями, достаточно тяжело переносимыми пациентами, что обуславливает определенные трудности в поиске добровольцев
- проведение данных исследований затруднено экономическими аспектами, учитывая необходимое количество наблюдений в группе контроля
- использование данных проведенных исследований в профильных центрах, могло привести к большому количеству положительных результатов, так как пациенты, направленные на эндоскопические методы исследования, уже имеют жалобы, следовательно, риск выявления патологии в данном случае будет выше в сравнении с чистой выборкой. Кроме того, динамическое обследование пациентов в условии отсутствия жалоб, как правило, проводится только у лиц с отягощенным семейным анамнезом по полипозу или раку ЖКТ.

Таким образом, по результатам нашего исследования пациенты с акромегалией имеют более высокую частоту выявляемости новообразований щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта. В отношении щитовидной железы мы доказали статистически значимое превалирование патологии органа в целом и развития рака в частности в сравнении с общей популяцией.

Учитывая высокую распространенность новообразований у пациентов с акромегалией, закономерно возникает потребность в поиске достоверных предикторов для ранней диагностики опухолей и предупреждения развития

осложнений, обусловленных развитием этих образований и как следствие снижения риска смертности пациентов.

В качестве изучаемых предикторов развития новообразований щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта нами были рассмотрены ИРФ-1, СТГ, ИРИ, а также уровень фолиевой кислоты, 25-ОН- D, ИРФ-1-СБ-3. Кроме того, нами было изучено влияние возраста пациентов и длительности заболевания на развитие опухолей, а также значимость онкомаркеров СА 72-4 и СА 19-9 в диагностике новообразований.

Для пациентов с различными формами зоба щитовидной железы были рассчитаны медианы исследуемых показателей и проведен сравнительный анализ с пациентами без патологических изменений по данным УЗИ с вычислением U-критерия Манна-Уитни.

Интересно отметить, что статистически значимой разницы между группами по уровню ИРФ-1 выявлено не было, как в группе пациентов с узловым и диффузным зобом, так и у пациентов с диагностированным раком щитовидной железы. В то же время, результаты ряда исследований указывают на выраженное стимулирующее действие ИРФ-1 на фолликулярные клетки железы, что ассоциируется с повышенным риском развития рака [93]. Кроме того, длительное повышение уровня ИРФ-1 может способствовать увеличению объема железы, в то время как достижение ремиссии основного заболевания может приводить к нормализации объема [49].

Возраст также не имел статистически значимого влияния на развития узловой и диффузной формы зоба. Кроме того, не выявлено статистически значимой разницы между группами по уровню ИРФ-1, фолиевой кислоты, витамина D и уровню ИРФ-1-СБ-3.

Для пациентов со смешанным зобом, которые достоверно отличались по возрасту от группы пациентов без патологических изменений щитовидной железы по данным УЗИ, был проведен ROC-анализ с последующей бинарной

логистической регрессией. Анализ показал, что пациенты с акромегалией старше 31 года достоверно чаще страдают данной формой зоба.

Для группы пациентов с папиллярным раком также были проанализированные все вышеуказанные показатели. Однако достоверно значимой зависимости между длительностью заболевания и риском развития рака выявлено не было ($p=0,69$). Также не было выявлено статистически значимой зависимости от возраста пациентов ($p=0,86$), уровня ИРФ-1 ($p=0,7$), ИРИ ($p=0,3$), витамина D ($p=0,49$), фолиевой кислоты ($p=0,07$), ИРФ-1-СБ-3 ($p=0,56$). В то же время при сопоставлении больных акромегалией с пациентами группы контроля, имеющими подобные заболевания (фолликулярные аденомы и папиллярный рак), в случае доброкачественных новообразований пациенты с акромегалией имели статистически значимо более высокий уровень ИРФ-1СБ3 ($p=0,01$). А при сопоставлении групп пациентов с папиллярным раком статистически значимые различия были выявлены по уровню ИРФ-1-СБ3 ($p=0,04$) и ИРИ ($p=0,02$), которые были выше у пациентов с акромегалией, и по уровню витамина Д ($p=0,05$), больные акромегалией находились в более выраженном дефиците изучаемого показателя. При проведении статистического анализа отмечалась положительная корреляция между уровнем ИРФ-1 и ИРИ в группах пациентов с диффузным и смешанным зобом $r=0,54$ ($p < 0,05$) и $r=0,58$ ($p < 0,05$) соответственно, а также уровнем ИРИ и ИРФ-1-СБ3 $r=0,49$ ($p < 0,05$) у пациентов с диффузной формой зоба. Таким образом, несмотря на то что различий между группами с папиллярным раком и доброкачественными новообразованиями у больных акромегалией выявлено не было, возможно, при увеличении численности изучаемой когорты, данные показатели могли бы проявить себя, как значимые предикторы туморогенеза в щитовидной железе.

Интересно отметить, что по данным литературы при изучении влияния инсулинорезистентности на развитие рака щитовидной железы у пациентов без гиперсекреции СТГ, увеличение индекса НОМА ассоциировалось с более

высокой вероятности развития рака, а уровень ИРФ-1СБЗ не имел никакого значения в развитии опухоли [7].

Все вышеуказанные показатели были проанализированы в качестве предикторов туморогенеза и у пациентов с новообразованиями желудочно-кишечного тракта.

Все больные с проведенными эндоскопическими исследованиями ЖКТ были разделены на 3 группы: пациенты без выявленных новообразований, с доброкачественными полипами и аденомами, и пациенты с диагностированным раком. При изучении влияния возможных предикторов мы не разделяли пациентов на группы с новообразованиями верхних и нижних отделов ЖКТ.

При сравнении групп пациентов без новообразований и пациентов с полипами, достоверные различия были отмечены по возрасту ($p=0,04$). Пациенты с акромегалией старше 51 года имеют более высокий риск полипообразования, ОР – 1,85 (ДИ 95% 1,04 до 3,3). В то же время в исследовании Delhougne B. et al. увеличение частоты выявляемости полипов было ассоциировано с возрастом 55 лет и старше [37].

При сопоставлении групп пациентов без патологии ЖКТ и с выявленными новообразованиями, отмечалась статистически значимая разница по уровню СА 19-9. Интересно отметить, что уровень исследуемого маркера парадоксально был выше у пациентов без новообразований ($p=0,03$) в сравнении с пациентами с выявленными опухолями ЖКТ. В то же время при сравнении пациентов с полипами и раком достоверной разницы по уровню СА 19-9 выявлено не было. При этом в группе контроля, то есть у лиц без гиперсекреции СТГ, отмечалось статистически значимое увеличения уровня маркера в случае рака в сравнении с доброкачественными полипами ($p=0,03$). Учитывая достоверные различия между группами больных с акромегалией, мы рассмотрели данный показатель в качестве возможного предиктора развития новообразований: по данным ROC-анализа, площадь под кривой составила 0,67, что указывает на среднюю прогностическую

значимость исследуемого предиктора. Для определения модели прогноза была проведена бинарная логистическая регрессия, по данным которой, уровень СА-19-9 $\leq 8,8$ Ед/л достоверно повышает риск развития новообразований ЖКТ у пациентов с акромегалией, точность модели составила 61,8 %, чувствительность 79,3%, специфичность 42,3%, (β для СА 19-9 = -0,158, β для Const = 1,38; $p = 0,038$, $p = 0,036$ соответственно).

