

На правах рукописи

ПРОНИН

Вячеслав Сергеевич

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ,
ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО
ТЕЧЕНИЯ И ТАКТИКУ ЛЕЧЕНИЯ АКРОМЕГАЛИИ**

14.01.02 – Эндокринология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва - 2011

Работа выполнена на кафедре эндокринологии ГБОУ ВПО Первый Московский
Государственный Медицинский Университет им И.М. Сеченова
(заведующий кафедрой – академик РАН и РАМН, профессор И.И. Дедов)

Научный консультант:

Член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор

Мельниченко Галина Афанасьевна.

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор **Аметов Александр Сергеевич;**

Доктор медицинских наук, профессор **Догадин Сергей Анатольевич;**

Доктор медицинских наук, профессор **Суплотова Людмила Александровна.**

Ведущая организация: Санкт-Петербургский Государственный Медицинский
Университет им. Академика И.П. Павлова.

Защита состоится 25 января 2012 г. в 14.00 на заседании Диссертационного
Совета Д.208.126.01 при ФГБУ «Эндокринологический научный центр»
Министерства здравоохранения и социального развития России
Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ ЭНЦ
Минздравсоцразвития России

Автореферат разослан «___» _____ 2011 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета,

доктор медицинских наук, профессор

Трошина Е.А.

Общая характеристика работы

Актуальность темы

Акромегалия является тяжелым инвалидизирующим заболеванием, приводящим к ранней утрате работоспособности и преждевременной смерти пациентов. К независимым предикторам летальности относятся: большая длительность активной стадии, кардиореспираторные нарушения, артериальная гипертензия, сахарный диабет, перенесенная лучевая терапия [Holdaway I. 2004, Sherlock M. 2009, Ronchi C. 2010]. Доказано, что достижение и поддержание клинко-биохимической ремиссии, адекватная коррекция имеющихся органных и обменных нарушений способствуют существенному улучшению качества жизни и увеличению выживаемости пациентов [Biermasz N. 2004, Holdaway I. 2007, Matta M. 2008]. Однако, несмотря на постоянное совершенствование способов лечения, смертность больных акромегалией остается высокой, в 2 - 4 раза превышая популяционные значения [Sheppard M. 2005, Dekkers O. 2008].

Сохраняющаяся сложность лечения данной патологии обусловлена: запоздалым характером диагностики, множественностью патоморфологических вариантов ГР-секретирующих аденом, преимущественным наличием осложненных форм заболевания, а также отсутствием дифференцированного подхода при выборе лечебной стратегии. Относительно низкая распространенность акромегалии затрудняет проведение проспективных сравнительных клинических исследований, направленных на поиск наиболее рациональных способов лечения. В связи с этим особую актуальность приобретают программы создания национальных и региональных регистров больных акромегалией с целью разработки наиболее эффективных схем ранней диагностики, диспансерного наблюдения и лечения заболевания, существенно улучшающих его прогноз.

В свете современных требований, приоритетной целью лечения акромегалии является скорейшее достижение клинко-биохимической ремиссии, как обязательного условия для повышения качества и продолжительности жизни пациентов. К сожалению, используемые на сегодняшний день рекомендации не нацелены на быструю реализацию этой задачи, а содержат лишь общие схемы

последовательного подключения известных способов лечения и лекарственных препаратов без учета клинико-патоморфологических особенностей опухолевого процесса, а также индивидуальной чувствительности пациентов к используемым медикаментам. Обращает внимание низкий рекомендательный рейтинг первичной терапии аналогами соматостатина (АС), что связано с неоднозначными результатами клинических исследований и недостаточным вниманием к существующей проблеме первичной резистентности опухолевых клеток к АС [Guyatt G. 2008, Melmed S. 2009].

Фрагментарно, на наш взгляд, разработана тема возрастно-половой специфики клинического течения акромегалии, проявляющейся в различной интенсивности развития опухолевого процесса, выраженности органных и системных нарушений, а также восприимчивости к лечебным мероприятиям. Важным пробелом при формировании лечебной стратегии является отсутствие учета характера рецепторной экспрессии опухолевых клеток, а также существующего разнообразия патоморфологического строения ГР-секретирующих опухолей, определяющего специфику развития заболевания и чувствительность к проводимой фармакотерапии [Ferrante L. 2002, Keil M. 2008, Petersenn S. 2009].

Все эти аспекты, имеющие практическую значимость, находятся за рамками общих рекомендаций, что существенно ограничивает терапевтический маневр и нередко приводит к неадекватным медицинским действиям. Это подчеркивает необходимость критического обобщения накопленного клинического материала с выделением независимых диагностических и прогностических факторов, определяющих особенности клинического течения и тактику лечения акромегалии.

Цель работы

Оптимизация диагностических алгоритмов и отработка схем дифференцированного лечебного пособия при акромегалии с учетом возрастно-половых и клинико-морфологических особенностей опухолевого процесса, характера ре-

цепторной экспрессии аденоматозных клеток и выраженности локальных и системных осложнений.

Задачи исследования

1. Оценить эпидемиологические, демографические и клинические характеристики заболеваемости акромегалией в г. Москве. Создать электронную базу и разработать организационно-методические основы для оптимального наполнения и поддержания Московского регистра больных акромегалией. Выделить группы риска для проведения направленного популяционного скрининга.
2. Провести сравнительный анализ эффективности традиционных методов лечения акромегалии в свете современных международных рекомендаций. Выявить типичные ошибки лечебного пособия и наметить пути их профилактики.
3. Изучить возрастно-половые особенности клинического течения ГР-секретирующих аденом гипофиза, оказывающие влияние на интенсивность опухолевого развития, специфику осложнений и эффективность проводимого лечения.
4. Обозначить приоритетные диагностические и прогностические маркеры, позволяющие определить наличие и степень активности акромегалии, сценарий клинического течения заболевания, особенности рецепторной экспрессии клеток опухолевой ткани и рациональную лечебную стратегию.
5. Определить практическую значимость функциональной пробы с октреотидом для выяснения переносимости, характера рецепторной экспрессии аденоматозных клеток и перспективности длительного использования аналогов соматостатина.
6. Выявить сравнительную эффективность использования различных лекарственных форм аналогов соматостатина в качестве первичной или вторичной медикаментозной терапии. Оптимизировать показания к фармакотерапии и определить место препаратов данной группы в комплексном лечении больных акромегалией.

7. Усовершенствовать схемы комбинированного лечения больных акромегалией с учетом возрастнo-половых и клинико-патоморфологических особенностей течения заболевания.

Научная новизна

Впервые в России представлены систематизированные эпидемиологические, демографические и клинические сведения о больных акромегалией и гипофизарным гигантизмом, включенных в Московский регистр. Доказано, что запоздавшая диагностика заболевания и длительность активной стадии (включая срок неэффективного лечения) являются, на сегодняшний день, ведущими причинами развития осложненных форм заболевания и низкой результативности лечебных мероприятий. Предложены рабочие схемы по совершенствованию механизма наполнения и поддержания регистра с целью обеспечения максимально возможного числа пациентов специализированной медицинской помощью.

Определена научно-практическая значимость существующих и предлагаемых автором диагностических и прогностических маркеров, позволяющих выяснить степень гормональной и пролиферативной активности опухолевого процесса, сценарии клинического развития акромегалии и тактику лечения.

Выделены клинические варианты течения акромегалии, а также прогностические факторы, характеризующие резистентность ГР-секретирующих опухолей гипофиза к проведению фармакотерапии аналогами соматостатина. К последним относятся: ранний дебют заболевания, повышенная скорость опухолевого роста, высокая суммарная (и низкая парциальная) секреторная активность, слабая чувствительность к октреотиду.

Обозначены характерные возрастнo-половые особенности клинического течения акромегалии, отличающиеся по интенсивности секреторной активности, скорости развития опухолевого процесса, специфике и выраженности локальных и системных осложнений, а также различной чувствительности к фармакотерапии. Выявлено, что, чем моложе возраст дебюта акромегалии, тем вы-

ше интенсивность опухолевого роста и ниже степень курабельности заболевания.

Представлены результаты ретроспективного, а также поперечного и продольного когортных исследований с целью сравнительной оценки эффективности ранее проводимой терапии и адекватности новых методов лечения акромегалии. Показана низкая результативность использования монотерапии у пациентов с ранним дебютом акромегалии, а также при наличии макроаденомы гипофиза.

Выявлена проблема запоздалой диагностики акромегалии у пациентов с поздним дебютом заболевания, проявляющаяся наличием необратимых системных и обменных нарушений, снижающих перспективы хирургического пособия и повышающих стоимость лечения. Выделены специфические группы риска для проведения активного популяционного скрининга «мягкой» формы заболевания в ходе диспансерного обследования.

Проведена клиническая апробация современных отечественных и зарубежных лекарственных форм аналогов соматостатина короткого и продолжительного действия и отработаны алгоритмы их использования в качестве первичной или вторичной медикаментозной терапии. Предложены рациональные схемы комбинированной терапии заболевания с учетом особенностей развития опухолевого процесса, тяжести соматического статуса, эффективности и стоимости лечения.

Впервые определена диагностическая ценность использования функционального теста с октреотидом для: установления переносимости препарата; определения степени чувствительности и прогноза эффективности длительного лечения АС; выявления специфики присутствия ключевых подтипов соматостатиновых рецепторов (ССР) в цитоплазматической мембране опухолевых клеток у конкретного пациента.

Практическая значимость

Благодаря корпоративному участию сотрудников ФБГУ «ЭНЦ» Минздрава России, Эндокринологического диспансера Департамента Здравоохранения г Москвы и кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им И.М. Сеченова в Москве с 2003 года функционирует регистр больных акромегалией, обеспечивающий современный уровень диагностики, преемственность в лечении и динамический контроль эффективности медицинской помощи у больных акромегалией.

В работе представлены эпидемиологические, демографические и клинические сведения о больных акромегалией и гипофизарным гигантизмом, включенных в Московский регистр. Установлено, что регистрация пациентов по факту обращаемости не отражает истинной эпидемиологической картины заболеваемости и потому подавляющее число больных остается вне врачебного контроля. Предложены рабочие схемы по совершенствованию механизма наполнения и поддержания регистра с целью обеспечения максимально возможного числа пациентов специализированной медицинской помощью.

Осуществлена переоценка эффективности и безопасности используемых методов лечения акромегалии с учетом новейших целевых установок на скорейшее достижение клинико-биохимической ремиссии. Доказана целесообразность консолидированного участия эндокринологов, нейрохирургов и радиологов в лечении больных акромегалией, а также необходимость создания единого алгоритма по лечению больных с учетом возрастных и клинических особенностей течения заболевания.

Выявлены возрастнo-половые особенности течения акромегалии, влияющие на сценарий развития, выраженность клинической картины и прогноз заболевания. Установлена специфика проявления осложненных форм акромегалии в зависимости от возраста его дебюта, выраженности и длительности активной стадии, а также характера предшествующего лечения.

Определены диагностические и прогностические маркеры для прогноза клинического течения акромегалии, оценки восприимчивости к лечению и выработки оптимальной лечебной стратегии. По устойчивому сочетанию призна-

ков выделены 2 клинические формы заболевания, отличающиеся между собой по возрасту дебюта акромегалии, интенсивности опухолевого роста и степени курабельности опухолевой активности.

Предложен алгоритм дифференцированного использования аналогов соматостатина при первичной или вторичной фармакотерапии акромегалии с учетом особенностей течения заболевания, а также результатов диагностических проб.

Разработаны и внедрены в клиническую практику учебно-методические рекомендации по выбору наиболее адекватной лечебной стратегии, направленной на максимально быстрое достижение клинико-биохимической ремиссии акромегалии, как основного условия для повышения качества и продолжительности жизни больных.

Положения, выносимые на защиту

1. Регистр больных акромегалией является эффективным инструментом для изучения эпидемиологии заболевания, ретроспективной оценки результативности различных видов вмешательства, сопоставления итогов проводимого лечения, а также определения оптимальных способов лечения с учетом возрастных и клинико-морфологических особенностей течения заболевания.
2. Существующий метод регистрации заболеваемости по обращаемости не отражает реальной эпидемиологической ситуации и не предотвращает развитие ранней инвалидизации и преждевременной смерти больных акромегалией, что подтверждается сочетанием низкого показателя распространенности акромегалии в г. Москве (34,7 больных на 1 млн. жителей) и высокого числа осложненных форм заболевания с негативным прогнозом радикального лечения. Поэтому на современном этапе наполнения регистра требуется усовершенствование диагностического алгоритма и проведение активного популяционного скрининга в группах наибольшего риска.
3. Гендерные различия проявляются ранним возрастом дебюта, агрессивным развитием опухолевого процесса, выраженными соматическими нарушениями

и резистентностью к проводимой терапии у мужчин, что, наряду с низкой compliance, объясняет малый процент присутствия в Московском регистре мужчин по сравнению с женщинами. Длительно сохраняющаяся активность акромегалии способствует развитию у мужчин полиорганных осложнений и гиперпластических процессов, негативно влияющих на качество и продолжительность жизни пациентов. У женщин молодого возраста наблюдается высокий процент присутствия смешанных (ГР-пролактинсекретирующих) опухолей.

