

«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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2016

**Работа выполнена в Федеральном Государственном Бюджетном Учреждении
«Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской
Федерации**

(Директор – академик РАН И.И. Дедов)

Научный руководитель: **Молиत्वослова Наталья Николаевна**

доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Древаль Александр Васильевич**

профессор, доктор медицинских наук, заведующий
кафедрой клинической эндокринологии ФУВ МОНИКИ,
главный эндокринолог Московской области

Астафьева Людмила Игоревна

доктор медицинских наук, врач нейроонкологического
отделения ФГАУ «Научно-исследовательский институт
нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный
Медицинский университет имени И.М. Сеченова
Минздрава России

**Защита диссертации состоится «___» _____ 2016 года в _____ часов на
заседании диссертационного совета Д.208.126.01 в ФГБУ «Эндокринологический научный
центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117036, г.Москва,
ул. Дмитрия Ульянова, д.11**

**С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ
«Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской
Федерации**

Автореферат разослан «__» _____ 2016 года

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Суркова Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Акромегалия является относительно редким заболеванием, которое встречается с частотой 50-60 случаев на 1 миллион населения [Reinke M.,2006].

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. При изучении причин летальности пациентов с данным заболеванием, первое место занимают осложнения связанные с патологией сердечно-сосудистой системы. На втором месте развитие злокачественных опухолей, достигающих 26,4% от общей смертности данной категории больных [Пронин В.С, Молитовслова Н.Н.,2009].

При этом имеются данные, свидетельствующие о том, что акромегалия не повышает риск развития рака, и процент его выявляемости сопоставим с показателями в общей популяции [Ladas S.D.,1994].

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 [Jass J.R.,2004, Larijani B.,2007, Rokkas T.,2008, Wynter C.V., 2004].

Патология щитовидной железы также превосходит показатели общей популяции в первую очередь по частоте развития различных форм зоба [Gasperi M.,2002, Rogozinski A.,2012, Sekizawa N.,2009]. Однако в отношении риска развития рака щитовидной железы мнение исследователей не однозначно и требует дальнейшего изучения [Dagdelen S.,2014, Jenkins P.J.,2001, Petroff D.,2015].

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 [Orme S.M.,1998].

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 [Hankinson S.E.,1998, Ma J.,1999]. Уровни его в сыворотке крови негативно коррелируют с риском рака. В то же время по данным проведенного исследования Carthy K. et al. *in vivo* повышенная продукция ИРФ-1-связывающего белка-3 мало влияет на апоптоз опухолевых клеток [McCarthy K.,2009].

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 [Colao A.,2007].

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.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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. отд. – 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 иммуно-гистохимических 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 отделением 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.)

Клинические и лабораторные методы исследования

Клиническое обследование включало: осмотр пациента, сбор анамнестических данных.

Взятие образцов крови проводилось из кубитальной вены строго натощак. 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.

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-СБ3, 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-BP3 (Mediagnost), референсные интервалы оценивались согласно принятой системе перцентилей (Blum et al. 1990).

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. У пациентов с акромегалией исследование 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. У пациентов контрольной группы 1 на базе независимой лаборатории KDL-тест, Москва (ХИАМ - хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах), рефересные критерии для ТТГ 0,35-4,9 мМЕ/мл, для св. Т4 – 9 – 19,05 пмоль/л.

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 Солдатов 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.).

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 ЩЖ (ВОЗ, 2004)

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

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.

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.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с акромегалией.

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

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. 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.

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

Всем пациентам была исследована функция щитовидной железы (рис 1). У подавляющего большинства обеих групп был диагностирован эутиреоз, манифестный гипертиреоз и субклинический гипертиреоз несколько чаще диагностировался у пациентов с акромегалией, гипотиреодные состояния, напротив, у лиц группы контроля.