Ранее данный маркер не описывался как возможный диагностический критерий развития новообразований у пациентов с акромегалией, в связи с чем достаточно сложно сделать однозначные выводы. Возможно, полученные нами результаты являются особенностью выборки в нашем исследовании, или специфичны для пациентов с гиперсекрецией СТГ в целом. Однако гипотеза, что при определении СА 19-9 в сыворотке крови больных в 61,8% случаев данный показатель может предсказать вероятность развития новообразования является весьма перспективной. Поэтому мы считаем, что данный вопрос требует дальнейшего изучения на более крупной выборке пациентов.

Онкомаркер СА 72-4 не проявил себя как предиктор развития опухолей ни у пациентов с новообразованиями щитовидной железы, ни у пациентов с новообразованиями ЖКТ как в группе больных акромегалией, так и у пациентов без гиперсекреции СТГ. Однако, принимая во внимание, что данное исследование было выполнено на относительно небольшой выборке, сложно сделать однозначные выводы в отношении прогностического значения данного маркера.

Одним из показателей, который мы включили в качестве предиктора развития новообразований ЖКТ у пациентов с акромегалией, был ИРИ. В нашем исследовании достоверных различий в уровне данного показателя между пациентами с полипами и без патологии ЖКТ выявлено не было. При этом уровень ИРИ статистически значимо был выше у пациентов со злокачественными опухолями, в сравнении с пациентами с полипами. При проведении ROC-анализа и бинарной логистической регрессии, при уровне ИРИ $\geq 48,6$ мкЕ/мл, риск развития новообразований в ЖКТ у пациентов с акромегалией статистически

значимо выше (площадь под кривой - 0,86, точность модели составила 94,4%, чувствительность 40%, специфичность 98,5%). При этом данный уровень ИРИ ассоциирован как с появлением доброкачественного новообразования, так и злокачественного.

Более того, у пациентов с акромегалией, с диагностированным образованием в ЖКТ при уровне ИРИ $\geq 30,1$ мкЕ/мл, значимо повышается риск малигнизации (площадь под кривой 0,9, точность модели составляет 92,3%, чувствительность 80%, специфичность 95,2%).

Полученные нами результаты сопоставимы с результатами Colao A. et al. В данном исследовании авторы показали, что при уровне ИРИ 22.4 ± 8.8 мкЕ/мл достоверно увеличивается риск развития гиперпластических полипов ($p < 0,01$), при 38.0 ± 15.9 мкЕ/мл аденоматозных полипов ($P < 0,0001$), а уровень 59.0 ± 30.6 мкЕ/мл был ассоциирован с аденокарциномами ($P < 0,0001$) [32].

Yamamoto M., Fukuoka H. et al. при изучении распространенности новообразований у пациентов с акромегалией также отметили положительную корреляцию между частотой выявления новообразований ЖКТ и уровнем инсулинорезистентности [113].

Кроме того, в нашем исследовании была выявлена положительная корреляция между уровнем ИРИ и ИРФ-1, $r = 0,53$ ($p < 0,05$), что косвенно может указывать на то, что неконтролируемое течение заболевания, может увеличить риск развития новообразований. Однако достоверной разницы между пациентами с новообразованиями и без них по уровню ИРФ-1 и продолжительности заболевания в нашем исследовании выявлено не было.

При сравнительном анализе групп пациентов с полипами и раком также обращает на себя внимание значимое повышение уровня ИРФ-1СБЗ в группе пациентов с полипами ($p = 0,000017$), который также рассматривался в качестве предиктора новообразований.

Более того, при сопоставлении пациентов группы контроля и больных акромегалией с доброкачественными новообразованиями ЖКТ, последние имели статистически значимо более высокий уровень ИРФ-1СБЗ ($p=0,0001$). По данным проведенного ROC-анализа, площадь под кривой составила 0,98, что указывает на высокую прогностическую значимость исследуемого предиктора, а результаты бинарной логистической регрессии показали, что уровень ИРФ-1-СБЗ ≥ 3510 мг/мл достоверно повышает риск развития злокачественной опухоли как у пациентов без диагностированных ранее новообразований, так у пациентов с диагностированными полипами. Точность модели составила 96,4 %, чувствительность 80%, специфичность 98%. В то же время при сравнении пациентов группы контроля с полипами и раком подобных различий выявлено не было.

Полученные данные могут указывать, что ИРФ-1СБЗ и ИРИ являются специфическими предикторами развития новообразований ЖКТ у пациентов с акромегалией, могут использоваться в диагностике выявления новообразований и как прогностические критерии возможной малигнизации выявленных опухолей.

В исследовании Miraki-Moud F. et al. авторы также выявили повышенную экспрессию ИРФ-1-СБ-3 у больных акромегалией с доброкачественными и злокачественными новообразованиями [71], в то время как у пациентов без акромегалии риск развития злокачественных новообразований ассоциировался со снижением уровня ИРФ-1СБЗ [45].

Следует отметить, что в нашем исследовании не было группы контроля, а именно лиц без новообразований ЖКТ и отсутствием акромегалии. Однако, принимая во внимание данные диссертационной работы Моисеенко А.Б., которая была посвящена изучению взаимосвязи ИРФ-1, ИРФ-1СБЗ и инсулина с клинико-морфологическими особенностями колоректального рака у пациентов без соматотропиномы, достоверной разницы между пациентами без опухолей и колоректальным раком по уровню ИРФ-1СБЗ выявлено не было [3]. Уровень исследуемого показателя как у здоровых лиц, так и у пациентов с колоректальным

раком колебался в пределах 0,1-5 перцентили (Bloom 1990). В нашем исследовании уровень ИРФ-1-СБЗ группы контроля с полипами и раком ЖКТ соответствовал данным работы Моисеенко А.Б. В связи с чем набор контрольной группы пациентов без патологии ЖКТ и акромегалии мы сочли не целесообразным.

Кроме того, цель нашего исследования заключалась в изучении возможных предикторов у пациентов с акромегалией, поэтому сравнительный анализ проводился с группой пациентов без акромегалии, имеющих подобные заболевания, а именно полипы и рак ЖКТ.

В качестве возможных предиктора развития новообразований желудочно-кишечного тракта в настоящее время достаточно активно исследуется фолиевая кислота. Так, Torre M.L. et al. в своем исследовании на когорте из 115 пациентов с акромегалией выявили, что группы пациентов с низким уровнем фолиевой кислотой имели более высокий риск развития рака толстой кишки [99]. Схожие результаты были получены Lombardi M. et al. Кроме того, авторы исследовали влияние уровня витамина D и ИРИ на развитие новообразований у пациентов с акромегалией пришли к заключению, что уровень витамина D и ИРИ не влияет на частоту выявляемости опухолей, а уровень фолиевой кислоты, напротив, отрицательно коррелирует с частотой выявления новообразований [63]. Уровни витамина D и фолиевой кислоты в нашей работе, были сопоставимы между группами пациентов с диагностированными опухолями и без патологии ЖКТ, однако уровень ИРИ, по данным бинарной логистической регрессии и ROC-анализа, зарекомендовал себя, как достоверный предиктор развития опухоли у пациентов с акромегалией.