4. Выявленный, при оценке качества ранее проведенного лечения, низкий показатель клинико-биохимической ремиссии обусловлен слабой эффективностью системы динамического контроля, неадекватными критериями ремиссии заболевания, запоздалой диагностикой, отсутствием дифференцированного подхода при формировании лечебной стратегии, поздним подключением оперативного пособия, неоправданным назначением лучевой и медикаментозной терапии.

5. Возраст пациента при дебюте заболевания оказывает модулирующее влияние на скорость роста и суммарную секреторную активность опухолевой ткани, а также на характер органных и обменных осложнений. При раннем дебюте акромегалии в клинической картине доминируют осложнения, обусловленные масс-эффектом (зрительные и неврологические нарушения, парциальная гипопизарная недостаточность), выраженность которых напрямую коррелирует с объемом опухолевой ткани. При позднем начале заболевания у больных преобладают полиорганные и обменные нарушения, связанные с запоздалой диагностикой, увеличенной продолжительностью активной стадии и возрастными изменениями.

6. К неблагоприятным прогностическим факторам, усугубляющим тяжесть заболевания и влияющим на результативность комплексного лечения, относятся: мужской пол, ранний возраст дебюта акромегалии, увеличенная продолжительность латентного периода и активной стадии, высокая скорость роста и большой объем опухоли, малая парциальная секреторная активность единицы опухолевой ткани, а также низкая чувствительность к октреотиду.

7. К ведущим независимым маркерам, определяющим клиническую особенность течения заболевания и чувствительность опухолевых клеток к проводимой терапии, рекомендуется добавить возраст пациента при дебюте акромегалии и величину снижения уровня ИРФ-I на пробе с октреотидом.

8. По устойчивому сочетанию признаков можно выделить 2 клинические формы заболевания, различающиеся по возрасту дебюта акромегалии, интенсивности опухолевого роста, выраженности соматических изменений, характеру осложнений, чувствительности к аналогам соматостатина и степени курабельности опухолевой активности.

Внедрение результатов работы

Основные положения работы внедрены в клиническую практику клиники эндокринологии ГОУ ВПО Первый МГМУ им И.М. Сеченова, Московского эндокринологического диспансера ДЗ г Москвы, используются в учебной, клинической и научной деятельности кафедры эндокринологии, на циклах последипломного образования, изложены в Национальном руководстве по эндокринологии, монографии «Акромегалия». Результаты клинических исследований по диагностике и комбинированному лечению акромегалии с учетом возрастных факторов, патоморфологических вариантов опухолевого строения и фармакоэкономических показателей представлены в 5 учебно-методических пособиях, рекомендованных для практической деятельности врачей-эндокринологов.

Апробация работы

Материалы диссертации были доложены и обсуждены на 8th Annual Meeting of the Neuroendocrinology Section of the German Society of Endocrinology (DGE). Berlin, Germany, October 8-9, 2004; European Congress of Endocrinology 3-7 September 2005, Goteborg, Sweden; V Московском городском съезде эндокринологов, 23-24 марта 2006; Конгрессе «Человек и лекарство» Москва, 2006; 8th European Congress of Endocrinology incorporating the British Endocrine Societies, 1-5 April 2006, Glasgow, UK; Регионарном семинаре эндокринологов. Иркутск, Сентябрь, 2006; 12th Meeting of the European Neuroendocrine Association, Athens, Greece, October 21-24, 2006; V-м Всероссийском конгрессе эндокринологов, Москва, 30-окт-2-ноя-2006; I-м Национальном

конгрессе терапевтов, Москва, 1-3 ноября 2006; Научно-практической конференции «Распространенные и социально значимые эндокринные заболевания в ЦФО РФ», Москва, 22-24 октября 2007; Международном симпозиуме, Москва, 15 февраля 2008; VI-м Московском городском съезде эндокринологов, «Эндокринология столицы», 18-19 марта 2008; 10th European Congress of Endocrinology 3-7 May 2008, Berlin, Germany; Балтийском форуме современной эндокринологии. Санкт-Петербург. 1-2 июня 2008; 13th Meeting of the European Neuroendocrine Association. Antalya, Turkey, October 17-20, 2008; Научно-практическом симпозиуме «Лабораторная медицина: инновационные технологии в аналитике, диагностике, образовании, организации», Москва, 7-9 октября 2008; V-й научно-практической конференции «Фармакотерапия в эндокринологии, Москва, 10-11 марта 2009; 11-th European Congress of Endocrinology, 25-29 April 2009, Istanbul, Turkey; Российской научно-практической конференции «Актуальные вопросы пульмонологии, кардиологии и эндокринологии», Санкт-Петербург, 21-22 мая 2009; 91 Annual meeting ENDO 09, Washington 2009; Всероссийском съезде «Современные технологии в эндокринологии» Москва, 23-26 ноября 2009; 13th Annual Meeting of the neuroendocrinology Section of the German Society of Endocrinology (DGE) November 27, 2009, Hamburg, Germany; III-м Московском Международном Нейрохирургическом форуме, 23-28 ноября 2009; 12Th European Congress of Endocrinology, 24-28 April 2010 Prague, Czech Republic; 14 Congress European Neuroendocrine Association, 22-25 September, Liege, Belgium, 2010; IX-й Московской ассамблее «Здоровье Столицы», декабрь 2010; VI-й Московской городской конференции «Фармакотерапия в эндокринологии» 15-16 марта 2011.

Официальная апробация диссертации состоялась 26 мая 2011 года на научной конференции кафедры и клиники эндокринологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России».

Публикации

По теме диссертации опубликованы 63 печатные работы, включая 29 научных статей (15 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК для докторских диссертаций), 5 учебно-методических пособий, 5 глав в 2-х монографиях.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 300 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, выводы, практические

рекомендации. Содержит 72 таблицы, 61 рисунок. Список литературы включает 18 отечественных и 339 зарубежных источников. Работа выполнена на базе клиники эндокринологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова» (Директор – Академик РАН, РАМН, профессор И.И. Дедов).

Содержание работы

Материалы и методы исследования

В основу данной работы положены результаты клинического наблюдения и обследования 264-х больных акромегалией и гипофизарным гигантизмом (65 мужчин и 199 женщин), включенных в Московский и Российский Регистры. Согласно общепринятым стандартам всем больным проводилось базовое обследование, преемственное лечебное пособие и динамическое наблюдение.

Диагноз акромегалии, активность и степень тяжести заболевания устанавливался на основании клинической картины, результатов гормонального и инструментального обследования в соответствии с современными клиническими и лабораторными критериями [Giustina A 2010].

Активная стадия: характерные жалобы, наличие клинических признаков активности заболевания, базальный уровень ГР $> 0,4$ нг/мл, содержание ИРФ-I в крови выше возрастнo-половой нормы, ГР надир >1 нг/мл на фоне ОГТТ с 75 г глюкозы.

Стадия медикаментозной компенсации: отсутствие клинических признаков активности заболевания, базальный уровень ГР $< 2,5$ нг/мл, содержание ИРФ-I в крови соответствует возрастнo-половой норме, ГР надир >1 нг/мл на фоне ОГТТ.

Стадия ремиссии: отсутствие клинических признаков активности, базальный уровень ГР $< 2,5$ нг/мл, содержание ИРФ-I в крови соответствует возрастнo-половой норме, ГР надир < 1 нг/мл.

Методы исследования

Всем больным было проведено комплексное обследование, включающее традиционные клинические и биохимические исследования, а также полигормональный анализ. Оценивалось содержание гормона роста (ГР), инсулиноподобного ростового фактора-I (ИРФ-I), ИРФ-связывающего белка 3 (ИРФСБ-3), пролактин, тиреотропного гормона (ТТГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), адренкортикотропного гормона (АКТГ), кортизола, свободных фрак-

ций Т₃ и Т₄, паратгормона, инсулина, с-пептида, эстрадиола, тестостерона. Содержание в крови ИРФ-I, ИРФСБ-3 определяли с использованием иммунорадиометрического метода стандартными наборами реактивов IGF-1 I RMA фирмы Immunotech (Франция). Исполнитель к.м.н. И.В. Васильева. Уровни ГР, АКТГ, кортизола, инсулина в крови определяли с помощью твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе IMMULITE 2000 (“Diagnostic Products Corporation”, США). Базальное содержание ГР в крови оценивалось путем усреднения данных 3-х кратных заборов крови в утренние часы, натощак. Уровни ЛГ, ФСГ, пролактина, прогестерона, тестостерона, эстрадиола, ТТГ, свТ₃, свТ₄ в крови определяли с помощью твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе «ADVIA CENTAUR» (Bayer, США). Исследования проводились в лабораториях ИМГМУ им И.М. Сеченова (руководитель – к.м.н. Е.П. Гитель).

В процессе обследования больным проводились диагностические пробы, определяющие активность заболевания, сохранность тропных функций и чувствительность к лечебным препаратам.

1. Оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с нагрузкой 75 г глюкозы проводился для установления активности акромегалии и определения автономного характера опухолевой секреции. Забор крови для определения уровня ГР проводился исходно и через каждые 30 мин в течение 2-х часов после приема per os 75 г глюкозы. Наименьший уровень ГР на фоне пробы определялся как ГР-надир.

2. Тест с инсулиновой гипогликемией. Утром натощак больному устанавливали катетер, через который дважды (с разницей в 15 мин) производился забор крови для определения АКТГ, свободного кортизола, глюкозы. Затем больному в/в вводился инсулин короткого действия из расчета 0,1-0,15 ед/кг массы тела до достижения гликемии ниже 2,2 ммоль/л. Повторный забор крови для определения данных показателей производился через 15, 30, 45, 60 и 90 мин. Отсутствие или незначимое увеличение уровней АКТГ и свободного кортизола (менее 550 нмоль/л) указывало на наличие вторичного гипокортицизма.

3. Проба с октреотидом. Для определения переносимости и чувствительности к аналогам соматостатина проводилась проба с октреотидом: 3-х разовое, п/к введение октреотида (Фармсинтез, Россия) в суточной дозе 300 мкг в течение 3-х дней с опреде-

лением содержания ИРФ-I и ГР в крови исходно и по окончании исследования. Оценивалась величина снижения ИРФ-I, ГР относительно исходного уровня (в %).

Инструментальные методы обследования

1. Магнитно-резонансная томография головного мозга проводилась в отделении МР-томографии (з/о – к.м.н. Е.С. Бельшева) с помощью МР-томографа «Signa Horizon LX» (General Electrics, США) напряженностью магнитного поля 1,5 Тл с использованием поверхностной катушки для головы. Контрастное усиление проводилось с использованием в/в введения 0,1 мл/кг Магневиста (Шеринг, Германия). Объем опухоли гипофиза определялся по формуле De Chiro & Nelson: $A \times B \times C \times \pi / 6$, где А - сагиттальный, В – фронтальный, С - аксиальный размеры гипофиза (в см). Микро-, или макроаденома гипофиза регистрировались при объеме опухоли $\leq 0,52 \text{ см}^3$ или $> 0,52 \text{ см}^3$. Помимо оценки размеров опухоли гипофиза и направленности ее роста, нами использовались дополнительные производные показатели:

1. Суммарная секреторная активность (ССА) опухолевой ткани (нг/мл), определяемая по базальному содержанию ГР (усредненное значение при 3-х кратном определении).
2. Скорость опухолевого роста (СОР) $\text{см}^3/\text{год}$ – частное от деления объема опухоли (см^3) на длительность латентного периода (годы). Этот показатель использовался для определения пролиферативной активности опухолевой ткани.
3. Секреторная активность единицы опухолевой ткани (САЕОТ) нг/мл/см^3 – частное от деления базального содержания ГР (нг/мл) на объем опухолевой ткани (см^3). Этот показатель позволяет отделить парциальную гормональную активность единицы ткани от суммарной секреторной активности всей опухоли.

Суточное мониторирование АД проводилось с помощью аппарата BR-102 plus (Schiller, Швейцария). ЭКГ и Холтеровское мониторирование ЭКГ проводились в ЭКГ-кабинете с помощью аппаратов: Schiller AT2 и Schiller MT200 (программное обеспечение Schiller MT200 Холтер ЭКГ, версия 2.51) (зав. – Н.А. Лобанова). УЗИ сердца осуществлялось в отделении функциональной диагностики на аппарате «Acuson 128 XP/10» (США). (з/о - Т.Л. Лемина). Сканирование сердца проводилось в двумерном, М-модальном, доплеровском импульсном, постоянно волновом и цветном режимах. Измерение толщины стенок и размеров полостей сердца в фазы систолы и диастолы проводилось согласно рекомендациям комитета экспертов по эхокардио-

графии (США). Гипертрофию миокарда выявляли при индексе массы миокарда левого желудочка более 125 г/м^2 для мужчин и более 110 г/м^2 для женщин.