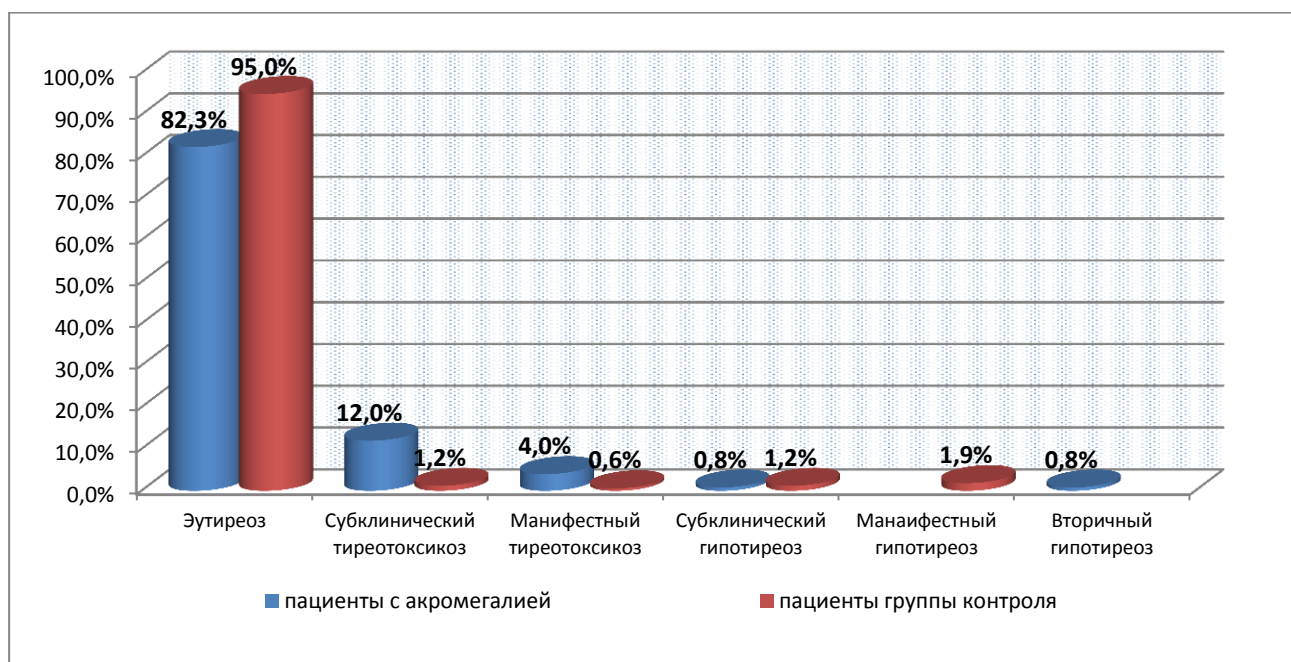


Рисунок 1. Функция щитовидной железы.

По результатам ультразвукового исследования с последующим проведением ТАБ (при наличии показаний) 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 2).

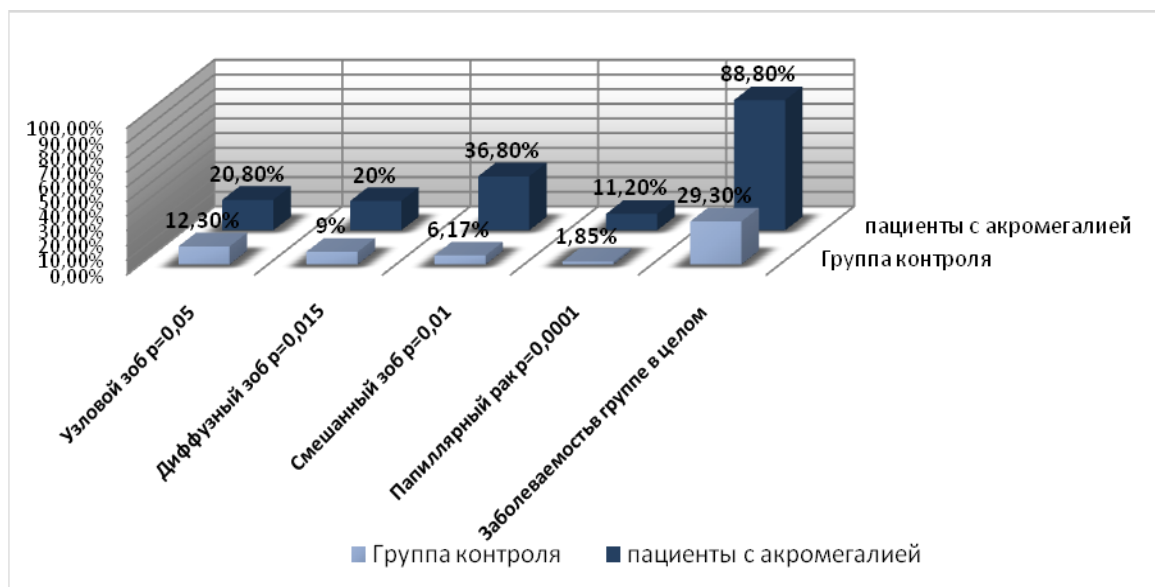


Рисунок 2. Сопоставление исследуемых групп по частоте выявляемости различных нозологических форм патологии щитовидной железы.

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 3.