По данным проведенного ИГХ исследования, у пациентов с опухолями щитовидной железы, мы получили очень низкую экспрессию p53, и отсутствие экспрессии Ki-67 как у пациентов с акромегалией, так и в группе контроля.

В тоже время при исследовании опухолей желудочно-кишечного тракта, у больных акромегалией в доброкачественных опухолях была выявлена достаточно выраженная экспрессия Ki-67, медиана исследуемого показателя составила 50% [40;80]. При этом у пациентов группы контроля с той же патологией уровень экспрессии составил 19% [16,5;28,5]. Однако при сравнении групп пациентов с использованием U-критерия Манна-Уитни достоверной разницы между группами выявлено не было ($p=0,062$). Уровень экспрессии p53, напротив, был ниже у больных акромегалией и составил 1% [0;10] против 55% [5;85] группы контроля ($p=0,04$). Таким образом, можно предположить, что пациенты с акромегалией имеют более высокий риск озлокачествления за счет снижения уровня апоптоза. Хотя более логичным кажется, что у пациентов с гиперсекрецией СТГ и ИРФ-1 в первую очередь должны преобладать процессы пролиферации. В данном случае уместно будет отметить, что проводимое ИГХ исследование было выполнено на небольшой когорте пациентов, что могло повлиять на полученные результаты. Кроме того, у пациентов обеих групп отмечалась положительная корреляция между p53 и ИРФ-1СБЗ, у пациентов с акромегалией коэффициент по Спирмену $r=0,77$ ($p < 0,05$), для пациентов группы контроля уровень корреляции составил $r=0,63$ ($p < 0,05$). Учитывая значимое увеличение уровня ИРФ-1СБЗ у пациентов с акромегалией, можно предположить, что ИРФ-1СБЗ оказывает влияние на апоптоз, но у пациентов с акромегалией этот эффект снижен. TUNELL не проявил себя у подавляющего большинства пациентов с новообразованиями щитовидной железы и ЖКТ как у пациентов с акромегалией, так и у пациентов без гиперсекреции СТГ, за исключением одной пациентки 51 года с активной фазой акромегалии (ИРФ-1=713,5 нг/мл) с диагностированным аденоматозным полипом.

В литературе имеются единичные работы, посвященные изучению ИГХ особенностей опухолей ЖКТ. Так, в одном из проведенных исследований Dutta P. et al. выявили повышенную экспрессию Ki-67 у пациентов с акромегалией в сравнении с контролем, а также резко положительное окрашивание TUNELL у

пациентов с аденокарциномой без акромегалии. В нашем исследовании уровень экспрессии Ki-67 также был выше у пациентов с акромегалией, возможно, увеличение выборки позволило бы получить достоверные различия. Однако TUNELL у нашей когорты не проявил себя как прогностически значимый маркер апоптоза ни у пациентов с акромегалией, ни у пациентов группы контроля. Кроме того, в исследовании цитируемого автора была выявлена положительная корреляция между уровнем Ki-67 и ИРФ-1[40], у пациентов нашей когорты данной зависимости выявлено не было. Уровень Ki-67 положительно коррелировал с СА 19-9 у пациентов группы контроля $r=0,68$ ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в проведенном нами исследовании, были получены результаты, подтверждающие высокую частоту выявляемости новообразований щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией. Кроме того, статистически доказано превышение риска развития рака щитовидной железы в сравнении с общей популяцией.

В ходе поиска достоверных предикторов развития опухолей, нами были продемонстрированы доказательства прогностической значимости уровней ИРИ и ИРФ-1СБ-3 в диагностике новообразований ЖКТ в целом и озлокачествлении имеющихся опухолей в частности.

Учитывая простоту выполнения метода и статистически достоверные результаты, уровень ИРИ был использован для разработки алгоритма обследования желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией (рис 15).

Вместе с тем необходимо проведение проспективного исследования, с участием большого числа пациентов с акромегалией, для подтверждения полученных нами результатов и внедрения остальных маркеров в рутинную практику.

Также, достаточно перспективным представляется дальнейшее изучение возможного влияния ИРФ-1СБ3, ИРИ и витамина Д на туморогенез в щитовидной железе, так как в своем исследовании мы получили достоверно значимые различия между пациентами с акромегалией и группой контроля по данным показателям. В отношении опухолей ЖКТ, напротив, витамин Д не проявил себя как прогностически значимый маркер развития новообразований, все сравниваемые группы были сопоставимы по данному показателю. Схожие результаты были получены и при изучении уровня фолиевой кислоты. Возможно, витамин Д и фолиевая кислота не имеют значимого влияния на развитие новообразований ЖКТ или полученные нами результаты являются особенностью изучаемой выборки, данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Кроме того, использование СА 19-9 в диагностике новообразований ЖКТ, может способствовать более точному прогнозированию вероятности развития опухоли ЖКТ.

Также в нашем исследовании было продемонстрировано, что Ki-67 и p 53 не являются специфичными маркерами прогрессии опухоли в щитовидной железе, однако, достаточно хорошо себя проявили как маркеры пролиферации и апоптоза в опухолях ЖКТ.