УЗИ щитовидной железы проводилось в клинике эндокринологии на аппаратах «Acuson 128 XP/10» (США) (Исполнители к.м.н. Н.Д. Петрова и к.м.н. Ю.П. Сыч.) УЗИ органов брюшной полости проводилось в отделении функциональной диагностики на аппарате «Acuson 128 XP/10» (США). (з/о - Т.Л. Лемина) УЗИ органов малого таза с цветовым доплеровским картированием проводилось в клинике Акушерства и гинекологии (исполнитель - Е.В.Федорова) на аппаратах «Acuson 128 XP/10 (США) и «Toshiba SSH-140A» (Япония). УЗИ предстательной железы проводилось в Клинике урологии на аппарате «Acuson 128 XP/10» (США) (зав. - Г.Б. Крупинов). Осмотр глазного дна, периметрия осуществлялись в Институте глазных болезней (главный врач - М.Н. Лебедева). Маммографию выполняли с помощью аппарата: Mammo Diagnost (Phillips, США) (зав. – Н.Ю. Леонова). ЭГДС и колоноскопия проводились в отделении эндоскопии (з/о – М.Ю. Коньков). Использовались видеогастроскоп Fujinon и колоноскоп Ehexa II (Olimpus, Япония). При показаниях проводилась биопсия.

Статистический анализ

Полученные результаты подвергались математической обработке с использованием пакета статистических программ «STATISTICA-6.0» (Stat Soft, 2001). Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Если распределение исследуемых показателей не подчинялось закону нормального распределения, то в работе использовались непараметрические методы статистического анализа и обсуждалась медиана вариационных рядов. Меры центральной тенденции и дисперсии количественных признаков, имеющих приближенно нормальное распределение, представлены в виде среднего арифметического (M) и среднего квадратического отклонения (s), для количественных признаков, отличающихся от нормальных – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). При сравнении двух связанных групп использовался критерий Вилкоксона. Качественные показатели сравнивались с помощью критерия X^2 , и двухвыборочного критерия Колмогорова-Смирнова, при малом числе наблюдений – точного критерия Фишера с помощью двустороннего теста. Анализ зависимостей проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Сила корреляции определялась согласно классификации: $r \leq 0,25$ – слабая, $0,25 < r < 0,75$ – умеренная, $r \geq 0,75$ – сильная корреляция [Реб-

рова О.Ю. 2006]. С целью выявления прогностических факторов использовался множественный регрессионный анализ с расчетом регрессионных коэффициентов. Анализ различий по времени до наступления исхода проводился методом Каплана-Майера. При сравнении применялся F-критерий Кокса (Cox's F-test). При проведении кластерного анализа использовалась кластеризация методом k-средних. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

1. Характеристика выборки и сравнительная оценка результативности и безопасности традиционных способов лечения в свете современных рекомендаций

1.1. Сведения о Московском Регистре больных акромегалией

К настоящему времени на учете состоит 364 больных акромегалией (мужчин - 92, женщин - 272). Исходя из того, что по официальным данным статистического учёта численность населения г. Москвы на 1 января 2010 года составила 10 млн 562 тыс человек, то распространенность акромегалии (по обращаемости) на 2010 г составляет 34,7 больных на 1 млн. жителей, что, конечно, не отражает реального масштаба распространенности и обусловлено слабой осведомленностью о данной патологии жителей и врачей первичного звена, низкой эффективностью диагностического поиска, а также пассивным характером наполнения регистра. Как показывает международный опыт, в тех странах, в которых хорошо отлажена система диспансерного наблюдения и реализуется программа активного поиска, показатели распространенности акромегалии существенно выше, достигая 480-1034 больных/млн. [Schneider H. 2008, Rosario P. 2010].

Гендерные различия проявляются относительно низким представительством в регистре мужчин по сравнению с женщинами. Соотношение между мужчинами и женщинами составляет 1:3. Обращает внимание относительно молодой возраст мужчин при постановке диагноза (48 (39/58) лет против 55 (48/65) лет у женщин), ($p=0,0017$).

1.2. Характеристика выборки

На базе клиники эндокринологии ГОУ ВПО Первый МГМУ им И.М. Сеченова в 2003-2009 гг. были обследованы 264 больных акромегалией и гипофизарным гигантизмом в возрасте от 18 до 80 лет. Гипофизарный гигантизм выявлен у 7 пациентов (все мужчины), синдром множественной эндокринной неоплазии I типа – у 3-х, СТГ-

эктопированный синдром (карциноид легких) – у 1-й пациентки, акромегалия – у 253 больных. Средний возраст больных при обращении составил 54,4 (12,1) года (M(s)), медиана - 54 (47/62) года (Me (25%/75%)). Число мужчин в выборке составило 65 (25%), женщин – 199 (75%) (табл. 1). Гендерное соотношение аналогичное таковому в регистре: м/ж =1:3.

Таблица 1

Половозрастная характеристика обследованных больных акромегалией

Возрастные группы	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
< 30 лет	4	6	4	2	8	3
31 – 40 лет	9	14	13	6,5	22	8
41 – 50 лет	21	32	43	22	64	24
51 – 60 лет	18	28	68	34	86	33
61 – 70 лет	10	15	46	23	56	21
> 70 лет	3	5	25	12,5	28	11
Всего	65	100%	199	100%	264	100%

Как видно из таблицы 1, наибольший процент, включенных в выборку больных (77%), приходится на возрастную группу от 41 до 70 лет (с максимумом от 51 до 60 лет), причем у мужчин наблюдается преобладание лиц относительно молодого возраста по сравнению с женщинами (41-60 против 51-70 лет). При оценке гендерных распределений в различных возрастных группах отмечается прогрессирующее возрастное уменьшение представленности мужчин по отношению к женщинам, что, по-видимому, объясняется низкой комплаентностью и популяционной выживаемостью мужского контингента по сравнению с женским. Также не исключен более тяжелый и агрессивный характер течения заболевания у мужчин. Пик дебюта заболевания в нашей выборке приходится на самые продуктивные для работоспособного населения 3-5 декады жизни, что согласуется с общими данными. Средняя длительность латентного периода (ЛП) составляет 6,4 (4/8) лет, длительность активной стадии (ДАС) - 12,9 (7,8) лет M (s) с разбросом от 1 года до 48 лет. Обращает внимание, что ДАС у наших пациентов вдвое продолжительнее величины ЛП, что, по-видимому, обуслов-

лено ранее существовавшей пассивной тактикой ведения пациентов и использованием малоэффективных методов лечения акромегалии. Последнее обстоятельство находит свое отражение в показателе «длительность неэффективного лечения» (ДНЛ), который характеризует период от начала лечения заболевания до его медикаментозной компенсации или ремиссии. В среднем ДНЛ составляет 7,4 (7/7) лет (максимум до 38 лет), что подтверждает наше заключение о существовавшем ранее недостаточно агрессивном подходе к лечению данного заболевания.

Таким образом, анамнестический анализ представленной выборки свидетельствует о том, что заболевание возникает в наиболее продуктивном возрастном периоде, характеризуется запоздалым характером диагностики и неэффективным лечением. Выявленные гендерные различия скорее предполагают низкую комплаентность и относительно малую среднюю продолжительность жизни российских мужчин, чем доминирование заболевания у женщин, хотя, следует отметить, что избыточно реализованный репродуктивный период у женщин (множественные и частые беременности) предполагает большую предрасположенность к заболеванию.

1.3. Морфо-функциональная характеристика ГР-секретирующих аденом гипофиза

Несмотря на относительно небольшую длительность ЛП, в 61% случаев (159/264) у пациентов была выявлена макроаденома гипофиза, нередко с экстраселлярным ростом. Соотношение микро-: макроаденом составляет 1:1,6. Среди мужского контингента (65 пациентов) микроаденома выявлена у 20 больных (31%), макроаденома – у 45 больных (69%). Из 199 женщин микро- и макроаденома, выявлены у 84 (42%) и 115 больных (58%), соответственно. Таким образом, представленность макроаденом гипофиза несколько превалирует у мужчин, по сравнению с женщинами, составляя, соответственно, 69% и 58%, ($p=0,056$).

Определенный интерес представляет изучение влияния объема аденомы на соотношение между секреторной и пролиферативной активностью ГР-секретирующих опухолей. Обращает внимание, что в данной выборке выявлена лишь умеренная прямая корреляционная связь между размером опухоли гипофиза и содержанием в крови ГР ($r=0,41$; $p<0,0001$). Если предположить, что все опухолевые клетки сохраняют нативную способность к синтезу и секреции ГР, тогда величина данного коэффициента

должна быть значительно выше, приближаясь к единице. Наличие низкой корреляционной связи, по-видимому, указывает на то обстоятельство, что быстро растущие опухоли отличаются низкой видовой специализацией и потому, чем больше объем опухолевой ткани, тем ниже ее парциальная секреторная активность. Показательно, что у больных с макроаденомами гипофиза данный коэффициент корреляции еще ниже ($r=0,36$; $p<0,001$). Для прояснения этого вопроса нами были введены дополнительные расчетные показатели: суммарная секреторная активность (ССА), скорость опухолевого роста (СОР) и секреторная активность единицы опухолевой ткани (САЕОТ). Первый показатель обозначается усредненным базальным уровнем ГР, второй - характеризует пролиферативную активность опухолевых клеток ($\text{см}^3/\text{год}$), тогда как третий, - величину парциальной секреторной активности ($\text{ГР}/\text{см}^3$), (табл. 2).

Таблица 2

Величины ССА, СОР и САЕОТ у больных с макро- и микроаденомами гипофиза, Ме (25%/75%)

Размер опухоли	Объем (см^3)	ССА (нг/мл)	СОР ($\text{см}^3/\text{год}$)	САЕОТ ($\text{ГР}/\text{см}^3$)
Макроаденомы	2,0 (1,1/3,8)	30 (18/63)	0,4 (0,2/1,3)	18 (8/28)
Микроаденомы	0,15 (0,06/0,29)	17 (10/26)	0,03 (0,01/0,05)	130 (61/287)
p	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$

Из таблицы 2 следует, что, несмотря на более высокую ССА и более выраженные показатели СОР, макроаденомы гипофиза статистически значимо уступают микроаденомам в секреторной активности единицы опухолевой ткани (САЕОТ). Это указывает на то, что прогрессирующее умножение опухолевой массы сопровождается снижением видовой специализации клеток и доминированием пролиферативной составляющей опухолевого процесса над секреторной. Иными словами, формируются предпосылки для реализации самоподдерживающего механизма опухолевого развития, когда ускоренное клеточное деление приводит к поступательному сокращению внутриклеточного пула специализированных структур, обеспечивающих синтез и секрецию ГР, и, соответственно, переключению высвобождающихся энергетических потоков на митотическую деятельность, что, в свою очередь, способствует дальнейшему уменьшению клеточной дифференцировки. Данный механизм может являться пато-

физиологической основой для неконтролируемого деления опухолевых клеток, их инвазивного прорастания в окружающие ткани и метастазирования. Все эти особенности агрессивного роста деспециализированной опухолевой ткани отражаются в низкой эффективности лечебных мероприятий. Отсюда следует, что, помимо морфологических признаков: объема и направленности роста аденомы гипофиза, важное диагностическое значение могут иметь показатели суммарной и парциальной секреторной активности, а также скорости опухолевого роста, отражающие различные аспекты опухолевого поведения. Наличие у пациента макроаденомы гипофиза является, на наш взгляд, независимым прогностическим маркером агрессивного развития опухолевого процесса, облигатно требующего комбинированного лечения.

1.4. Валидность диагностических признаков активности акромегалии

Касаясь валидности критериев активности акромегалии, нами были проанализирована диагностическая значимость определения базальных уровней ГР, ИРФ-I, ИРФСБ-3 в крови, а также величины ГР-надира на фоне проведения ОГТТ.

В группе больных с активной стадией акромегалии отмечалась сильная прямая корреляция между базальным содержанием ГР и величиной ГР-надира ($r=0,83$; $p<0,001$), а также корреляционная связь умеренной силы между уровнем ГР и содержанием в крови ИРФ-I ($r=0,43$; $p<0,001$), между уровнем ИРФ-I и величиной ГР-надира ($r=0,37$; $p<0,001$). Это свидетельствует, что при активной стадии акромегалии базальный уровень ГР статистически значимо коррелирует с общепринятыми показателями активности заболевания – концентрацией ИРФ-I и величиной ГР-надира. Этот вывод подтверждается результатами регрессионного анализа, свидетельствующего, что тощаковый уровень ГР и концентрация ИРФ-I в крови являются независимыми маркерами величины ГР-надира на фоне ОГТТ (величины коэффициента регрессии «бета» составили $0,32$; $p=0,002$ и $0,30$; $p=0,003$, соответственно). Наличие внутренней корреляционной связи позволяет использовать все 3 показателя для оценки секреторной активности ГР-секретирующих опухолей.