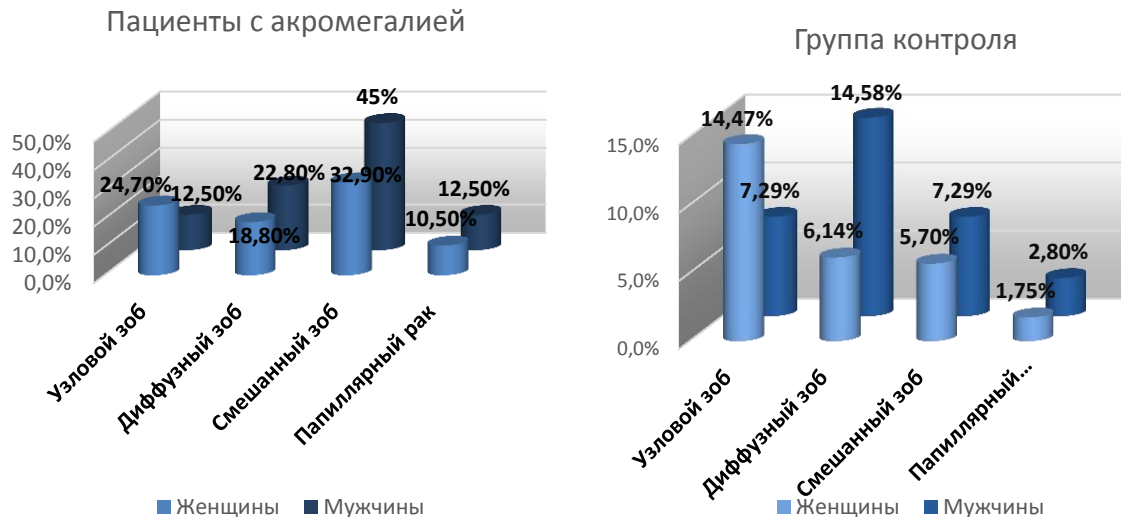


Рисунок 3. Сравнительная характеристика нозологических форм патологии щитовидной железы между исследуемыми группами по половому признаку

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 в ($p=0,05$), 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 половому признаку 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 (88,8%).

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), $p=0,0001$.

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] года.

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 4).

У всех пациентов с выявленными новообразованиями была выполнена биопсия с последующим проведением рутинного гистологического исследования. Подробная характеристика представлена на рисунке 5.

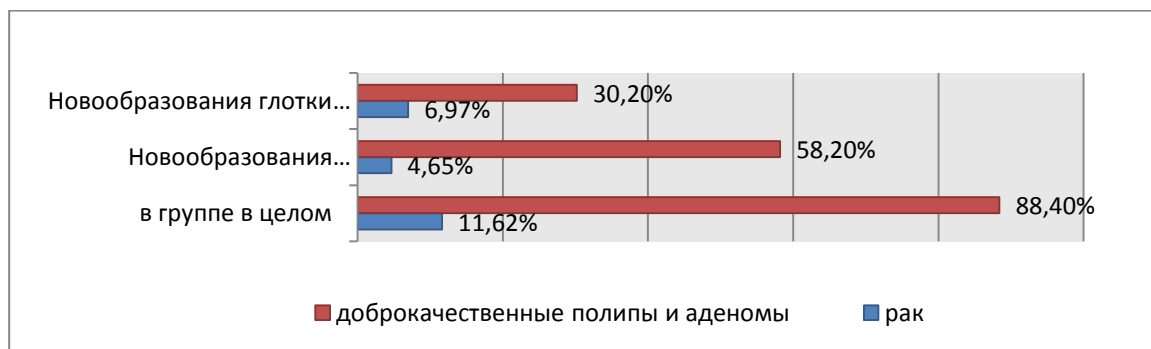


Рисунок 4. Процентное соотношение доброкачественных и злокачественных новообразований группе пациентов с диагностированными опухолями (n=43).

Исходя из полученных данных (рис.4 и рис. 5), 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.

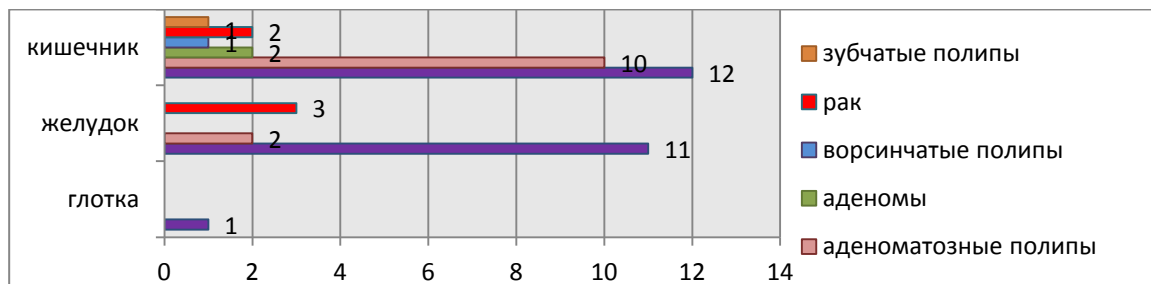


Рисунок 5. Гистологическая характеристика новообразований желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией.

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%.

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 рассмотрены ИРФ-1, СТГ, ИРИ, а также уровень фолиевой кислоты, 25-ОН- D, ИРФ-1-СБ-3. 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 содержания 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: пациентами без акромегалии с фолликулярными аденомами и папиллярным раком щитовидной железы, а также полипами и раком кишечника.

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.

Для изучения возможного влияния изучаемых предикторов на развития различных форм зоба был проведен статистический анализ с использованием U-критерия Манна-Уитни.

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-СБ3 $r=0,49$ ($p<0,05$) у пациентов с диффузной формой зоба, ИРФ-1-СБ3 и СТГ $r=0,49$ ($p<0,05$) у пациентов со смешанным зобом.

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, был проведен ROC-анализ, площадь под кривой составила 0,69 (рис. 6).