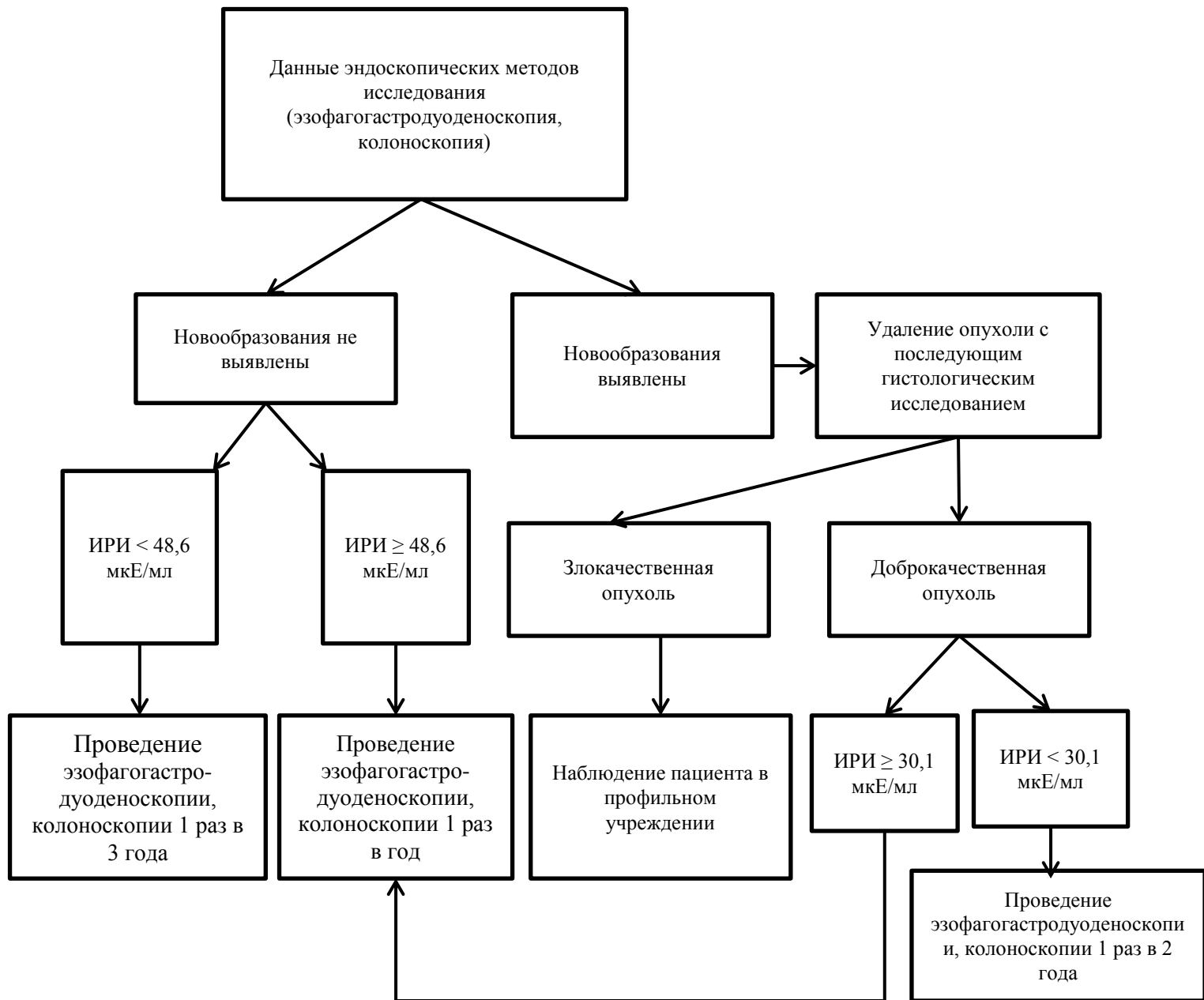


Рисунок 15. Алгоритм обследования желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией.

ВЫВОДЫ

1. Частота выявляемости патологии щитовидной железы у пациентов с акромегалией достоверно выше, чем в общей популяции: узлового зоба в 1,69 раза, диффузного зоба в 2,32 раза, смешанного зоба в 5,96 раз, рака щитовидной железы в 6,05 раз.
2. Пациенты с акромегалией старше 31 года чаще страдают смешанной формой зоба.
3. Частота выявляемости новообразований желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией составила 35,8% с преобладанием гиперпластических и аденоматозных полипов, рак был диагностирован в 4,2% случаев.
4. Частота выявляемости новообразований как щитовидной железы, так и желудочно-кишечного тракта не зависела ни от активности, ни от длительности заболевания (акромегалии).
5. Уровень ИРИ является ценным прогностическим маркером новообразований ЖКТ: при уровне $\text{ИРИ} \geq 48,6$ мкЕ/мл возрастает риск развития опухоли (точность модели 94,4%, чувствительность 40%, специфичность 98,5%), при уровне $\text{ИРИ} \geq 30,1$ мкЕ/мл достоверно повышается риск малигнизации имеющего новообразования (точность модели составляет 92,3%, чувствительность 80%, специфичность 95,2%).
6. Уровень ИРФ-1СБЗ является прогностически значимым предиктором развития опухолей ЖКТ у пациентов с акромегалией: при уровне $\text{ИРФ-1СБ-3} \geq 3510$ мг/мл достоверно повышается риск развития злокачественной опухоли как у пациентов без диагностированных ранее новообразований, так и с диагностированными полипами (точность модели 96,4 %, чувствительность 80%, специфичность 98%).
7. Снижение уровня СА 19-9 $< 8,8$ ЕД/мл статистически значимо повышает риск развития новообразований ЖКТ (точность 61,8 %, чувствительность 79,3%, специфичность 42,3%).

8. Пациенты с акромегалией имеют статистически более низкий уровень апоптоза, по уровню экспрессии p53 в полипах желудочно-кишечного тракта в сравнении с группой контроля.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая высокую частоту выявляемости патологии щитовидной железы, пациенты с акромегалией, особенно старше 31 года, должны проходить ежегодный обязательный мониторинг с выполнением УЗИ.
2. Принимая во внимание полученные результаты, пациенты с акромегалией относятся к группе риска по развитию папиллярного рака щитовидной железы. В связи с чем при обнаружении узловых образований всем пациентам, в обязательном порядке, должна быть выполнена ТАБ независимо от общепринятых рекомендаций Европейского консенсуса по диагностике и лечению узловых образований щитовидной железы.
3. Учитывая высокую частоту выявления новообразований желудочно-кишечного тракта, пациентам с акромегалией старше 51 года рекомендовано проходить обследование желудочно-кишечного тракта согласно принятому алгоритму (рис 15).
4. При проведении эндоскопических методов исследования (гастроскопии/колоноскопии), рекомендовано удаление полипов при первичном их обнаружении ввиду высоко риска малигнизации.

Список сокращений

ГР – гормон роста

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИГХ исследование - иммуногистохимическое исследование

ИРИ – иммунореактивный инсулин

ИРФ – инсулиноподобный фактор роста

ИРФ-1СБЗ - инсулиноподобный фактор роста – связывающий белок 3

ИХЛА - иммунохимиолюминесцентный анализ

МЭН синдром – синдром множественных эндокринных неоплазий

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ПСА – простатспецифический антиген

РИРФ - рецепторы инсулиноподобных ростовых факторов

СР – стадия ремиссии

СС - соматостатин

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХИАМ - хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах

Список литературы

1. Акромегалия / под ред. Академика РАН и РАМН Дедова И.И., член-корреспондента РАМН Мельниченко Г.А.
2. Клиническая нейроэндокринология / под ред. Академика РАН и РАМН Дедова И.И. – М. : УП Принт, 2011- С 343
3. Моисеенко А. Б. Инсулиноподобный фактор роста-1, связывающий его белок-3 и инсулин: связь с клинко-морфологическими особенностями колоректального рака: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.14 / Моисеенко Андрей Борисович. – СПб., 2003. – 22с.
4. Пронин А.В. Состояние органов репродуктивной системы у пациенток с акромегалией: автореф. дис. канд. мед. наук.: 14.01.01, 14.01.02/ Пронин Алексей Вячеславович. М., 2010. - 28с.
5. Роживанов Р. В. Фабричнова А. А. Лепетухин А. Е. Дубский С. А. Курбатов Д. Г. Риск развития гиперплазии и рака предстательной железы при акромегалии // Проблемы эндокринологии. - 2010. -№5. - С 30-32.
6. Шелепова В.М., Кадагидзе З.Г. Опухолевые маркеры // Вестник Московского Онкологического Общества. – 2007. - № 1.
7. Akker M., Güldiken S., Sipahi T., Palabıyık O., Tosunoğlu A., Çelik Ö., Tunçbilek N., Sezer A., Süt N. Investigation of insulin resistance gene polymorphisms in patients with differentiated thyroid cancer // Mol Biol Rep. - 2014. – Vol 41(5). - P3541-7
8. Alexander L., Appleton D., Hall R., Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region.// Clin Endocrinol (Oxf). - 1980. - Vol 12. – P. 71–79
9. Ayude D., Rodríguez-Berrocal F.J., Ayude J., Blanco-Prieto S., Vázquez-Iglesias L., Vázquez-Cedeira M., Páez de la Cadena M. Preoperative serum CA 72,4 as prognostic factor of recurrence and death, especially at TNM stage II, for colorectal cancer // BMC Cancer . - 2013. - Vol 12. - №13. - P. 543.
10. Ayuk J., Clayton R.N., Holder G., Sheppard M.C., Stewart P.M., Bates A.S. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth

- factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly// J Clin Endocrinol Metab. - 2004. - Vol 89(4). – P.1613-1617.
11. Baldvinsdottir T., Jonasson J.G., Thorsson A.V. Epidemiology of pituitary tumorous in Iceland 1955-2007: a Nationwide study // 10th European Congress of Endocrinology, 3-7 May, Berlin, Germany. Endocrine Abstracts. – May, 2008 - V16 - P.315
 12. Bałdys-Waligórska A., Gołkowski F., Krzentowska A., Sokołowski G., Hubalewska-Dydejczyk A. Evaluation of the efficacy of Octreotide LAR in the treatment of acromegaly yearly observation // Przegl Lek. – 2009. – Vol 66(5). – P. 218-21.
 13. Bałdys-Waligórska A., Krzentowska A., Gołkowski F., Sokołowski G., Hubalewska-Dydejczyk A. The prevalence of benign and malignant neoplasms in acromegalic patients // Pol J Endocrinol. – 2010. – Vol 61 (1). - P. 29-34.
 14. Balkany C., Cushing G.W. An association between acromegaly and thyroid carcinoma // Thyroid, 1995. – Vol - 5. – P 47-50.
 15. Baris D., Gridley G., Ron E., Weiderpass E., Møller L., Ekbom A., Olsen JH., Baron J.A., Fraumeni J.F. Jr. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark // Cancer Causes Control. – 2002, Jun. – Vol 13(5). – P. 395-400.
 16. Bates A.S., Van't Hoff W., Jones J.M., Clayton R.N. An audit of outcome of treatment in acromegaly// Q J Med. – 1993.- Vol 86(5).- P. 293-299
 17. Bates A.S., Van't., Hoff W., Jones J.M. Does treatment of acromegaly affect life expectancy?// Metabolism. – 1995.- Vol 44 (suppl. 1).- P.1-5.
 18. Bayerdörffer E., Mannes G.A., Ochsenkühn T., Dirschedl P., Wiebecke B., Paumgartner G. Unconjugated secondary bile acids in the serum of patients with colorectal adenomas // Gut. – 1995. - Vol 36(2). – P. 268–273
 19. Bengtsson B., Eden S., Ernest I., Oden A., Sjörgen B. Epidemiology and long term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. // Acta Medica Scandinavica. - 1988. - Vol 223(4). – P. 327-35

20. Bettington M., Walker N., Rosty C., Brown I., Clouston A., McKeone D., Pearson S.A., Klein K., Leggett B., Whitehall V. Serrated tubulovillous adenoma of the large intestine // *Histopathology*. - 2015. - Jul 25.
21. Bettington M.L., Walker N.I., Rosty C., Brown I.S., Clouston A.D., McKeone D.M., Pearson S.A., Klein K., Leggett B.A., Whitehall V.L. A clinicopathological and molecular analysis of 200 traditional serrated adenomas // *Mod Pathol*. - 2015, Mar. – Vol 28(3). – P. 414-27.
22. Bichell D.P., Kikuchi K., Rotwein P. Growth hormone rapidly activates insulin-like growth factor I gene transcription in vivo// *Mol Endocrinol*. - 1992. - Vol. 6. - P.1899-1908.
23. Biermasz N.R., Dakker F.W., Pereira A.M., van Theil S.W., Slutte P.J., van Dulken H., Romijn J.A., Roelfsema F. Determinants of in treated acromegaly in a single center: predictive value of serial insulin-like growth factor I measurements// *J Clin Endocrinol Metab*. – 2004. - Vol 89(6). – P. 2789-2796
24. Bolfi F., Miot H.A., Resende M., Mazeto G.M., Romeiro F.G., Yamashiro Fda S, Nunes V. dos S. Frequency of various types of neoplasia in a group of acromegalic patients. // *Endocrinol Metabol*. – 2013. – Vol 57(8). – P. 612-6.
25. Boulware S.D., Tamborlane W.V., Rennert N.J. et al. Comparison of the metabolic effects of recombinant human insulin-like growth factor-I and insulin. Dose-response relationships in healthy young and middle-age adults // *J Clin Invest*. - 1994, Vol. 93, P.1131-1139.
26. Brown I.S., Bettington M.L., Bettington A., Miller G., Rosty C. Adverse histological features in malignant colorectal polyps: a contemporary series of 239 cases // *J Clin Pathol*. – 2015. - Sep 30.
27. Brunner J.E., Johnson C.C., Zafar S., Peterson E.L., Mellinger R.C. Colon cancer and polyps in acromegaly: increased risk associated with family history of colon cancer // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 1990. – Vol 32(1). - P.65-71.
28. Cannavò S., Squadrito S., Finocchiaro M.D., Curtò L., Almoto B., Vieni A., Trimarchi F. Goiter and impairment of thyroid function in acromegalic patients:

- basal evaluation and follow-up // *Horm Metab Res.* - 2000 May. - Vol 32(5). – P.190-5.
29. Cheung N.W., Boyages S.C. The thyroid gland in acromegaly: an ultrasonographic study // *Clin Endocrinol.* – 1997. – Vol 46. – P.545-9.
 30. Clayton P.E., Banerjee I., Murray P.G., Renehan A.G. Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk // *Nat Rev Endocrinol.* – 2011. – Vol 7. - № 1. - P. 11-24
 31. Colao A., Ferone D., Marzullo P., Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management // *Endocr Rev.* – 2004. – Vol 25(1). – P. 102-152
 32. Colao A., Pivonello R., Auriemma R.S., Galdiero M., Ferone D., Minuto F., Marzullo P., Lombardi G. The association of fasting insulin concentrations and colonic neoplasms in acromegaly: a colonoscopy-based study in 210 patients // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2007 Oct. – Vol 92(10). – P.3854-60.
 33. Colao A., Pivonello R., Galdiero M., Auriemma R.S., Ferone D., Paolo Marzullo, Lombardi G. Fasting insulin levels are predictors of colonic lesions in patients with acromegaly: an observational, open, prospective study in 189 patients // 9th European Congress of Endocrinology. - 2007, 28 April-2 May, Budapest, Hungary *Endocrine Abstracts*, April, 2007. - V14 - OC3.7.
 34. Cooke N.E., Ray J., Watson M.A., et al. Human growth hormone gene and the highly homologous growth hormone variant gene display different splicing patterns // *J Clin Invest.* – 1998. - Vol.82. - P.270-275.
 35. Corrêa L.L., Lima G.A., Paiva H.B., Silva C.M., Cavallieri S.A., Miranda L.C., Gadelha M.R. Arq Bras Prostate cancer and acromegaly // *Endocrinol Metabol.* - 2009 Nov. - Vol 53(8). – P. 963-8.
 36. Dagdelen S., Cinar N., Erbas T. Increased thyroid cancer risk in acromegaly // *Pituitary.* - 2014 Aug. – Vol 17(4). – P. 299-306.
 37. Delhougne B., Deneux C., Abs R., Chanson P., Fierens H., Laurent-Puig P., Duysburgh I., Stevenaert A., Tabarin A., Delwaide J., Schaison G., Belaïche J., Beckers A. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and