Однако это правило соблюдается лишь у пациентов с высокой суммарной секреторной активностью, в основном, у лиц молодого возраста. Иная диагностическая модель должна быть использована для оценки степени активности заболевания у больных с мягким течением акромегалии и у лиц, проходящих специализированное лече-

ние, поскольку в этих ситуациях определяемое базальное содержание ГР в крови может оказаться в пределах нормы. В представленной нами выборке из 185 пациентов с активной стадией акромегалии у 12 (6,5%) больных с впервые выявленным заболеванием и у 47 (25,4%) больных на фоне лечения было выявлено нормальное базальное содержание ГР в крови, что сочеталось с повышенной концентрацией ИРФ-I и отсутствием подавления уровня ГР на фоне ОГТТ. Эти данные свидетельствуют, что у определенной категории больных (у пациентов старшего возраста с микроаденомой гипофиза и «мягким» течением заболевания, а также у больных, находящихся на лечении) представляется ошибочным для диагностики акромегалии (или определения степени ее ремиссии) ограничиваться лишь оценкой базального содержания ГР в сыворотке крови. В этом случае для уточнения реальной ситуации наибольшую прогностическую значимость приобретают результаты определения уровня ИРФ-I в крови и величины ГР-надира на фоне ОГТТ.

Таким образом, ведущими диагностическими критериями для оценки активности акромегалии являются концентрация ИРФ-I в крови и содержание ГР-надира, которые характеризуют активность и автономность опухолевой секреции. Что же касается определения уровня базальной секреции ГР, то его диагностическая значимость наиболее проявляется у больных младшего возраста с высокой секреторной активностью. Наличие прямой корреляции между содержанием ИРФ-I и ИРФСБ-3 в крови ($r=0,51$; $p<0,001$) подтверждает возможность дополнительного использования показателя ИРФСБ-3 в сомнительных случаях для оценки соматотропной функции.

1.5. Сравнительный анализ эффективности и безопасности ранее проведенного лечения акромегалии в свете современных критериев ремиссии заболевания

Одной из задач данной работы являлось проведение ретроспективного анализа эффективности ранее проведенного лечения в свете современных требований. С этой целью была выделена выборка, состоящая из 186 больных, ранее (до включения в регистр) получивших различные схемы моно- или комбинированной терапии (табл. 3).

Согласно полученным данным, эффективность первичного оперативного вмешательства оказалась крайне низкой и наблюдалась лишь в 9% случаев (8/88), тогда как у 91% (80/88) пациентов хирургическое пособие, в силу его нерадикальности, было дополнено лучевой и/или медикаментозной терапией. В результате проведенного

первичного (или комбинированного) хирургического пособия выявлено снижение базальных уровней ГР и ИРФ-I на 87% и 38%, соответственно. При этом общий показатель ремиссии составил 21,6% (19/88). Статистический анализ показал, что значимыми факторами, определяющими высокую результативность первичного хирургического лечения, являются: небольшой объем опухоли, низкая скорость роста опухолевой ткани и высокая дифференцировка опухолевых клеток. И наоборот, пациенты с большим объемом опухолевой ткани, высоким значением СОР и низкой величиной САЕОТ облигатно нуждаются в комплексном лечении.

Таблица 3

Характер и эффективность ранее проведенного лечения

Вид лечения	N	Ремиссия (в %)
Хирургическое лечение	29	27,5% (8/29)
Хирургическое лечение + лучевая терапия	6	33% (2/6)
Хирургическое лечение + лучевая терапия + медикаментозная терапия	13	7,7% (1/13)
Хирургическое лечение + медикаментозная терапия (бромкриптин, каберголин)	40	20% (8/40)
Лучевая терапия	9	78% (7/9)
Лучевая терапия + медикаментозная терапия	24	12,5% (3/24)
Медикаментозная монотерапия	65	6,1% (4/65)

Комментируя столь низкую эффективность первичного хирургического пособия, необходимо отметить, что большинство оперативных вмешательств совершалось в период до 2003 г, когда в России еще не существовало института квалифицированных специалистов-нейрохирургов, использующих в лечении трансназальный трансфеноидальный доступ. Кроме того, в то время среди хирургов доминировал консервативный подход, при котором пациент направлялся на операцию только в исключительном случае (при наличии выраженной цефалгии или прогрессирующей потери зрительных функций). Поэтому выявленную нами низкую результативность хирургического пособия, проведенного на поздних стадиях заболевания, можно считать вполне ожидаемой.

Лучевое лечение в качестве первичной или вторичной терапии было проведено 51 больному: теле-γ-терапия – 28, протонное облучение гипофиза – 20, гамма-нож –

3-м больным. У 4-х больных было проведено повторное облучение (у 2-х - теле- γ -терапия, у 2-х – протонотерапия). Средняя продолжительность периода от даты проведенного облучения до времени взятия под наблюдение составила – 10 (4/18) лет. По видам облучения: после теле- γ -терапии срок наблюдения составил 8 (5/16) лет, после протонотерапии – 13 (5/20) лет, после гамма-ножа - 1,5 (1/2) года.

Первичное лучевое лечение (теле- γ -терапия, протонное облучение гипофиза) было проведено 33 больным (у 16 пациентов - дистанционная γ -терапия, у 17 – протонотерапия). В качестве монотерапии этот способ лечения оказался эффективным у 7-х больных (21%), тогда как 26 пациентов (79%) нуждались в дополнительном назначении фармакотерапии. В результате проведенной лучевой терапии (как монотерапии, так и в сочетании с медикаментозным лечением) снижение уровней ГР и ИРФ-I составило 90% и 46%, соответственно. Полная ремиссия заболевания была выявлена у 30% больных (10/33).

При итоговой оценке результативности радиотерапии обращают на себя внимание три момента. Во-первых, - отсроченный характер наступления ремиссии, растягивающийся подчас на два десятилетия. Во-вторых, длительное ожидание ремиссии не гарантирует ее наступления. И, в-третьих, у каждого 4-го больного, прошедшего сеанс облучения, выявлялись признаки гипофизарной недостаточности или зрительные нарушения, требующие назначения заместительной терапии и специальной коррекции.

Фармакотерапия неселективными и селективными агонистами дофамина (бромкриптин, каберголин) была предпринята у 140 больных, причем у 65 пациентов (34%) в качестве первичной медикаментозной терапии. К сожалению, эффективность первичного лечения данными препаратами оказалась крайне низкой. Медикаментозная компенсация была зарегистрирована лишь у 6,1% больных (4/65), поэтому перспектива их использования в качестве первичной терапии без особых показаний представляется сомнительной.

Подводя итоги эффективности ранее проведенного лечения в свете современных требований, следует отметить, что, несмотря на разносторонний характер лечения, общее число больных, находящихся в стадии ремиссии, составило всего 18% (33/186). У большинства пациентов содержание ГР и ИРФ-I в крови сохранялось на высоких

цифрах, что не предотвращало прогрессирования системных и органических нарушений и по большей части являлось лишь имитацией лечения.

2. Возрастно-половые особенности клинического течения акромегалии

В данной главе представлен анализ возрастно-половых особенностей течения акромегалии. Обнаружена умеренная обратная корреляция между возрастом дебюта заболевания, с одной стороны, и базальным содержанием ГР, ИРФ-I в крови, объемом опухоли гипофиза, с другой ($r = - 0,3$; $r = - 0,72$; $r = -0,45$, соответственно, $p < 0,001$), что свидетельствует о прогрессирующем снижении суммарной секреторной и пролиферативной активности опухолевой ткани по мере старения индивида.

Для оценки модулирующего влияния возрастного фактора на характер течения заболевания и чувствительность к проводимой терапии все пациенты были распределены на 3 группы в зависимости от возраста дебюта заболевания: от 15 до 35 лет (1 гр.); 36-50 лет (2 гр.) и старше 50 лет (3 гр.). 1-ю группу составили 82 (33 м + 49 ж), 2-ю группу - 132 (26 м + 106 ж), 3-ю группу – 50 (6 м + 44 ж) больных (табл. 4).

Таблица 4

Характеристика возрастных групп, Ме (25%/75%)

	1 группа	2 группа	3 группа	p
Возраст (г)	45 (37/50)	55 (51/61)	69 (63/72)	$p^{1-2, 1-3, 2-3} < 0,001$
Возраст дебюта (г)	28 (23/31)	44 (40/46)	55 (53/59)	$p^{1-2, 1-3, 2-3} < 0,001$
Возраст диагноза (г)	34 (28/37)	50 (45/53)	62 (60/67)	$p^{1-2, 1-3, 2-3} < 0,001$
ЛП (годы)	4,5 (2,0/7,5)	6,0 (3,5/9,0)	6,5 (5,0/9,0)	$p^{1-2,2-3}$ н.д., $p^{1-3} = 0,044$
ДАС (годы)	14 (6/22)	10 (7/17)	10 (7/15)	$p^{1-2} = 0,046$, $p^{1-3, 2-3}$ н.д.
ДНЛ (годы)	5,5 (2,0/14,5)	2 (0/9)	2 (1/6)	$p^{1-2} = 0,014$, $p^{1-3} = 0,002$ p^{2-3} н.д.
Рост (см)	М.180 (178/188) Ж.164 (162/170)	М.180 (175/182) Ж.164 (161/167)	М.175 (170/180) Ж. 164 (159/164)	$p^{1-2,2-3}$ н.д., $p^{1-3} = 0,027$ $p^{1-2,1-3,2-3}$ н.д., $p^{1-3} = 0,02$
Масса тела (кг)	М. 98 (92/115) Ж. 77 (75/85)	М.97 (88/105) Ж.77 (70/85)	М.89 (74/99) Ж.77 (67/82)	$p^{1-2,2-3}$ н.д., $p^{1-3} = 0,027$ $p^{1-2,1-3,2-3}$ н.д.
ИМТ (кг/м ²)	М. 30 (29/33) Ж. 29 (27/31)	М.30 (27/31) Ж.29 (26/32)	М.29 (26/30) Ж.29 (26/31)	$p^{1-2,1-3,2-3}$ н.д. $p^{1-2,1-3,2-3}$ н.д.
Уровень ГР (нг/мл)	45 (23/78)	24 (14/42)	15 (11/20)	$p^{1-2, 1-3, 2-3} < 0,001$
Уровень ИРФ-I (нг/мл)	757 (560/915)	640 (515/743)	530 (402/659)	$p^{1-2} = 0,015$, $p^{1-3} = 0,005$ $p^{2-3} = 0,011$
Объем опухоли (см ³)	1,7 (0,8/3,8)	1,0 (0,2/2,5)	0,2 (0,06/0,8)	$p^{1-2} = 0,001$, $p^{1-3} < 0,001$ $p^{2-3} < 0,001$
СОР (см ³ /год)	0,4 (0,1/1,3)	0,17 (0,03/0,5)	0,042 (0,01/0,12)	$p^{1-2} = 0,045$, $p^{1-3} < 0,001$ $p^{2-3} < 0,001$

САЕОТ см ³)	(ГР/ 24 (10/65)	25 (11/83)	52 (22/200)	p ¹⁻² н.д., p ¹⁻³ =0,034 p ²⁻³ =0,002
----------------------------	--------------------	------------	-------------	---

н.д. – нет статистически значимых различий

Из данных, представленных в таблице 4, следует, что наиболее значимые ростовые различия наблюдались, как у мужчин, так и у женщин в 1-й и 3-й группах, что соответствует физиологическим особенностям различных возрастных периодов онтогенетического развития. Выявлена взаимосвязь между возрастом дебюта заболевания и суммарной секреторной и пролиферативной активностью ГР-продуцирующих опухолей гипофиза, которая проявляется в сравнительно более высоком содержании ГР, ИРФ-I в крови и больших размерах аденомы гипофиза в младших возрастных группах по сравнению со старшей когортой. Сопоставление объемов макроаденом в различных возрастных группах показало наличие более выраженных размеров опухоли у пациентов 1-й группы по сравнению с больными 2-й и 3-й групп. Так, объем макроаденомы гипофиза в 1-й группе составил 2,7 (1,4/6,3) см³, во 2-й группе – 1,9 (1,1/3,0) см³, тогда как в 3-й – 0,95 (0,7/1,8) см³; (p¹⁻²=0,002, p¹⁻³=0,002, p²⁻³=0,047). Кроме того, нами выявлено статистически значимое различие между сроком формирования макроаденом гипофиза у больных младшей и старшей возрастных групп, который составил 5 (2/9) и 7 (6/10) лет, соответственно, (p¹⁻³=0,009).