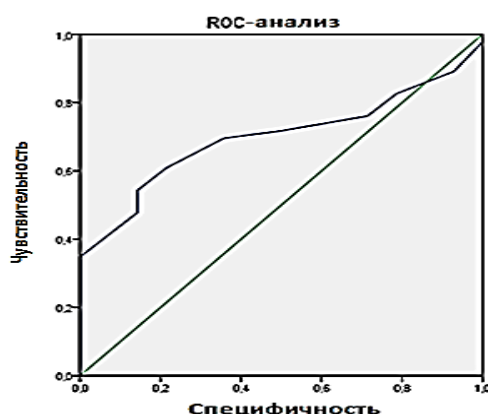


Рисунок 6. ROC-анализ у пациентов со смешанной формой зоба в зависимости от продолжительности акромегалии, AUC=0,69.

Однако при построении модели прогноза продолжительности акромегалии в качестве предиктора развития смешанной формы зоба методом бинарной логистической регрессии, достоверной зависимости выявлено не было (таб 2).

Таблица 2. Данные бинарной логистической регрессии модели прогноза продолжительности заболевания как предиктора развития смешанной формы зоба у пациентов с акромегалией.

	В	Р
Продолжительность заболевания	0,167	0,041
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. 7).

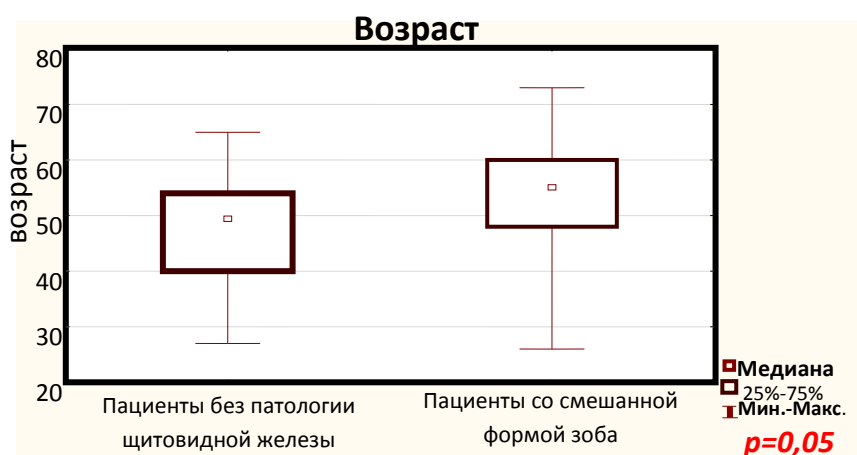


Рисунок 7. Диаграмма размаха по группам пациентов со смешанной формой зоба и без патологии щитовидной железы.

По данным проведенного нами ROC-анализа, площадь под кривой составила 0,68 (рис. 8), что указывает на среднюю прогностическую значимость исследуемого предиктора.

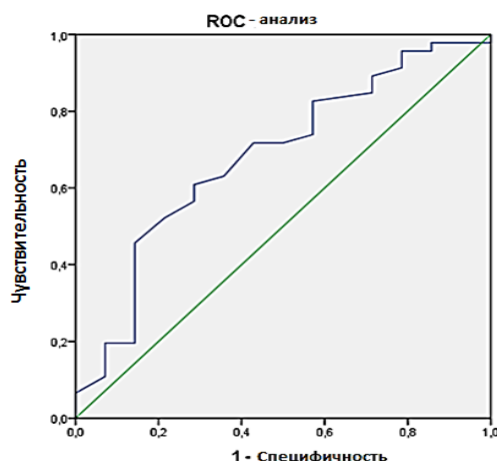


Рисунок 8. ROC-анализ у пациентов со смешанной формой зоба в зависимости от возраста, AUC=0,68

Для определения модели прогноза была проведена бинарная логистическая регрессия (таб.3), 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 3. Данные бинарной логистической регрессии модели прогноза возраста как предиктора развития смешанной формы зоба у пациентов с акромегалией.

	B	P
возраст	0,059	0,048
Constant	-1,775	0,05

Для группы больных акромегалией с папиллярным раком также были проанализированные все вышеуказанные показатели.

Однако достоверно значимой зависимости между длительностью заболевания и риском развития рака выявлено не было ($p=0,69$). 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 ($p=0,56$). Однако отмечалась сильная отрицательная корреляция между уровнем ИРФ-1СБ3 и уровнем витамина D, $r=-0,8$ ($p<0,05$).

В контрольной группе 2 пациента были сопоставимы по возрасту, и при проведении сравнения с использованием U-критерия по Манну-Уитни, статистически значимых отличий по уровню исследуемых показателей (ИРИ, витамин D, фолиевая кислота, СА19-9, СА 72-4, ИРФ-1-

СБЗ) между доброкачественными новообразованиями и раком щитовидной железы выявлено не было.

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 ($p=0,01$).

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.

Изучение возможных предикторов развития новообразований желудочно-кишечного тракта

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

С целью изучения 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, а также между группами с полипами и раком ЖКТ.

Исходя из полученных результатов, у пациентов с акромегалией статистически значимое влияние на развитие полипов оказывает возраст ($p=0,04$). В частности, больные старше 51 года имеют более высокий риск полипообразования, ОР=1,85 (ДИ 95% 1,04-3,3). При этом уровень СТГ ($p=0,15/p=0,44$) и ИРФ-1($p=0,18/p=0,78$) не оказывал влияние на развитие ни доброкачественных, ни злокачественных новообразований.