- pathological study in 103 patients // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1995 - Vol 80(11).- P. 3223-6.
38. dos Santos M.C., Nascimento G.C., Nascimento A.G., Carvalho V.C., Lopes M.H., Montenegro R., Montenegro R. Jr., Vilar L., Albano M.F., Alves A.R., Parente C.V., dos Santos Faria M. Thyroid cancer in patients with acromegaly: a case-control study // *Pituitary.* 2013. - Vol 16(1). – P. 109-14
 39. Duchrow M., Gerdes J., Schlüter C. The proliferation-associated Ki-67 protein: definition in molecular terms. // *Cell Prolif.* – 1994. – Vol 27(5). – P. 235-42.
 40. Dutta P., Bhansali A., Vaiphei K., Dutta U., Ravi Kumar P., Masoodi S., Mukherjee K.K., Varma A., Kochhar R. Colonic neoplasia in acromegaly: increased proliferation or decreased apoptosis? // *Pituitary.* – 2012. – Vol 15(2). - P. 166-73
 41. Dworakowska D., Gueorguiev M., Kelly P., Monson J.P., Besser G.M., Chew S.L., Akker S.A., Drake W.M., Fairclough P.D., Grossman A.B., Jenkins P.J. Repeated colonoscopic screening of patients with acromegaly: 15-year experience identifies those at risk of new colonic neoplasia and allows for effective screening guidelines // *Eur J Endocrinol.* – 2010. – Vol 163(1). – P. 21-8
 42. Elisei R., Lorusso L., Romei C., Bottici V., Mazzeo S., Giani C., Fiore E., Torregrossa L., Insilla A.C., Basolo F., Guerini A., Menghi A., Poletti A., Cugudda L., Vitti P. Medullary thyroid cancer secreting carbohydrate antigen 19-9 (Ca 19-9): a fatal case report // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2013. – Vol 98(9). – P. 3550-4.
 43. Etxabe J., Gaztambide S., Latorre P., Vazquez J.A. Acromegaly: an epidemiological study // *J Endocrinol Invest.* – 1993. – Vol 16(3). – P. 181-187
 44. Gasperi M., Martino E., Manetti L., Arosio M., Porretti S., Faglia G., et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multicenter study // *J Endocrinol Invest.* – 2002. – Vol 25. – P. 240-5
 45. Giovannucci E., Pollak M.N., Platz E.A., Willett W.C., Stampfer M.J., Majeed N., Colditz G.A., Speizer F.E., Hankinson S.E. A prospective study of plasma insulin-

- like growth factor-1 and binding protein-3 and risk of colorectal neoplasia in women // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2000. – Vol 9(4). – P. 345-9.
46. Gullu B.E., Celik O., Gazioglu N., Kadioglu P. Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly// *Pituitary.* – 2010. – Vol 13(3). – P. 242-8.
 47. Hankinson S.E., Willett W.C., Colditz G.A., Hunter D.J., Michaud D.S., Deroo B., Rosner B., Speizer F.E., Pollak M. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer // *Lancet.* – 1998. – Vol 9. - № 351. – P. 1393-6.
 48. Heatherington A.W., Ranson S.W. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat // *Anat Rec.* – 1940. - Vol.78. - P.149.
 49. Herrmann B.L., Baumann H., Janssen O.E., Görges R., Schmid K.W., Mann K. Impact of disease activity on thyroid diseases in patients with acromegaly: basal evaluation and follow-up // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* – 2004. – Vol 112(5). – P. 225-30.
 50. Holdaway I.M., Rajasoorya R.C., Gamble G.D. Factors influencing mortality in acromegaly // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2004. – Vol 89(2). – P.667-674
 51. Jass J.R. Hyperplastic polyps and colorectal cancer: is there a link? // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* – 2004. – Vol 2. – P.1–8.
 52. Jenkins P.J., Besser M. Acromegaly and cancer: a problem // *Clinical Endocrinol. Metab.* – 2001. –Vol 86. - P2935-2941
 53. Jones J.I., Clemmons D.R. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions // *Endocr Rev.* – 1995. - Vol 16. – P. 3-34.
 54. Jung J.H., Kwon H.J., Kim T.J., Cho H.J., Kim H.K., Cheung D.Y., Kim J.I., Kim J.K. Immunohistochemical expression of p53, Bcl-2, and Ki-67 proteins in traditional serrated adenomas of colon // *Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 62(6). – P. 336-43.
 55. Kaczka A., Kumor A., Pietruczuk M., Małeczka-Panas E. Serum concentration of insulin, C-peptide and insulin-like growth factor I in patients with colon adenomas and colorectal cancer // *Pol Merkur Lekarski.* – 2007. – Vol 22(131). – P. 373-5.

56. Kasagi K., Shimatsu A., Miyamoto S., Misaki T., Sakahara H., Konishi J. Goiter associated with acromegaly: sonographic findings of the thyroid gland // *Thyroid*. – 1999. – Vol 9. – P. 792-6.
57. Kauppinen-Mäkelin R., Sane T., Välimäki M.J., Markkanen H., Niskanen L., Ebeling T., Jaatinen P., Juonala M., Pukkala E. Increased cancer incidence in acromegaly a nationwide survey // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2010. – Vol 72(2). – P. 278-9.
58. Khandwala H.M., McCutcheon I.E., Flyvbjerg A., Friend K.E. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth // *Endocr Rev*. – 2000. – Vol 21(3). – P. 215-44.
59. Kurimoto M., Fukuda I., Hizuka N., Takano K. The prevalence of benign and malignant tumors in patients with acromegaly at a single institute // *Endocr J*. – 2008. – Vol 55(1). – P. 67-71.
60. Ladas S.D., Thalassinou N.C., Ioannides G., Raptis S.A. Does acromegaly really predispose to an increased prevalence of gastrointestinal tumours? // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 1994. – Vol 41(5). – P. 597-601.
61. Landin-Wilhelmsen K., Lundberg P., Lappas G., Wilhelmsen L. Insulin-like Growth Factor I Levels in Healthy Adults // *Hormone Research*. – 2004. - Vol 62(suppl 1). – P. 8-16
62. Larijani B., Aliannejad R., Khaleghnejad-Tabari N., Baradar-Jalili R., Ansari R., Tavangar S.M., Bandarian F. The prevalence of polyp in colon of patients with acromegaly // *Arch Iran Med*. 2007. - Vol 10. – P. 236–238
63. Lombardi M., Scattina I., Sardella C., Urbani C., Marciano E., Signori S., Ruocco L., Pellegrini G., Martino E., Bogazzi F. Serum factors associated with precancerous colonic lesions in acromegaly // *J Endocrinol Invest*. 2013. - Vol 36(8). – P. 545-9.
64. Ma J., Giovannucci E., Pollak M., June M., Chan J., Gaziano M., Willett W., Meir J. Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-1 and IGF-binding protein-3 // *J Nat Cancer inst*. 1999. – Vol 91. – P. 620-625,