Аналогичные возрастные отличия выявлены в скорости опухолевого роста и парциальной секреторной активности опухолевой ткани. Величина СОР у больных 1-3 групп составила 0,4 (0,1/1,3); 0,17 (0,03/0,5) и 0,042 (0,01/0,12) см³/год, соответственно (p¹⁻²=0,045, p¹⁻³<0,001, p²⁻³<0,001). Что же касается САЕОТ, то здесь наблюдается обратная картина. В 1-й группе величина САЕОТ составила 24,0 (10/65), во 2-й – 25 (11/83) и в 3-й – 52 (22/200) нг/мл/см³; (p¹⁻²=0,8; p¹⁻³=0,034; p²⁻³=0,0016).

Сочетанная гиперпролактинемия выявлена в 24,3% (20(6 м+14 ж)/82), 9,1% (12(3 м+9 ж)/132) и 8,0% (4 (4 ж)/50) случаев у больных 1-3 групп, соответственно, p¹⁻²=0,003; p¹⁻³=0,047; p²⁻³=0,8, что указывает на более частое развитие смешанных (ГР-пролактинсекретирующих) аденом у больных младшей возрастной группы.

Представленные результаты свидетельствуют о модулирующем участии биологического возраста пациента на секреторную и пролиферативную активность опухолевых клеток. При раннем дебюте акромегалии превалируют пролиферативная и суммарная секреторная составляющие, тогда как при позднем дебюте заболевания наблюдается менее интенсивное развитие опухолевого процесса.

У мужчин течение заболевания отличается ранним возрастом дебюта, а также большей длительностью активной стадии заболевания, свидетельствующей о резистентности опухолевой ткани к проводимой терапии. Выявлена более высокая активность оси ГР/ИРФ-I у мужчин по сравнению с женщинами.

3. Возрастно-половая специфика осложненных форм акромегалии

Выявленный характер органных и обменных осложнений акромегалии также отражает возрастные особенности течения заболевания. Если в группе больных с ранним дебютом доминируют нарушения, обусловленные компрессионным воздействием опухоли на пограничные структуры (зрительные и неврологические нарушения, парциальная гипофизарная недостаточность), то в старшей возрастной группе, напротив, в клинической картине превалирует системная патология, связанная с запоздалой диагностикой и увеличенной продолжительностью активной стадии заболевания (артериальная гипертензия, кардиомиопатия, остеоартропатии, сахарный диабет, доброкачественные и злокачественные неоплазии, дивертикулез кишечника, остеопения).

Объем опухоли гипофиза является независимым прогностическим признаком, тесно связанным с развитием зрительных нарушений и парциальной гипофизарной недостаточности (вторичного гипогонадизма, гипотиреоза, гипокортицизма). Наиболее выраженные признаки интраселлярного и интракраниального компрессионного синдрома наблюдаются у пациентов с ранним дебютом акромегалии. Что же касается смешанных опухолей (соматопролактином, маммосоматотропином), то они чаще присутствуют в группе больных с ранним дебютом акромегалии (24,2% (16/66) в 1-й группе против – 8,5% (10/118) во 2-й группе и 6,8% (3/44) в 3-й группе ($p^{1-2}=0,006$; $p^{1-3}=0,022$; $p^{2-3}=0,6$, соответственно)).

Гендерные различия проявляются в более частом развитии хиазмального синдрома и парциальной гипофизарной недостаточности у мужчин по сравнению с женщинами (52% случаев (32/61) против 36% (67/186) у женщин ($p=0,028$), а также 32% (21/65) у мужчин против 19% (37/199) случаев у женщин ($p=0,029$)). Это указывает на более агрессивное течение опухолевого процесса у мужчин по сравнению с женщинами. У женщин чаще выявляются смешанные (ГР-пролактинсекретирующие) опухоли, составляя в соотношении с мужчинами 3:1 ($p<0,001$).

Артериальная гипертензия (АГ) выявлена у 59% (156/264) больных. 1-й группе АГ выявлена в 38% (31/82), во 2-й группе – в 63% (83/132), в 3-й группе – в 84% (42/50) случаев ($p^{1-2,3} < 0,001$, $p^{2-3} = 0,007$), что свидетельствует о большей выраженности АГ у больных старшего возраста. Особенности суточной динамики АД, проявлялись отсутствием ночного снижения величин САД и ДАД, а, в ряде случаев, - парадоксальным их повышением в ночные часы.

Независимыми прогностическими маркерами артериальной гипертензии при акромегалии являются: возраст диагноза, длительность активной стадии, уровень ГР, содержание триглицеридов, холестерина в крови (коэффициенты регрессии «бета» для САД составляют: 0,74; 0,28; 0,19; 0,22; 0,15, для ДАД – 0,56; 0,43; 0,29; 0,18; 0,25, соответственно, $p < 0,001$). Ремиссия основного заболевания способствовала нормализации показателей АД только у пациентов 1-й группы, тогда как у больных 3-й группы медикаментозная компенсация не коррелировала с нормализацией АД, что указывает на более сложный патогенез развития АГ у больных старших возрастных групп.

Гипертрофия миокарда была выявлена у 76% (112/147) больных. Обнаружена умеренная прямая корреляция между ИММЛЖ и паспортным возрастом пациентов ($r = 0,34$; $p < 0,001$), возрастом диагноза акромегалии ($r = 0,21$; $p = 0,010$), ДАС ($r = 0,29$; $p < 0,001$), длительностью ЛП ($r = 0,16$; $p = 0,040$), величиной САД ($r = 0,28$; $p < 0,001$) и ДАД ($r = 0,25$; $p = 0,002$).

Как показал регрессионный анализ, в список прогностических признаков, ассоциированных с развитием акромегалической миокардиодистрофии, следует включить повышенное содержание ГР и ИРФ-I в крови, АГ, увеличенный ИМТ, пожилой возраст пациентов, нарушение липидного обмена. Ведущими маркерами, влияющими на гипертрофию миокарда у больных акромегалией с ранним дебютом заболевания, являются: избыточное содержание ИРФ-I в крови и высокий ИМТ. У пациентов с поздним дебютом заболевания в генезе кардиальных нарушений, помимо повышенного уровня ГР, принимают участие и другие факторы: пожилой возраст, АГ, увеличенный ИМТ. Гендерные различия проявляются в раннем и более выраженном развитии кардиомиопатии у мужчин по сравнению с женщинами.

Наличие нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и сахарного диабета выявлено у 37% больных (98/264). Из них у 28 пациентов (5 м и 23 ж) диагностирована НТГ, у 70 (13 м и 57 ж) – сахарный диабет. В 1-й группе их число составило 25%

(20/80), во 2-й – 47% (62/132), в 3-й – 32% (16/50); ($p^{1-2}=0,0017$, $p^{1-3}=0,38$, $p^{2-3}=0,07$). Обнаружена корреляционная связь между показателем гликированного гемоглобина, выраженностью САД ($r=0,29$), ДАД ($r=0,52$) и ИММЛЖ ($r=0,42$); ($p<0,001$), что подтверждает участие нарушенного углеводного обмена в патогенезе сердечно-сосудистых нарушений у больных акромегалией.

Пролиферативный синдром при акромегалии проявляется диффузным и/или аденоматозным разрастанием клеточной массы с увеличением размеров внутренних органов, напрямую коррелирующим с выраженностью и продолжительностью активизации ГР/ИРФ-I оси. Для заболевания характерна большая встречаемость предраковых и раковых изменений (узловой (смешанный) зоб (76% больных (193/254))), полипы кишечника (28,3% больных (45/159)), миомы матки (59% случаев (91/155)), фиброзно-кистозная мастопатия (58% пациенток (89/155)), злокачественные поражения внутренних органов (16,2% случаев (43/264)), превышающая среднестатистические популяционные показатели. При этом суммарное число сочетанных неопластических изменений напрямую коррелирует с паспортным возрастом пациентов и длительностью активной стадии ($r=0,20$ и $r=0,20$, соответственно; $p<0,001$). Гендерные различия проявляются в доминировании злокачественных неоплазий (включая 5 случаев метастатических множественных опухолей различных органов) у женщин.

Также для больных характерно наличие множественных деструктивных нарушений (остеоартропатия - в 83% (205/247), остеопения шейки бедра - в 28% (16/57), кистозные изменения внутренних органов (почек, печени, яичников) - в 15% (40/264), дивертикулез кишечника - в 13% (21/159) случаев), которые чаще наблюдаются у больных с поздним дебютом заболевания ($p<0,05$).

Итогом проведенного анализа возрастных особенностей осложненных форм акромегалии является выделение групп риска для планируемых скрининговых исследований с направленным обследованием пациентов, имеющих сочетанные органные и обменные нарушения. Такая форма активного поиска представляется необходимой в случае вялотекущего характера заболевания у лиц старше 45 лет, когда основным патогенетическим фактором развития системных нарушений становится длительная экспозиция гиперпродукции ГР и ИРФ-I.

4. Диагностические и прогностические возможности пробы с октреотидом

Поскольку супрессивное влияние октреотида на секреторную активность ГР-продуцирующих клеток связано с преимущественным воздействием на 2-й и 5 подтипы ССР, то, следовательно, по степени выраженности блокирующего эффекта можно судить о специфике рецепторной экспрессии (и видовой специализации) аденоматозных клеток, обусловленной особенностями опухолевого строения. Уменьшение присутствия 2-го подтипа ССР (и соответственно, снижение чувствительности к октреотиду) характерно для низкодифференцированных аденом гипофиза (слабогранулированных соматотропином, смешанных опухолей), отличающихся агрессивным, рецидивирующим ростом и устойчивостью к лечению [Bronstein M. 2006, Taboada G. 2008]. Поэтому предварительное определение чувствительности к октреотиду может оказаться полезным для уточнения морфо-функциональной характеристики опухолевого процесса и определения оптимальной лечебной стратегии.

Для выявления характера рецепторной экспрессии опухолевых клеток 155 больным акромегалией (42 м + 113 ж) в возрасте 54 (47/61) лет была проведена проба с октреотидом. Величина снижения уровня ИРФ-I в крови от исходного уровня (ИРФ-I/октреотид) в среднем составила 41 (14/63) % с размахом от 0 до 86%. Обнаружена прямая корреляционная связь между величиной ИРФ-I/октреотид, возрастом дебюта и показателем САЕОТ ($r=0,38$ и $r=0,27$; $p<0,001$, соответственно), а также обратная связь между величиной ИРФ-I/октреотид, исходным содержанием ИРФ-I в крови и объемом аденомы гипофиза ($r=-0,44$; $r=-0,39$, соответственно; $p<0,001$).

Таким образом, установлено, что наибольшая чувствительность к октреотиду наблюдается у больных с поздним возрастом дебюта акромегалии, умеренно повышенным содержанием в крови ИРФ-I и сохранной рецепторной экспрессией опухолевых клеток. Напротив, низкая чувствительность к октреотиду характерна для больных с ранним дебютом заболевания, высокой скоростью опухолевого роста и низкими показателями парциальной секреторной активности.

В свете сказанного представляло интерес оценить чувствительность к октреотиду у больных со смешанными аденомами гипофиза. С этой целью была обследована группа больных с полигормональными ГР-пролактин-секретирующими аденомами состоящая их 29 пациентов (6 м и 23 ж). Медиана ГР в крови составила 23 (16/37) нг/мл, пролактина - 1030 (829/1367) мкМЕ/мл. При проведении пробы с октреотидом величина снижения ИРФ-I от исходного уровня составила всего 18 (3/53)%, что ука-

зывает на низкую экспрессию ССР в клетках опухолевой ткани. Данная группа пациентов отличалась от группы сравнения (больные акромегалией без гиперпролактинемии) ранним возрастом дебюта (35 (28/41) против 44 (36/49) лет, $p=0,01$), более коротким ЛП (4 (2/7) против 6 (3/9) лет, $p=0,038$), большим объемом опухоли гипофиза (2,6 (1,4/4,6) против 0,8 (0,2/2,2) см^3 , $p=0,0015$), высокой СОР (0,7 (0,3/1,5) против 0,14 (0,04/0,5) $\text{см}^3/\text{год}$; $p<0,001$) и низким показателем САЕОТ (8,5 (4,0/34,0) против 30,0 (14,0/76,0) нг/мл/см^3 ; $p=0,023$), что свидетельствует о снижении видовой специализации опухолевых клеток и агрессивном развитии опухолевого процесса.

Результаты множественного регрессионного анализа показывают, что величина ИРФ-I/октреотид и возраст дебюта акромегалии являются независимыми прогностическими факторами, сцепленными с САЕОТ (коэффициенты регрессии «бета» составляют 0,32 и 0,23, соответственно; $p<0,001$).