При анализе уровней онкомаркеров СА-72-4 и СА 19-9, отмечалось статистически значимое различие между пациентами 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 выше у пациентов с акромегалией без новообразований ЖКТ. В то время как в группе контроля 3 отмечалось статистически значимое увеличения уровня маркера у пациентов с раком в сравнении с доброкачественными полипами.

Учитывая статистически значимую разницу между группами с новообразованиями и без них у группы пациентов с акромегалией, был проведен ROC-анализ (рис 9), площадь под кривой составила 0,67, что указывает на среднюю прогностическую значимость исследуемого предиктора. Для определения модели прогноза была проведена бинарная логистическая регрессия (таб. 4), 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.

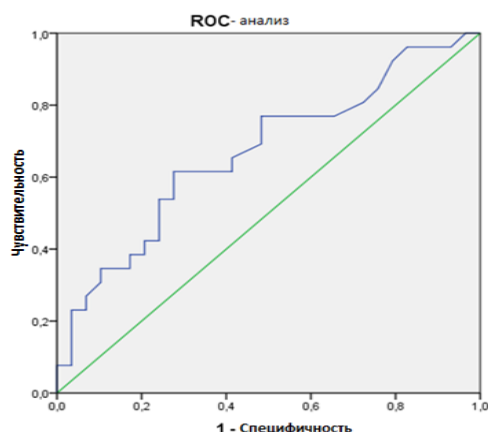


Рисунок 9. ROC-анализ клинической значимости оценки 19-9 у пациентов с акромегалией в развитии новообразований, AUC=0,67

Таблица 4. Данные бинарной логистической регрессии модели прогноза СА 19-9 как предиктора развития новообразований в ЖКТ у пациентов с акромегалией.

	В	р
СА19-9	-0,158	0,038
Constant	1,387	0,036

Кроме того, при сравнении подгрупп пациентов с акромегалией с доброкачественными полипами и раком ЖКТ, обращает на себя внимание значимое увеличение уровня ИРФ-1-СБЗ и ИРИ (рис 10).

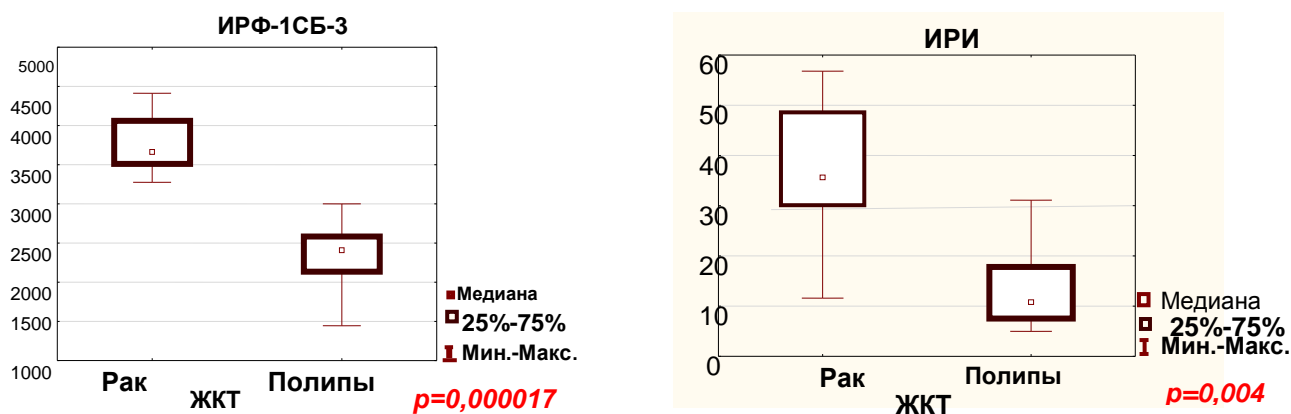


Рисунок 10. Диаграмма размаха по подгруппам пациентов с акромегалией с полипами и раками ЖКТ по уровню ИРФ-1-СБЗ и ИРИ.

Данные показатели были проанализированы в качестве клинических предикторов развития новообразований.

По результатам проведенного ROC-анализа (рис. 11) в отношении ИРФ-1-СБЗ, площадь под кривой составила 0,98, что указывает на высокую прогностическую значимость исследуемого предиктора.

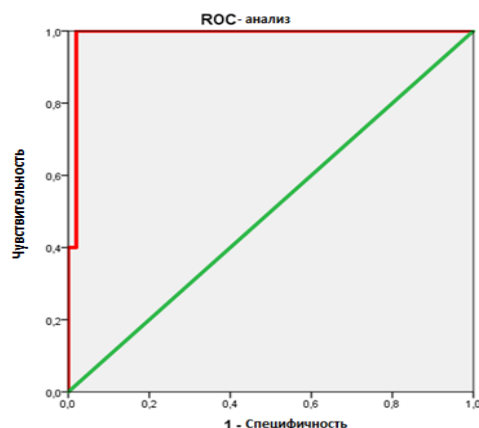


Рисунок 11. ROC-анализ клинической значимости оценки ИРФ-1-СБЗ у пациентов с акромегалией для диагностики рака ЖКТ, AUC=0,98

Для определения модели прогноза была проведена бинарная логистическая регрессия (таб. 5), по данным которой, уровень $\text{ИРФ-1-СБЗ} \geq 3510 \text{ мг/мл}$ 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.