65. Marchisotti F.G., Umeda L.M., Zach P.L., Saldanha M.D., First O.S., Liberman B. Acromegaly and thyroid disease: prevalence of thyroid cancer // *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005. - Vol 49(5). – P. 843-9
66. Marzullo P., Cuocolo A., Ferone D., Pivonello R., Salvatore M., Lombardi G., Colao A. Cardiac effect of thyrotoxicosis in acromegaly // *J Clin Endocrinol Metab.* 2000. – Vol 85(4). – P. 1426-32.
67. Matano Y., Okada T., Suzuki A., Yoneda T., Takeda Y., Mabuchi H. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly and its relationship with serum growth hormone levels // *Am J Gastroenterol.* 2005. - Vol 100. - P. 1154 – 1160.
68. McCarthy K., Laban C., McVittie C.J., Ogunkolade W., Khalaf S., Bustin S., Carpenter R., Jenkins P.J. The expression and function of IGFBP-3 in normal and malignant breast tissue // *Anticancer Res.* 2009. Vol 29(10) - P. 3785-90.
69. McVittie C.J., Ogunkolade W., Khalaf S., Bustin S., Carpenter R., Jenkins P.J. The expression and function of IGFBP-3 in normal and malignant breast tissue // *Anticancer Res.* 2009. – Vol 29(10). – P. 3785-90
70. Meyers D.E., Cuneo R.C. Controversies regarding the effects of hormone on the heart // *Mayo Clin. Proc.*-2003.-Vol.78. - №12 - P.1521-1526
71. Miraki-Moud F., Jenkins P.J., Fairclough P.D., Jordan S., Bustin S.A., Jones A.M., Lowe D.G., Monson J.P., Grossman A.B., Besser G.M., Camacho-Hübner C. Increased levels of insulin-like growth factor binding protein-2 in sera and tumours from patients with colonic neoplasia with and without acromegaly // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001. – Vol 54(4). – P. 499-508.
72. Miyakawa M., Saji M., Tsushima M., Wakai K., Shizume K. Thyroid volume and serum thyroglobulin levels in patients with acromegaly: correlation with plasma insulin-like growth factor I levels // *J Clin Endocrinol Metab.* 1988. – Vol 67(5). – P. 973-8
73. Mohan S., Baylink D.J. IGF-binding proteins are multifunctional and act via IGF-dependent and independent mechanisms // *J Endocrinol,* 2002. - Vol 175. – P. 19-31.

74. Mustacchi P., Shimkin M.B. Occurrence of cancer in acromegaly and hypopituitarism // *Cancer*. 1956. – Vol 10. – P. 100–104
75. Nabarro J.D. Acromegaly // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987. - Vol 26. - № - 4. – P. 481-512
76. Ochsenkühn T., Bayerdörffer E., Meining A., Schinkel M., Thiede C., Nüssler V., Sackmann M., Hatz R., Neubauer A., Paumgartner G. Colonic mucosal proliferation is related to serum deoxycholic acid levels // *Cancer*. 1999. – Vol 85(8). - P. 1664-9.
77. Ogawa M., Hori H., Hirayama M., Kobayashi M., Shiraishi T., Watanabe Y., Komada Y. Anaplastic transformation from papillary thyroid carcinoma with increased serum CA19-9 // *Pediatr Blood Cancer*. 2005. – Vol 45(1). – P. 64-7.
78. Ogunkolade B.W., Boucher B.J., Fairclough P.D., Hitman G.A., Dorudi S., Jenkins P.J., Bustin S.A. Source Expression of 25-hydroxyvitamin D-1-alpha-hydroxylase mRNA in individuals with colorectal cancer // *Lancet*. 2002. - Vol 25. – P. 1831-2
79. Orme S.M., McNally R.J.Q., Cartwright R.A., Belcheta P.E. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study // *J Clin Endocrinol Metab*. 1998. – Vol 83. – P. 2730-2734.
80. Petroff D., Tönjes A., Grussendorf M., Droste M., Dimopoulou C., Stalla G., Jaursch-Hancke C., Mai M., Schopohl J., Schöfl C. The Incidence of Cancer Among Acromegaly Patients: Results From the German Acromegaly Registry // *J Clin Endocrinol Metab*. 2015. – Vol 100(10). – P. 3894-902.
81. Rajasoorya C., Holdaway M.P., Scott D.J. et al. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly // *Clin Endocrinol*, 1994. - Vol 41. - №1. – P. 95-102
82. Rees A., Scanlon M. The physiology of the growth hormone/insulin-like growth factor axis. In: *Growth hormone deficiency in adults* // Oxford PharmaGenesis. 2003. - P. 15-28.
83. Reichlin S. Somatostatin. // *N Engl J Med*. 1983. – Vol 309. P. 1495–501. - P.1556–63.

84. Reincke M., Retersenn., Buchfelder M. et al. The German Acromegaly Registry: description of the database and initial results // *Experimental and clinical endocrinology and diabetes*. – 2006.-Vol 114. - P.498-505
85. Renehan A.G., Bhaskar P., Painter J.E., O' Dwyer S.T., Haboubi N., Ball S.G., Shalet S.M. The prevalence and characteristics of colorectal neoplasia in acromegaly // *Clin Endocrinol Metab*. – 2000. - Vol 85. – P. 3417-3424
86. Resmini E., Tagliaco A., Bacigalupo L., Giordano G., Melani E., Rebora A., Minuto F., Rollandi G.A., Ferone D. CT-colonography in acromegaly // *90th Annual Meeting. San Francisco*. - 2008; 2—728
87. Reverter J.L., Fajardo C., Resmini E., Salinas I., Mora M., Llatjós M., Sesmilo G., Rius F., Halperin I., Webb S.M., Ricart V., Riesgo P., Mauricio D., Puig-Domingo M. Benign and malignant nodular thyroid disease in acromegaly. Is a routine thyroid ultrasound evaluation advisable? // *PLoS One*. 2014 Aug 15;9(8):e104174. doi: 10.1371/journal.pone.0104174. eCollection 2014.
88. Rogozinski A., Furioso A., Glikman P., Junco M., Laudi R., Reyes A., Lowenstein A. Thyroid nodules in acromegaly // *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012. – Vol 56(5). – P. 300-4.
89. Rokkas T., Pistiolas D., Sechopoulos P., Margantinis G., Koukoulis G. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis // *World J Gastroenterol*. 2008. - №14. – Vol 14(22). – P. 3484-9.
90. Ron E., Gridley Z., Hrubec Z., Page W., Arora S., Fraumeni J.F. Acromegaly and gastrointestinal cancer // *Cancer*. 1991. - Vol 68. – P. 1673 – 1677
91. Ruchala M., Skiba A., Gurgul E., Uruski P., Wasko R., Sowinski J. The occurrence of thyroid focal lesions and a need for fine needle aspiration biopsy in patients with acromegaly due to an increased risk of thyroid cancer // *Neuro Endocrinol Lett*. 2009;. – Vol 30(3). – P. 382-6.
92. Sekizawa N., Hayakawa E., Tsuchiya K., Yoshimoto T., Akashi T., Fujii T., Yamada S., Hirata Y. S. Acromegaly associated with multiple tumors // *Intern Med*. 2009. – Vol 48(15). – P. 1273-8.