Для изучения практической ценности предварительного определения чувствительности к октреотиду все больные, в зависимости от величины снижения уровня ИРФ-I от исходного (<30%, 30-60%, >60%), были разделены на 3 подгруппы. Первую подгруппу составили 58 (17 м + 41 ж), 2-ю п/гр. - 57 (20 м + 37 ж) и 3-ю п/гр. - 40 (5 м + 35 ж) больных. В таблицах 5 и 6 представлены анамнестические сведения, а также сравнительные данные гормонального и инструментального обследования больных.

Таблица 5

Характеристики больных в подгруппах 1-3

	Возраст дебюта (годы)	ЛП (годы)	ДАС (годы)	ДНЛ (годы)	ИРФ-I исх (нг/мл)	ИРФ-I после пробы (нг/мл)	ИРФ-I/октреотид (%)
1 п/гр N=58	34 (24/44)	4,5 (3/8)	13,5 (7/19)	5 (2/12)	579 (451/719)	514 (395/723)	8,5 (0/18)
2 п/гр N=57	44 (36/48)	6 (4/8)	10 (7/16)	1 (0/8)	540 (398/680)	287 (206/371)	43 (38/54)
3 п/гр N=40	46 (38/53)	6 (3/9)	10 (7/12)	1,5 (0/5,5)	585 (449/779)	164 (128/194)	71 (65/80)
	$p^{1-2}=0,002$ $p^{1-3}<0,001$ $p^{2-3}=0,043$	$p^{1-2}=0,11$ $p^{1-3}<0,44$ $p^{2-3}=0,79$	$p^{1-2}=0,32$ $p^{1-3}=0,05$ $p^{2-3}=0,14$	$p^{1-2}=0,007$ $p^{1-3}=0,019$ $p^{2-3}=0,20$	$p^{1-2}=0,07$ $p^{1-3}<0,6$ $p^{2-3}=0,13$	$p^{1-2,1-3,2-3}<0,001$	$p^{1-2,1-3,2-3}<0,001$

Таблица 6

Морфо-функциональные отличия аденом гипофиза у больных 1-3 подгрупп

	Объем аденомы (см ³)	СОР (см ³ /год)	ССА (нг/мл)	САЕОТ (ГР/см ³)
1 п/гр.	2,8 (1,1/5,6)	0,63 (0,3/1,5)	30 (10/68)	15,0 (5,0/37,0)
2 п/гр.	0,55 (0,2/2,3)	0,11 (0,03/0,4)	20 (11/35)	34,2 (13,0/66,0)
3 п/гр.	0,75 (0,3/1,5)	0,11 (0,04/0,4)	18 (8/30)	23,2 (12,0/67,0)
	$p^{1-2,3}<0,001$	$p^{1-2}<0,001$; $p^{1-3}=0,01$; $p^{2-3}=0,5$	$p^{1-2}=0,001$; $p^{1-3}=0,15$; $p^{2-3}=0,45$	$p^{1-2}<0,001$; $p^{1-3}=0,018$; $p^{2-3}=0,8$

Как следует из таблиц 5 и 6, больные 1-й п/группы отличаются от пациентов 2-й, а особенно - 3-й п/групп молодым возрастом дебюта заболевания, более агрессивным клиническим течением (с коротким ЛП), большей длительностью активной стадии и большей устойчивостью к проведенному лечению. Также характерными признаками опухолевого процесса у больных со слабой чувствительностью к октреотиду являются большие размеры опухоли гипофиза, высокая СОР и низкая САЕОТ, что косвенно свидетельствует о наличии видовой деспециализации ГР-продуцирующих опухолевых клеток и их высокой митогенной активности.

Выявленные отличия обусловлены особенностями патоморфологического строения опухолевой ткани. Отмечено, что соматотропиномы, состоящие из слабогранулированных клеток, а также смешанные аденомы отличаются низкой чувствительностью к октреотиду, дебютируют в раннем возрасте и имеют более агрессивный характер развития в отличие от соматотропином, представленных густогранулированными соматотрофами, и манифестирующих в относительно позднем возрасте с замедленным и маловыраженным развитием симптоматики [Obaro A. 2008].

Применительно к результатам пробы с октреотидом можно предположить, что выявление низкой (или высокой) чувствительности к препарату у больных 1-й и 3-й подгрупп указывает на наличие измененной (или нативной) архитектоники 2-го и 5-го подтипов ССР, что характерно для соматотропином, состоящих из слабо- или густогранулированных клеток. Таким образом, выраженность реакции на октреотид может являться диагностическим зондом, позволяющим получить впечатление о степени видовой специализации и рецепторной экспрессии опухолевых клеток: низкой в 1-й и высокой – в 3-й подгруппах. Следует отметить, что работы последних лет подтверждают нашу позицию [Fougner S. 2011].

Ниже представлены результаты проспективного исследования по оценке эффективности использования АС у 114 больных 1-3 подгрупп в зависимости от исходной чувствительности к октреотиду. Для фармакотерапии применялись Сандостатин-ЛАР

(Новартис Фарма, Швейцария), Октреотид-Депо (Фарм-синтез, Россия) в дозе 10-40 мг/28 дней. В 1-й п/группе лечение было проведено у 42 (19 м + 23 ж), во 2-й п/группе – у 36 (13 м + 23 ж), в 3-й п/группе – у 36 (3 м + 33 ж) больных. Средний паспортный возраст больных в 1-3 п/группах составлял 50 (44/56), 56 (50/63) и 58 (50/64) лет, соответственно. АС в качестве первичной или вторичной терапии назначались по традиционной схеме, начиная со стартовой дозы 20 мг/28 дней с последующим титрованием в зависимости от лечебного эффекта. Максимальная доза составляла 40 мг/28 дней, длительность лечения - от 1,5 до 3-х лет (в среднем – 2 года). На протяжении всего периода у больных проводился динамический контроль содержания ГР и ИРФ-I в сыворотке крови, а также МРТ головного мозга. В целом была выявлена сходная эффективность различных лекарственных форм АС (табл. 7).

Таблица 7

Результаты длительного использования и терапевтические дозы АС у больных 1-3 подгрупп, Ме (25%/75%)

	Исходный уровень ИРФ-I (нг/мл)	Уровень ИРФ-I на фоне лечения (нг/мл)	% снижения уровня ИРФ-I	Возрастная норма ИРФ-I (нг/мл)	Доза АС (мг/28 дней)	Срок наст-я мед. компенсации (мес)	Длит-ть лечения (мес)
1 п/гр N=42	492 (438/631)	370 (304/513)	25 (4/39)	238 (225/267)	40 (30/40)	12 (6/24)	24 (24/36)
2 п/гр N=36	511 (384/638)	247 (175/340)	51 (38/57)	238 (212/267)	30 (20/30)	6 (3/12)	24 (16/30)
3 п/гр N=36	557 (397/712)	160 (119/191)	72 (64/80)	230 (212/252)	20 (20/20)	5,5 (3/6)	24 (20/30)

Как следует из таблицы 7, при сходной продолжительности лечения, величина снижения уровня ИРФ-I у больных 1-3 п/групп составила 25, 51 и 72%, соответственно, ($p^{1-2}=0,021$, $p^{1-3}<0,001$), что указывает на сравнительно большую чувствительность к терапии АС больных 3-й п/группы. Важными клиническими показателями являются: число достигших ремиссии больных, срок наступления медикаментозной компенсации и эффективная терапевтическая доза препарата. У больных 1-й п/группы медикаментозная компенсация наблюдалась лишь у 16,7% (7/42), во 2-й п/группе - у 44% (16/36), в 3-й п/группе - у 89% (32/36) больных ($p^{1-2}=0,012$, $p^{1-3,2-3}<0,001$). Показатель-

но, что у больных 3-й п/группы медикаментозная компенсация наблюдалась в более ранние сроки (5,5 (3/6) мес. против 12 (6/24) мес. у больных 1-й п/группы) и на меньших дозах препарата (20 (20/20) против 40 (30/40) мг/28 дн.); ($p < 0,001$) (табл. 8).

Как следует из таблицы 8, у больных с исходной резистентностью к введению октреотида (1 п/гр), попытки его использования в качестве лечебного препарата оказались малоэффективными. Несмотря на максимальные дозы АС, практически у всех больных сохранялась клиническая и биохимическая активность заболевания. Напротив, у пациентов с изначально хорошей чувствительностью к препарату (3 п/гр.) в дальнейшем, на фоне длительного лечения отмечалось стойкое антисекреторное действие с быстрым развитием медикаментозной компенсации на сравнительно небольших дозах АС. Показательным является наличие прямой корреляции между величинами снижения уровней ИРФ-I на фоне пробы с октреотидом и в итоге длительного приема АС ($r=0,73$; $p < 0,001$), что подтверждает и прогностическую значимость данной пробы.

Таблица 8

Эффективность длительного использования АС у больных 1-3 п/групп

	% медикамен. компенсации	Влияние АС на объем аденомы		
		Положит. динамика	Стабилизация объема	Отрицат. динамика
1 п/гр.	17% (7/42)	37% (10/27)	22% (6/27)	41% (11/27)
2 п/гр.	44% (16/36)	56% (13/23)	39% (9/23)	4% (1/23)
3 п/гр.	89% (32/36)	83% (20/24)	17% (4/24)	0
p	$p^{1-2}=0,010$, $p^{1-3,2-3}=0,001$	$p^{1-3}=0,002$, $p^{2-3}=0,049$		$p^{1-2}=0,037$, $p^{1-3}=0,0012$

При анализе антитуморозного действия АС было установлено, что в 1-й п/группе (со слабой чувствительностью к октреотиду) уменьшение объема опухоли наблюдалось в 37% случаев (10/27), стабилизация – в 22% (6/27) и отрицательная динамика (продолженный рост опухоли) – в 41% случаев (11/27). В итоге у 63% больных 1-й п/группы (17/27), несмотря на продолжительное лечение, не было выявлено признаков антипролиферативного действия АС, что внушает сомнение в приоритетности их использования у данной категории пациентов по сравнению с оперативным вмешательством. Показательно, что отрицательная динамика наблюдалась у 11 паци-

ентов 1-й п/группы с относительно ранним возрастом дебюта заболевания (31 (23/38) против 42,5 (32/46) лет) и большим объемом опухоли гипофиза (4,1 (2,8/6,3) против 2,4 (1,3/2,8) см³) по сравнению с больными, у которых зарегистрирована небольшая редукция.

Принципиально иные результаты были получены в 3-й п/группе, где уменьшение размеров опухоли зарегистрировано в 83% (20/24) и стабилизация объема – в 17% (4/24) случаев. Ни у кого из пациентов не было отмечено продолженного роста аденомы гипофиза, (см. табл. 8). Если судить о степени уменьшения размеров опухолевой ткани, то в 1-й п/группе величина опухолевой редукции составила 39,5 (0/64)%, тогда как в 3-й п/группе, - 63,5 (43/75)%, ($p^{1-3}=0,032$).

Таким образом, проба с октреотидом позволяет не только определять переносимость и чувствительность к препарату, но и прогнозировать эффективность планируемого длительного медикаментозного лечения АС.

5. Определение прогностических маркеров, отражающих характер клинического течения акромегалии и чувствительность к лечению

Важной составляющей диагностического поиска является установление независимых прогностических факторов, характеризующих клиническую особенность опухолевого процесса и определяющих оптимальную тактику лечения.

Согласно результатам проведенного множественного регрессионного анализа наиболее значимыми основными и дополнительными диагностическими признаками являются:

1. для оценки активности заболевания – содержание ИРФ-I в крови, надир ГР на фоне ОГТТ и уровень ГР (коэффициенты регрессии beta: 0,52; 0,27; 0,21, ($p<0,001$));
2. для обозначения интенсивности опухолевого процесса - скорость опухолевого роста) + возраст пациентов при дебюте акромегалии (beta = -0,58; $p<0,001$).
3. для выявления выраженности масс-эффекта – объем опухоли гипофиза + зрительные и тропные нарушения (beta = 0,24 и 0,25; соответственно, $p=0,004$),
4. для определения рецепторной чувствительности – величина ИРФ-I/октреотид + величина ГР/октреотид, показатель САЕОТ (beta = 0,47 ($p<0,001$) и 0,21 ($p=0,013$), соответственно).

К независимым прогностическим признакам, определяющим клиническую особенность течения заболевания и чувствительность к терапии АС, относятся возраст больных при дебюте акромегалии и величина ИРФ-I/октреотид. При этом срок достижения медикаментозной компенсации (СДМК) обратно коррелирует с возрастом дебюта акромегалии ($r = -0,64$; $p < 0,001$) и имеет прямую корреляцию с ДАС ($r = 0,4$; $p = 0,002$), свидетельствуя о негативном влиянии продолжительности заболевания на прогноз лекарственной терапии. Наблюдается статистически значимая разнополярная корреляция умеренной силы между СДМК и расчетными функциональными характеристиками аденомы гипофиза: прямая корреляция с СОР ($r = 0,54$; $p < 0,001$) и обратная корреляция с САЕОТ ($r = -0,36$; $p = 0,008$), что указывает на зависимость СДМК от скорости опухолевого роста и степени видовой специализации аденоматозной ткани. Положительное влияние сохранности нативной рецепторной экспрессии в клетках аденомы на прогноз длительного медикаментозного лечения подтверждается наличием обратной корреляции между СДМК и величиной ИРФ-I/октреотид ($r = -0,48$; $p < 0,001$).