Таблица 5. 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

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. 6), при уровне ИРИ $\geq 48,6 \text{ мкЕ/мл}$, риск развития новообразований в ЖКТ у пациентов с акромегалией значимо высокий, точность модели составила 94,4%, чувствительность 40%, специфичность 98,5%.

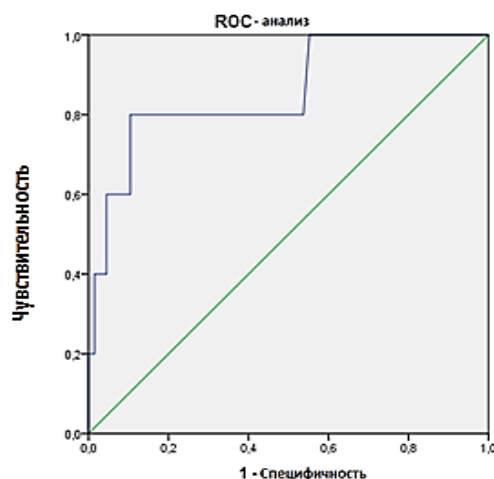


Рисунок 12. ROC-анализ клинической значимости оценки ИРИ у пациентов с акромегалией в диагностике новообразований ЖКТ, AUC=0,86.

Таблица 6. Данные бинарной логистической регрессии модели прогноза ИРИ в качестве предиктора развития новообразований в ЖКТ у пациентов с акромегалией.

	B	p
ИРИ	-0,158	0,003
Constant	1,387	0,00

ROC-анализ для определения клинической значимости ИРИ в качестве предиктора малигнизации имеющейся опухоли представлена на рис 13, площадь под кривой составила 0,9, что так же указывает на высокую прогностическую значимость исследуемого предиктора. По результатам проведенной бинарной логистической регрессии (таб. 7), 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%.

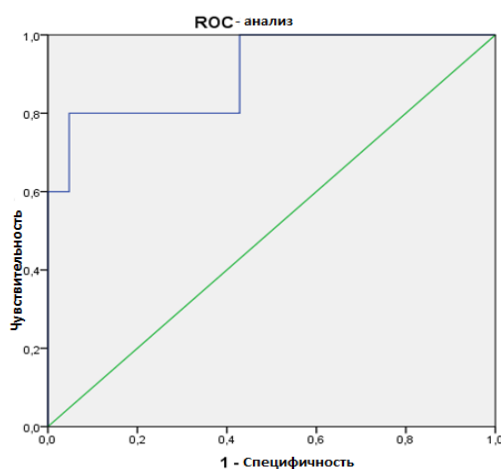


Рисунок 13. ROC-анализ клинической значимости оценки ИРИ у пациентов с акромегалией в качестве предиктора малигнизации опухоли ЖКТ, AUC=0,9.

Таблица 7. Данные бинарной логистической регрессии модели прогноза ИРИ в качестве предиктора малигнизации опухолей в ЖКТ у пациентов с акромегалией.

	B	p
ИРИ	-0,158	0,022
Constant	1,387	0,006

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 группы пациентов с 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.

Согласно полученным данным между пациентами с доброкачественными полипами, пациенты с акромегалией имели статистически значимо более высокий уровень ИРФ-1СБ-3 ($p=0,0001$), а между пациентами с диагностированным раком ЖКТ кроме более высокого уровня ИРФ-1СБЗ ($p=0,0025$), обращает на себя внимание достоверное повышение уровня ИРИ у больных акромегалией ($p=0,004$). При этом при сравнении пациентов группы контроля с диагностированными полипами и колоректальным раком подобной зависимости выявлено не было. Статистически значимые отличия были выявлены только в отношении СА 19-9, уровень которого был выше у пациентов с колоректальным раком ($p=0,026$).

Иммуно-гистохимические 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 щитовидной железы, 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 щитовидной железы 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.

Иммуно-гистохимическое исследование также было проведено у пациентов с новообразованиями ЖКТ.

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. При этом уровень экспрессии p53 у пациентов с акромегалией был статистически значимо ниже, чем у пациентов контрольной группы ($p=0,04$).