93. Siegel G., Tomer Y. Is there an association between acromegaly and thyroid carcinoma? // *Endocr Res.* 2005. – Vol 31(1). – P. 51-8.
94. Souza S.C., Frick G.P., Yip R., Lodo R.B. et al. Growth hormone stimulates tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 // *J Biol Chem.* 1994. - Vol. 269. - P.3085-3088.
95. Swearingen B., Barker F.G., Katznelson L., Biller B.M., Grinspoon S., Klibanski F., Moayeri N., Black P.M., Zervas N.T. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly // *J Clin Endocrinol Metab.* 1998. - Vol 83(10). – P. 3419-3426
96. Swiderska M., Choromańska B., Dąbrowska E., Konarzewska-Duchnowska E., Choromańska K., Szczurko G., Myśliwiec P., Dadan J., Ladny J.R., Zwierz K. The diagnostics of colorectal cancer // *Contemp Oncol (Pozn).* 2014.- Vol 18(1). – P. 1-6.
97. Terzolo M., Reimondo G., Gasperi M., Cozzi R., Pivonello R., Vitale G., Scillitani A., Attanasio R., Cecconi E., Daffara F., Gaia E., Martino E., Lombardi G., Angeli A., Colao A. Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy // *J Clin Endocrinol Metab.* 2005. – Vol 90(1). – P. 84-90.
98. Tita P., Ambrosio M.R., Scollo C., Carta A., Gangemi P., Bondanelli M., Vigneri R., degli Uberti E.C., Pezzino V. High prevalence of differentiated thyroid carcinoma in acromegaly // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005. – Vol 63(2). P. 161-7
99. Torre M.L., Russo G.T., Ragonese M., Giandalia A., De Menis E., Arnaldi G., Alibrandi A., Buda C., Romanello G., Romeo E.L., Cucinotta D., Trimarchi F., Cannavo .S. MTHFR C677T polymorphism, folate status and colon cancer risk in acromegalic patients // *Pituitary.* 2014/ - Vol 17(3). – P. 257-66.
100. Uchoa H.B., Lima G.A., Corrêa L.L., Vidal A.P., Cavallieri S.A., Vaisman M., Buescu A., Gadelha M.R. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: experience of a Brazilian center // *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013/ - Vol 57(9). – P. 685-90.

101. Unnikrishnan A.G., Agrawal N.K., Kumar R., Thazhath S.S., Reddy D.V., Singh S.K. Toxic thyroid adenoma and acromegaly: an unusual association // J Assoc Physicians India. 2003. – Vol 51. – P. 412-3.
102. van der Lely A.J., Beckers A., Daly A., Lamberts S. W., Clemmons D. R. Acromegaly - pathology, diagnosis and treatment // CRC Pres. – 2005. – P 168.
103. Vasen H.F., van Erpecum K.J., Roelfsema F., Raue F., Koppeschaar H., Griffioen G., et al. Increased prevalence of colonic adenomas in patients with acromegaly // Eur J Endocrinol. 1994. - Vol 131. – P. 235 – 237
104. Veysey M.J., Thomas L.A., Mallet A.I., Jenkins P.J., Besser G.M., Murphy G.M., Dowling R.H. Colonic transit influences deoxycholic acid kinetics // Gastroenterology. 2001. – Vol 121. – P. 812–822
105. Volterrani M., Giustina A., Lorusso R., Giordano A., Does growth hormone play a role in chronic heart failure? // Heart Fail Monit. 2002. – Vol 3(2). - P. 60-4.
106. Volterrani M., Giustina A., Manelli F., Cicoira M.A., Lorusso R., Giordano A. Role of growth hormone in chronic heart failure: therapeutic implications // Ital Heart J. 2000. - Vol 1(11). - P. 732-8.
107. Wanke R., Hermanns W., Folger S., Wolf E., Brem G. Accelerated growth and visceral lesions in transgenic mice expressing foreign genes of the growth hormone family: an overview // Pediatr Nephrol. 1991. – Vol 5(4). – P. 513-21.
108. Wassenaar M.J., Cazemier M., Biermasz N.R., Pereira A.M., Roelfsema F., Smit J.W., Hommes D.W., Felt-Bersma R.J., Romijn J.A. Acromegaly is associated with an increased prevalence of colonic diverticula: a case-control study // J Clin Endocrinol Metab. 2010. – Vol 95(5). – P. 2073-9.
109. Webb S.M., Casanueva F., Wass J.A. Oncological complications of excess GH in acromegaly // Pituitary. 2002. – Vol 5(1). – P. 21-5.
110. Wolinski K., Czarnywojtek A., Ruchala M. Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly meta-analysis and systematic review. PLoS One. 2014. - Feb 14;9(2):e88787. doi: 10.1371/journal.pone.0088787. eCollection 2014.

111. Wüster C., Steger G., Schmelzle A., Gottswinter J., Minne H.W., Ziegler R. Increased incidence of euthyroid and hyperthyroid goiters independently of thyrotropin in patients with acromegaly // *Horm Metab Res.* 1991. - Vol 23(3). – P. 131-4
112. Wynter C.V., Walsh M.D., Higuchi T., Leggett B.A., Young J., Jass J.R. Methylation patterns define two types of hyperplastic polyp associated with colorectal cancer// *Gut.* 2004. - Vol 53. – P. 573–580.
113. Yamamoto M., Fukuoka H., Iguchi G., Matsumoto R., Takahashi M., Nishizawa H., Suda K., Bando H., Takahashi Y. The prevalence and associated factors of colorectal neoplasms in acromegaly: a single center based study // *Pituitary.* 2015. – Vol 18(3). – P. 343-51.
114. Yang X.F., Beamer W.G., Huynh H., Pollak M. Reduced growth of human breast cancer xenografts in hosts homozygous for the lit mutation // *Cancer Res.* 1996. – Vol 56(7). – P. 1509-11.
115. Zavos C., Andreadis C., Diamantopoulos N., Mouratidou D. A hypothesis on the role of insulin-like growth factor I in testicular germ cell tumours // *Med Hypotheses.* 2004. – Vol 63(3). – P. 511-4