Для определения совокупности признаков, отражающих особенности клинического течения акромегалии, нами был проведен кластерный анализ. В статистическую модель были внесены независимые параметры 112 больных акромегалией, которым было проведено лечение АС: возраст дебюта и диагноза заболевания, рост и масса тела, уровень ГР, величины снижения уровней ГР и ИРФ-I на фоне пробы с октреотидом (в процентах), объем опухоли гипофиза, величина снижения уровня ИРФ-I на фоне лечения АС и терапевтическая доза АС, (табл. 9).

Таблица 9

Сопоставительные характеристики переменных 2-х кластерных групп

Переменные (M±S)	1 кластер M±s N=59	Дис- пер- сия	2 кластер M±s N=53	Дис- пер- сия	p
Возраст дебюта (годы)	36,0±11,5	132,4	46,4±9,3	85,4	p<0,001
Возраст диагноза (годы)	41,3±11,3	128,2	54,0±10,2	105,0	p<0,001
Рост (см)	173,0±12,1	147,7	164,8±9,5	72,4	p<0,001
Масса тела (кг)	90,5±19,1	366,8	82,9±17,9	321,3	p=0,033
Уровень ГР (нг/мл)	53,7±14,1	2926,2	18,2±12,3	153,0	p<0,001
ГР/октреотид (%)	25,9±30,5	929,8	63,4±27,5	754	p<0,001
ИРФ-I/октреотид (%)	24,1±21,1	445,2	60,5±17,7	313,2	p<0,001

Объем опухоли (см ³)	4,8±6,8	46,2	1,2±1,8	3,1	p<0,001
Процент снижения ИРФ-I на фоне лечения АС	30,9±22,7	515,3	62,0±19,8	391,7	p<0,001
Доза АС (мг/28 дней)	31,2±8,0	64,5	24,7±7,4	55,0	p<0,001

Как следует из таблицы 9, в представленной выборке наблюдаются статистически значимые совокупности параметров, позволяющие выделить в клиническом течении акромегалии, по крайней мере, 2 сценария развития, различающихся по ряду анамнестических и морфофункциональных признаков, отражающих специфику опухолевого процесса и чувствительность к лечению (табл. 10).

Таблица 10

Клинические сценарии течения акромегалии

	Сценарий 1	Сценарий 2
Дебют заболевания	< 40 лет	> 40 лет
Особенности опухолевого роста	Агрессивный с склонностью к инвазии и рецидивированию	Доброкачественное течение
Размеры опухоли	Макроаденома с экстраселлярным ростом	Интраселлярная микроаденома,
Гормональная активность	Резко повышена	Умеренно повышена
Соматические изменения	Резко выражены	Умеренно выражены
Реакция на пробу с октреотидом	Снижение ИРФ-I < 30%	Снижение ИРФ-I > 60%
Чувствительность к лечению аналогами соматостатина	Низкая	Высокая

Таким образом, использованный в работе алгоритм диагностического поиска позволяет определить характерные особенности клинического течения акромегалии и обеспечить дифференцированный подход при разработке лечебной стратегии.

Выводы

1. Существующий метод регистрации случаев заболевания акромегалией по обращаемости не отражает реальной эпидемиологической ситуации, что подтверждается сочетанием низкого показателя распространенности акроме-

галии в г. Москве (34,7 больных на 1 млн. жителей) с высоким числом осложненных форм заболевания. Требуется усовершенствование диагностического алгоритма и проведение активного популяционного скрининга в группах наибольшего риска.

2. При оценке качества ранее проведенного лечения установлено, что клинико-биохимическая ремиссия (согласно современным требованиям) наблюдалась лишь в 18% случаев, что обусловлено неэффективностью системы динамического контроля, неадекватными критериями ремиссии заболевания, запоздалой диагностикой, отсутствием дифференцированного подхода при формировании лечебной стратегии, поздним подключением оперативного пособия, неоправданным назначением лучевой и медикаментозной терапии, редким использованием комбинированных форм лечения.
3. Возраст пациента при дебюте заболевания оказывает модулирующее влияние на скорость роста и суммарную секреторную активность опухолевой ткани, а также на структуру и обратимость органных и обменных осложнений. Ранний возраст дебюта акромегалии сопровождается высокой скоростью опухолевого роста с экстраселлярным и инфильтративным распространением, повышенной секреторной активностью, резистентностью к проводимому лечению и склонностью к рецидивированию. Поздний дебют заболевания отличается относительно благоприятным характером опухолевого развития, меньшей секреторной и пролиферативной активностью и хорошей чувствительностью к медикаментозной терапии аналогами соматостатина.
4. Гендерные различия проявляются ранним возрастом дебюта, агрессивным развитием опухолевого процесса, выраженными соматическими нарушениями и резистентностью к проводимой терапии у мужчин. У женщин молодого возраста наблюдается высокий процент присутствия смешанных (ГР-пролактинсекретирующих) опухолей.
5. Характер осложнений при акромегалии зависит от активности опухолевого процесса, длительности заболевания и возраста пациентов. При раннем возрасте дебюта акромегалии в клинической картине доминируют осложнения,

обусловленные масс-эффектом (зрительные и неврологические нарушения, парциальная гипофизарная недостаточность), выраженность которых прямо коррелирует с объемом опухолевой ткани. При позднем начале заболевания среди осложнений преобладают полиорганные и обменные нарушения, связанные с запоздалой диагностикой, увеличенной длительностью активной стадии заболевания, а также возрастными и соматическими изменениями (артериальная гипертензия, кардиомиопатия, остеоартропатии, сахарный диабет, доброкачественные и злокачественные неоплазии, дивертикулез кишечника, остеопения).

6. Выделены диагностические и прогностические факторы, определяющие активность акромегалии, интенсивность секреторной и пролиферативной составляющей опухолевого процесса, выраженность масс-эффекта, рецепторную чувствительность опухолевых клеток, а также прогноз эффективности длительного использования аналогов соматостатина. К дополнительным независимым маркерам, определяющим клиническую особенность течения заболевания и эффективность лекарственной терапии, относятся возраст дебюта акромегалии и величина снижения уровня ИРФ-I на пробе с октреотидом.
7. К неблагоприятным прогностическим факторам, усугубляющим течение акромегалии и оказывающим влияние на результативность комплексного лечения, относятся: мужской пол, ранний возраст дебюта заболевания, высокая продолжительность латентного периода и активной стадии, большой объем и высокая скорость роста опухоли, малая парциальная секреторная активность единицы опухолевой ткани, а также низкая чувствительность к октреотиду.
8. Результаты пробы с октреотидом позволяют получить представление о характере произошедших в опухолевых клетках рецепторных изменений, клиническом сценарии опухолевого развития, лечебных перспективах, стартовой дозе и отдаленных результатах фармакотерапии.

9. По устойчивому сочетанию признаков выделены 2 клинические формы заболевания, различающиеся по возрасту дебюта акромегалии, интенсивности опухолевого роста и степени курабельности опухолевой активности.

Для первой формы характерны: ранний возраст дебюта акромегалии, большой объем аденомы гипофиза с экстраселлярным и инвазивным ростом, высокая суммарная секреторная и пролиферативная активность опухолевой ткани с склонностью к рецидивированию, частое присутствие смешанных опухолей, выраженные соматические изменения, незначительная (менее 30%) величина снижения уровня ИРФ-I на фоне пробы с октреотидом, низкая эффективность лечения аналогами соматостатина.

Вторая клиническая форма проявляется: поздним возрастом дебюта заболевания, меньшими размерами опухоли гипофиза, стертыми соматическими проявлениями, высокой (более 60%) величиной снижения уровня ИРФ-I на фоне пробы с октреотидом, хорошей чувствительностью к антисекреторному и антипролиферативному действию аналогов соматостатина.

10. При выборе лечебной стратегии необходимо учитывать возрастно-половые особенности клинического течения, особенности рецепторной экспрессии опухолевых клеток, выраженность осложнений, перспективы хирургического вмешательства, изначальную чувствительность к первичной или вторичной медикаментозной терапии. Наличие макроаденомы гипофиза предполагает комбинированный характер лечения с использованием наиболее эффективных видов медицинского пособия с целью скорейшего достижения клинико-биохимической ремиссии.

Практические рекомендации

1. Основными слагаемыми успешного лечения акромегалии являются: ранняя диагностика заболевания, высокоэффективные методы лечения и лекарственные препараты, дифференцированный подход в выборе лечебного пособия с учетом возрастных и патоморфологических особенностей опухолевого процесса, оптимальные схемы комбинированного лечения и согласованные межведомственные действия.

2. Наличие «мягких» форм акромегалии и запоздалый характер выявления заболевания требуют активизации усилий по наполнению и поддержанию Московского регистра больных акромегалией с проведением популяционного скрининга в группах наибольшего риска с использованием современных методов диагностического поиска.
3. Стратегической целью лечения акромегалии является максимально быстрое достижение клинико-биохимической ремиссии, непременным условием которой является применение комбинированной терапии с использованием преимуществ различных методов лечения. Важной составляющей медицинского пособия является разработка индивидуализированной лечебной стратегии с учетом возрастной активности и клинико-морфологических особенностей опухолевого процесса, степени тяжести заболевания, а также чувствительности к лечебному воздействию. Чем моложе возраст дебюта акромегалии, тем выше секреторная и пролиферативная активность опухолевого процесса и тем ниже степень курабельности заболевания.
4. Использование пробы с октреотидом позволяют получить представление о переносимости и степени чувствительности к препарату, характере рецепторной экспрессии опухолевых клеток, клиническом сценарии опухолевого развития, лечебных перспективах, стартовой дозе и отдаленных результатах фармакотерапии АС у конкретного пациента.
5. При выборе индивидуальной схемы лечения следует учитывать: возраст дебюта акромегалии, степень секреторной и пролиферативной активности, объем и направление роста опухоли, особенности рецепторной экспрессии, длительность заболевания, выраженность соматических нарушений, характер и опыт предшествующего лечебного воздействия.

У больных с низкой чувствительностью к октреотиду (величиной снижения уровня ИРФ-I <30%), основным методом лечения является хирургическое вмешательство, либо лучевая терапия. Возможность подключения адьювантного лечения зависит от исходных размеров опухоли гипофиза. Наличие макроаденомы заведомо предполагает вторичную терапию, по-

сколькx вероятность радикального удаления опухоли крайне низка. В этом случае конкретный вид лечения (аналоги соматостатина, агонисты дофамина, лучевая терапия) зависит от гистологического строения опухоли, митогенной активности опухолевых клеток и результатов иммуногистохимического исследования удаленного материала.

При величине снижения ИРФ-I от 30 до 60% также рекомендуется оперативное вмешательство. С учетом наличия небольшой рецепторной чувствительности, возможно назначение АС в качестве предоперационной подготовки на срок 6-12 месяцев для улучшения соматического статуса и уменьшения объема опухолевой ткани. Подключение вторичной терапии является обязательным, особенно у больных молодого возраста с макроаденомой гипофиза. В качестве альтернативного способа лечения возможно проведение радиотерапии. В силу низкой дифференцировки опухолевых клеток, как в первом, так и во втором случаях рекомендуется проведение динамического гормонального и инструментального мониторинга.

Снижение ИРФ-I >60% от исходного уровня предполагает наличие дифференцированной опухоли с низкой секреторной и пролиферативной активностью. Поэтому, в случае противопоказаний к оперативному вмешательству, таким пациентам показано назначение АС, стартовая доза которых тем выше, чем больше размеры аденомы, (табл.11).

Таблица 11

Рабочие схемы дифференцированного комбинированного лечения акромегалии

Величина показателя ИРФ-I/октреотид	Объем опухоли	Лечебная стратегия
НИЗКАЯ (<30%)	МикроА МакроА	Оперативное лечение (ОЛ) или лучевая терапия (ЛТ) ОЛ + АС (АД, ЛТ) или ЛТ + АС.
СРЕДНЯЯ (30 - 60%)	МикроА МакроА	ОЛ или АС (6-12 мес.) + ОЛ или ЛТ + АС. ОЛ или АС (6-12 мес.) + ОЛ + АС (АД) или ЛТ + АС. При противопоказании к ОЛ - АС (Сандостатин ЛАР, Октреотид-Депо 30 мг/28 дней или Соматулин Аутожелъ 120 мг/4 недели) или АС + АД (каберголин до 3,5 мг/нед.).