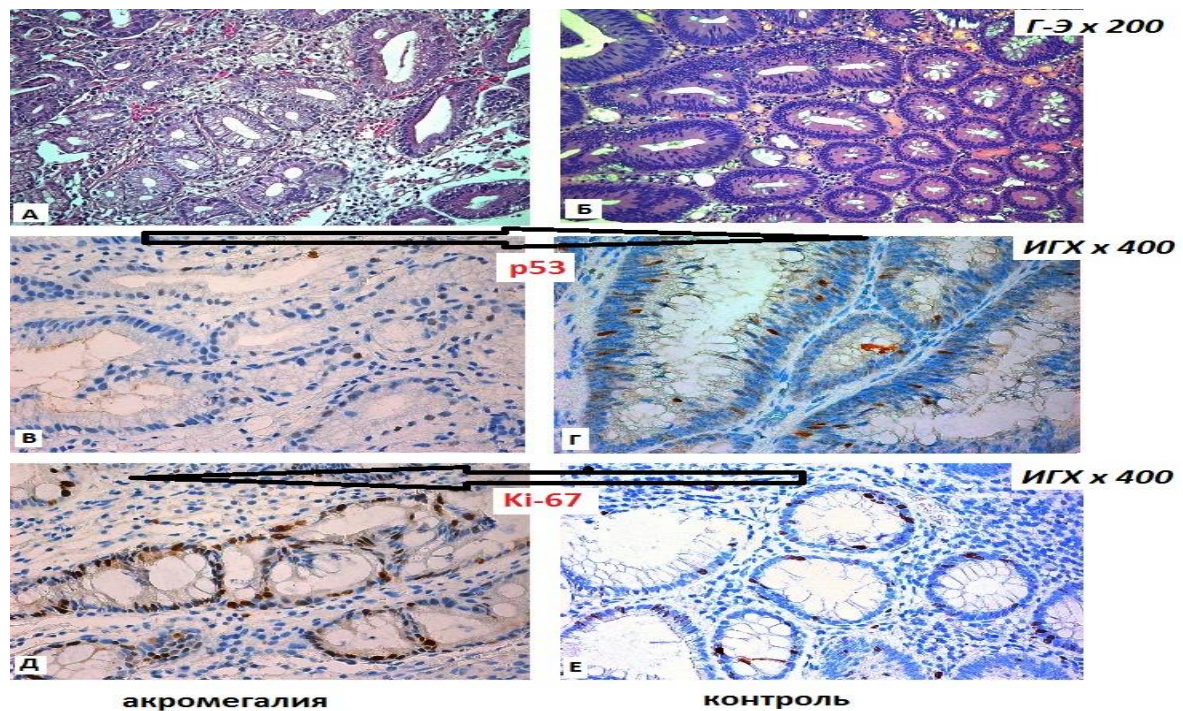


Рисунок 14. Сравнительная характеристика уровня экспрессии Ki-67 и p53 у пациентов с акромегалией и группы контроля с полипами кишечника.

Кроме того, у пациентов обеих групп отмечалась положительная корреляция между p53 и ИРФ-1СБ3: 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, 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.

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 фазой 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.

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 имеющих 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.

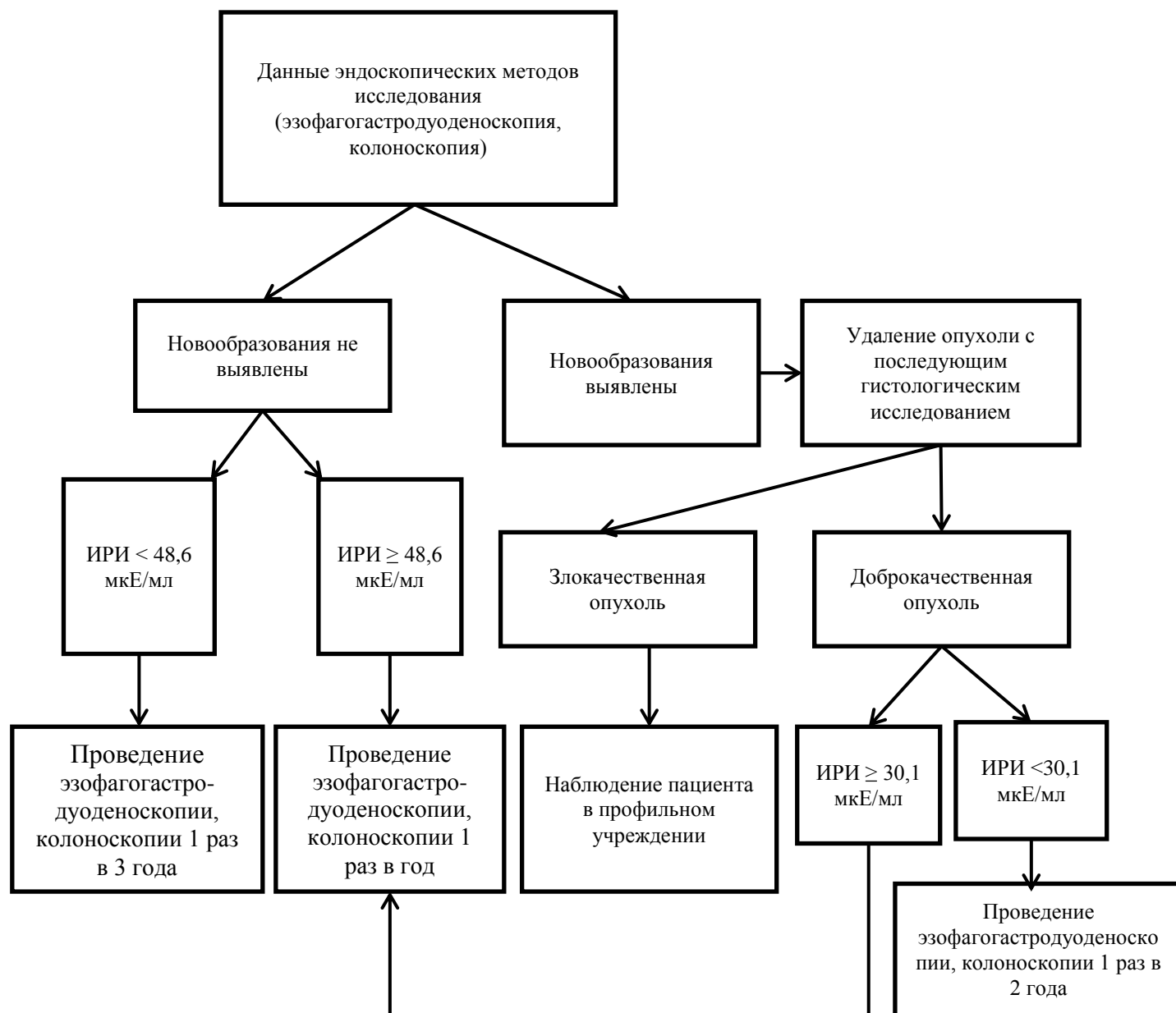


Рисунок 15. Алгоритм обследования желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией.

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 ИРИ $\geq 48,6$ мкЕ/мл возрастает риск развития опухоли (точность модели 94,4%, чувствительность 40%, специфичность 98,5%), при уровне 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 ИРФ-1СБЗ ≥ 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. 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 работ опубликованных по теме диссертации

1. Олейник О. В., Молитвословова Н. Н. Распространенность и возможные механизмы развития новообразований при акромегалии // Проблемы эндокринологии. 2013. - № 5. - С 42-46.
2. Олейник О. В., Молитвословова Н. Н., Солдатова Т. В., Лейтес Ю. Г. Редкий случай перстневидно-клеточного рака желудка у больной акромегалии // Проблемы эндокринологии. 2014. - № 4. – С. 47-50.
3. Олейник О.В., Молитвословова Н.Н., Рожинская Л.Я. Предикторы и частота развития новообразований желудочно-кишечного тракта и щитовидной железы у пациентов с акромегалией // Сборник тезисов II Всероссийского конгресса Инновационные технологии в эндокринологии. 2014. - С. 20.
4. N.A. Molitvoslovova, O.V. Oleynik, T.V. Soldatova, Y.G. Leytes. A rare incident of gastric mucinous adenocarcinoma in an acromegalic patient // Abstract book of 16th European Congress of Endocrinology ,Wrocław, Poland. - 2014.- p 217.
5. O.V. Oleynik, N. N. Molitvoslovova, L.Y. Rozhynskaya. Predictors and incidence of tumors of the gastrointestinal tract and thyroid gland in patients with acromegaly // Abstract book of 16th Congress of the European Neuroendocrine Association 2014, Sofia, Bulgaria, p.71-72.
6. N.N. Molitvoslovova, A.Y. Grigoriev, Y.Y. Trunin, O.V. Oleynik. Three cases of successful pregnancy outcomes after different methods of therapy in women of acromegaly apart from remission of the disease//Abstract book of 17th ECE 16-20 May, 2015, Dublin, Ireland. - EP 1171.
7. Олейник О. В., Молитвословова Н. Н. Потенциальные предикторы и частота развития новообразований щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией.// Проблемы эндокринологии. - 2015. - № 2. - С 4-7.
8. Князева О.В., Молитвословова Н.Н., Рожинская Л.Я. Предикторы и частота выявления новообразований щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреодология. - 2015. - №3. – С. 32-36.
9. N.N. Molitvoslovova, O.V. Knyazeva. The incidence of thyroid cancer in patients with acromegaly //Abstract book of 4th ENEA workshop 10-12 December, 2015 - Marseille, France. - P33. - p. 48.
10. Князева О.В., Молитвословова Н.Н., Пикунов Д.Ю., Рыбаков Е.Г., Майновская О.А. Предикторы развития и иммуно-гистохимические особенности опухолей желудочно-

кишечного тракта у пациентов с акромегалией // Сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов, 2-5 марта, 2016 - Москва.

11. Князева О.В., Молитвословова Н.Н., Рожинская Л.Я. Частота выявляемости новообразований щитовидной железы у пациентов с акромегалией// Сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов, 2-5 марта, 2016 - Москва.
12. N.N. Molitvoslova, O.V. Knyazeva. The role of insulin, IGFBP-3, folic acid, 25-OH-D, CA 19-9 and CA 72-4 as potential tumor's predictors of the gastrointestinal tract in patients with acromegaly // Abstract book of ECE 28 – 31 May, 2016, Munich, Germany. – EP596.

Список сокращений

ГР – гормон роста

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИГХ исследование - иммуногистохимическое исследование

ИРИ – иммунореактивный инсулин

ИРФ – инсулиноподобный фактор роста

ИРФ-1СБ - инсулиноподобный фактор роста – связывающий белок

ИХЛА - иммунохимолюминесцентный 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 - хемилуминесцентный иммуноанализ на микрочастицах