ВЫСОКАЯ (>60%)	МикроА	ОЛ или АС (6-8 мес.) + ОЛ. При противопоказании к ОЛ - АС (Сандостатин ЛАР, Октреотид-Депо 20 мг/28 дней или Соматулин Аутожелъ 120 мг/6-8 недель).
	МакроА	ОЛ + АС или АС (6-12 мес.) + ОЛ + АС. При противопоказании к ОЛ - АС (Сандостатин ЛАР, Октреотид-Депо 30 мг/28 дней или Соматулин Аутожелъ 120 мг/4-6 недель).

6. Первичная терапия аналогами соматостатина (или агонистами дофамина) рекомендуется лишь при наличии высокой чувствительности к данным препаратам в случае: отсутствия хирургической перспективы, наличия локальных (или системных) противопоказаний к проведению операции; необходимости проведения предоперационной подготовки (6-12 мес.); а также пациентам, желающим сохранить фертильность и планирующим беременность.
7. Вторичная медикаментозная терапия АС (или АД) рекомендуется: при нерадикальной аденомэктомии; после удаления инвазивной макроаденомы гипофиза у молодых пациентов с целью профилактики рецидива; после проведения лучевой терапии (на срок до наступления лечебного эффекта).

Список работ, опубликованных по теме диссертации

А. Статьи в научных журналах (публикации в журналах, рекомендованных ВАК, выделены *).

1. Регистр больных гигантизмом и акромегалией в г. Москве / Г.А.Мельниченко, Е.И. Марова, **В.С. Пронин**, Н.Н. Молитвослова, М.Б. Анциферов, С.Э. Агаджанян // Материалы конференции «Актуальные проблемы нейроэндокринологии». М. - 2003. - С.200-201.

2. Регистр больных акромегалией в г. Москве /Е.И. Марова, **В.С. Пронин**, Н.Н. Молитвослова, С.Э. Агаджанян, М.Б. Анциферов, Т.М. Алексеева. Современные концепции клинической эндокринологии. – М., 2004. - С. 150-159.

3. *Акромегалия: клиника, диагностика, лечение / **В.С. Пронин**, С.Э. Агаджанян, О.Ю. Гурова // Врач. - 2004. - №3. - С. 20-25.

4. *Множественные эндокринные неоплазии при синдроме Вермера: диагностика и лечение / **В.С. Пронин**, Н.В. Лаврищева, О.Ю. Гурова // Врач. - 2004. - №9. - С. 21-27.

5. Современные методы лечения акромегалии / **В.С. Пронин**, С.Э. Агаджанян, Т.Е. Хомякова // Трудный пациент. – 2004. – №7-8. - С. 25-32.
6. Медико-социальные проблемы курации больных с акромегалией / Е.И. Марова, **В.С. Пронин**, С.Э. Агаджанян, Н.Н. Молитвослова, В.В. Вакс, М.Б. Анциферов, Т.М. Алексеева // Consilium Medicum. - 2004. - №9. - т.6. - С. 675-678.
7. *Эффективность сандостатина ЛАР в лечении акромегалии (Результаты Российского мультицентрового исследования) / Е. Марова, **В. Пронин**, Н. Молитвослова, В. Вакс, И. Иловайская, Л. Дзеранова, С. Арапова, С. Агаджанян // Врач. - 2004. – №12. - С.53-56.
8. *Высокорослость и гигантизм / **В.С. Пронин**, Д.Е. Колода // Врач. - 2005.- №9. - С.17-21.
9. Акромегалия (современная тактика диагностики и лечения) / **В.С. Пронин**, С.Э. Агаджанян // Медицинская газета. Конспект врача. - 2005. - № 94, - С.8-9.
10. Медико-социальные проблемы курации больных с акромегалией. / Е.И. Марова, **В.С. Пронин**, С.Э. Агаджанян // Здравоохранение Башкортостана: научно-практический журнал. - 2005.- №5. - С. 42-47.
11. *Особенности клинического течения акромегалии и лечебной тактики в зависимости от возраста пациентов при начале заболевания / **В.С. Пронин**, С.Э. Агаджанян, Е.И. Марова, Е.П. Гитель, Н.Н. Молитвослова, Т.М. Алексеева, М.Б. Анциферов // Проблемы эндокринологии. - 2006.- т 52. - №3. - С.33-40.
12. *Эффективность длительно действующего аналога соматостатина – ланреотида при длительном лечении акромегалии. / Н.Н. Молитвослова, И.А. Иловайская И.А., **В.С. Пронин** // Клиницист. – 2006. - №2. - С. 54-61.
13. *Акромегалия - клиническое течение в зависимости от пола и возраста / Г.А. Мельниченко, **В.С. Пронин**, Н.Н. Молитвослова, Е.П. Гитель, И.А. Иловайская // Клиницист. - 2006. - №3. - С. 16-24.
14. *Современные возможности медикаментозного лечения акромегалии / **В.С. Пронин**, С.Э. Агаджанян. // Фарматека. - 2006. - №17. - С. 23-31.
15. *Опыт применения пролонгированного аналога соматостатина - октреотид-депо при лечении акромегалии. / Г.А. Мельниченко, **В.С. Пронин**, Е.И. Марова, Н.Н. Молитвослова, Е.П. Гитель, Д.Е. Колода // Клиницист. - 2007. - №5. - С. 51-56.
16. *Клиническая эффективность аналога соматостатина длительного действия «Октреотид-депо» у больных акромегалией / Г.А. Мельниченко, **В.С. Пронин**, Е.И. Марова, Н.Н. Молитвослова, Д.Е. Колода, Е.П. Гитель // Фарматека. - 2007.- №11. - С.66-69.

17. *Инсулиноподобные ростовые факторы в клинической практике: биологическая роль и перспективы использования / **В.С. Пронин**, Д.Е. Колода, Е.В. Чаплыгина // Клиницист. - 2008. - №1. - С.18-27.

18. *Клинико-лабораторные показатели при синдроме высокорослости. / Е.П. Гитель, **В.С. Пронин**, Д.Е. Колода, И.В. Васильева // Клиническая лабораторная диагностика. - 2008. - № 9. - С.20-21.

19. *Современные схемы фармакотерапии акромегалии / Г.А. Мельниченко, **В.С. Пронин** // Врач. - 2008. - №8. - С.9-13.

20. *Рациональное использование аналогов соматостатина в лечении акромегалии / **В.С. Пронин**, Д.Е. Колода, Е.П. Гитель, И.В. Васильева, Е.В. Чаплыгина, М.Б. Анциферов, Т.М. Алексеева, Е.И. Гольдман, О.К. Дорофеева // Фарматека. - 2008. - №17 - С.91-95.

21. *Оценка композиционного состава тела и минеральной плотности костной ткани у больных акромегалией с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии / **В.С. Пронин**, И.А. Соколова, Ю.Е. Потешкин. // Врач. - 2009. - №7. - С. 74-78.

22. *Опыт длительного использования аналогов соматостатина в лечении акромегалии / **В. Пронин**, Д. Колода, Т. Алексеева, Е. Гольдман, О. Дорофеева, Е. Гитель, И. Васильева, Ю. Потешкин. // Врач. - 2009. - №5. - С. 37-40.

23. *Особенности течения и лечения артериальной гипертонии у больных акромегалией / **В.С. Пронин**, Е.В. Чаплыгина, Ю.Е. Потешкин // Фарматека. - 2009. - №17.- С. 83-87.

24. *Состояние репродуктивной системы у пациенток с акромегалией. /А.В. Пронин, А.П. Кирющенко, Г.А. Мельниченко, И.Д. Хохлова, И.Д. Семенов, **В.С. Пронин**, Е.П. Гитель // Акушерство и гинекология. - 2009.- №4. - С. 33-37.

25. *Прогностические факторы эффективности медикаментозного лечения акромегалии / **В.С.Пронин**, Е.П. Гитель, И.В. Васильева, М.Б. Анциферов, Т.М. Алексеева, Е.И. Гольдман, О.С. Дорофеева // Врач. - 2010. - №2. - С.39-43.

26. *Использование аналогов соматостатина в лечении больных акромегалией: возможности применения препарата Соматулин Аутожель / **В.С. Пронин**, Ю.Е. Потешкин // Фарматека. - 2010. - №3. - С. 64-67.

27. Современные препараты, технологии и принципы лечения акромегалии / **В.С. Пронин** // Современные медицинские технологии. - 2010. - №5. - С. 78-81.

28. Репродуктивная система женщин с акромегалией / А.В. Пронин, А.П. Кирющенко, Г.А. Мельниченко, **В.С. Пронин**, И.Д. Хохлова, Е.В. Федорова, Е.П. Гитель // Вестник репродуктивного здоровья. - 2011. - №1. - С. 32-40.

29.*Основные слагаемые успешного лечения акромегалии. / Г.А. Мельниченко, **В.С. Пронин**, Е.П. Гитель, М.Б. Анциферов, Т.М. Алексеева, Ю.Е. Потешкин, М.Е. Морозова // Доктор.Ру. часть II Эндокринология. – 2011. - №9 (68). – С. 5-10.

Б. Учебно-методические пособия и главы в книгах

1. Клиника и диагностика эндокринопатий / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, **В.С. Пронин**, Т.И. Романцова, В.В. Фадеев, О.Ю. Гурова, Н.В. Лаврищева, Е.П. Гитель, И.В. Васильева // Методическое пособие для системы послевузовской подготовки. Издательство Триада, Тверь. – 2005. - 252 с.
2. Клиника и диагностика гипоталамо-гипофизарных заболеваний. / Г.А. Мельниченко, **В.С. Пронин**, Т.И. Романцова, О.Ю. Гурова, Н.В. Лаврищева, Е.П. Гитель, И.В. Васильева // Учебно-методическое пособие для системы послевузовской подготовки. Издательство Триада, Тверь. - 2005. - 102 с.
3. Клиника, диагностика и лечение акромегалии / **В.С. Пронин**, О.Ю. Гурова, С.Э. Агаджанян // Учебно-методическое информационное письмо для врачей-эндокринологов и практических врачей. - 2006. - 15 с.
4. Клиника, диагностика и лечение акромегалии / **В.С. Пронин**, О.Ю. Гурова, С.Э. Агаджанян // Методические рекомендации №12, Правительство Москвы., ДЗ г Москвы - 2007. - 27 с.
5. Место аналогов соматостатина в комбинированном лечении ГР-продуцирующих опухолей. / Г.А. Мельниченко, **В.С. Пронин**, Е.П. Гитель, И.В. Васильева, Д.Е. Колода, Е.В. Чаплыгина, А.В. Пронин // Учебно-методическое пособие. - 2008. - 117 с.
6. Акромегалия (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение)/ **В.С. Пронин**, Н.Н. Молитвослова, Д.Е. Колода, Е.В. Чаплыгина, А.В. Пронин // Монография под редакцией академика РАН и РАМН И.И. Дедова и член-корреспондента РАМН Г.А. Мельниченко. Москва, Издательство Корпорация «Я». - 2009. - Главы 1 - 4. - С. 5-116.
7. Акромегалия и гипофизарный гигантизм / **В.С. Пронин** // Национальное руководство. Эндокринология. Краткое издание. М. Издательство Геотар-Медиа. - 2011. - С. 448-456.

Список сокращений

АГ	артериальная гипертензия.
АС	аналоги соматостатина.
ГР	гормон роста.
ГР-надир	наименьшее значение уровня ГР (нг/мл) в крови в течение 120 мин после приема 75 г глюкозы.
ГР/октреотид	снижение содержания ГР от исходного уровня (в %) на фоне проведения пробы с октреотидом.
ДАД	диастолическое артериальное давление.
ДАС	длительность активной стадии.
ДНЛ	длительность неэффективного лечения.
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка.
ИМТ	индекс массы тела.
ИРФ-I	инсулиноподобный ростовой фактор – I.
ИРФСБ-3	ИРФ-связывающий белок-3.
ИРФ-I/ октреотид	снижение содержания ИРФ-I от исходного уровня (в %) на фоне проведения пробы с октреотидом.
ЛП	латентный период (срок от появления первых клинических признаков заболевания до установления диагноза).
ЛТ	лучевая терапия.
МикроА	микроаденома гипофиза.
МакроА	макроаденома гипофиза.
НТГ	нарушенная толерантность к глюкозе.
ОГТТ	оральный глюкозотолерантный тест с приемом 75 г глюкозы.
ОЛ	оперативное лечение.
САД	систолическое артериальное давление.
САЕОТ	секреторная активность единицы опухолевой ткани.

СДМК	срок достижения медикаментозной компенсации.
СОР	скорость опухолевого роста.
ССА	суммарная секреторная активность.
ССР	соматостатиновые рецепторы.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им И.М. Сеченова МЗ и СР РФ»

Подписано в печать: 8.11.2011. Формат 60x90/16.

Печать офсетная 2,0 п.л. Заказ № 125. Тираж 100 экз.