

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

Ташкентская Медицинская Академия

УДК: 616.71-007.152-071-085.2

Иброхимова (Шамсиева) Дилобар

**Магистерская диссертация
«Акромегалия - вопросы диагностики и лечения»**

5А 720102 - «Эндокринология»

Научный руководитель: проф. Нажмутдинова Д.К.

Ташкент – 2012

Оглавление

| | |
|---|--|
| СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЕ..... | |
| ВВЕДЕНИЕ..... | |
| Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | |
| 1.1.Анатомо-физиологические данные гипоталамо-гипофизарной области..... | |
| 1.2.Этиопатогенез акромегалии..... | |
| 1.3.Особенности клинического течения и методы диагностики акромегалии..... | |
| 1.4. Оценка эффективности различных методов лечения..... | |
| Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЕ..... | |
| 2.1. Клиническая характеристика больных..... | |
| 2.2. Методы исследование..... | |
| Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ..... | |
| 3.1. Результаты клинико-лабораторных, гормональных и инструментальных данных у больных с акромегалией до лечения..... | |
| 3.2. Показатели клинико-лабораторных, гормональных и инструментальных данных на фоне различных методов этиопатогенетического лечения .. | |
| ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ..... | |
| ВЫВОДЫ..... | |
| ЛИТЕРАТУРА | |

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АКТГ - адренокортикотропный гормон
- ВЧГ – внутричерепная гипертензия
- ГР - гормон роста
- ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ИИР – индекс инсулинорезистентности
- ИМТ – индекс массы тела
- ИРИ – иммунореактивный инсулин
- НГН – нарушение гликемии натощак
- НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
- ИРФ-1- инсулиноподобного ростового фактора 1 типа
- ОГТТ – оральная глюкозотолерантная проба
- ОХС – общий холестерин
- ПРЛ – пролактин
- САД – систолическое артериальное давление
- СТГ - соматотропный гормон
- Т4 - тироксин
- ТРГ - тиреотропин-рилизинг-гормон
- ТТГ - тиреотропный гормон
- КТ – компьютерная томография
- МРТ – магнитно- резонансная томография
- ЛГ – лютеинизирующий гормон
- ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
- ТГ – триглицериды

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

Акромегалия является тяжелым нейроэндокринным заболеванием, обусловленным хронической гиперпродукцией соматотропного гормона (СТГ) у лиц с завершенным физиологическим ростом, и проявляется патологическим диспропорциональным периостальным поражением костно-суставного аппарата, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением функционального состояния сердечно-сосудистой, легочной системы, различных видов метаболизма, периферических эндокринных желез. Причиной заболевания в подавляющем большинстве случаев является гормонально-активная опухоль гипофиза (соматотропинома) (Wass J., 2005). При отсутствии своевременного и адекватного лечения прогрессирование заболевания приводит к стойкой инвалидизации и значительному сокращению продолжительности жизни. Смертность среди больных с акромегалией в 10 раз выше, чем в общей популяции, и около половины пациентов, которым не оказана своевременная медицинская помощь, умирают, не дожив до 50 лет. Основными причинами, приводящими к такому исходу, являются поражения сердечно-сосудистой системы и различных видов метаболизма (Colaio A., 2004, Holdaway I, 2004, Dekkers O., 2008). В связи с этим, всем пациентам с верифицированным диагнозом, даже в случаях «мягкого» проявления данного заболевания, необходимо назначение максимально раннего и активного (по международной терминологии – «агрессивного») лечения. Это предполагает устранение клинических симптомов заболевания, нормализацию секреции СТГ и инсулиноподобного ростового фактора 1 типа (ИРФ-1), ликвидацию источника избыточной продукции СТГ. Главные цели лечения – достижение стойкой ремиссии заболевания и контроль над размерами опухоли гипофиза. Важными условиями адекватного лечения являются максимальная безопасность и

комфортность для пациента. Конечным итогом проводимого лечения становится оптимизация качества жизни больного.

За последнее десятилетие во многих странах мира были сформированы и успешно поддерживаются национальные регистры больных различными социально значимыми заболеваниями, в частности, акромегалией, позволяющие обеспечить доступность квалифицированной медицинской помощи для всех пациентов, независимо от их материального состояния и удаленности места проживания (Petersenn S., 2007, Baldvinsdottir T., 2008, Fernandez A., 2008, Mota F., 2008,). Введение в 2000 году в практику строгих международных критериев ремиссии заболевания (Giustina A. С соавт.) показало, что задача радикального лечения акромегалии до сих пор полностью не решена. В большинстве работ, посвященных изучению факторов неблагоприятного прогноза после трансфеноидальной аденомэктомии, в качестве них отмечаются размер, характер роста и инвазия опухоли, оцениваемые с помощью МРТ, либо непосредственно во время удаления аденомы (Kazunori A.,2010). Однако только дополнительное иммуногистохимическое исследование удаленной опухолевой ткани в комплексе с гормональными показателями может дать полную информацию о прогнозе биологического поведения опухоли, что в свою очередь позволит определить оптимальную тактику ведения больных акромегалией после трансфеноидальной аденомэктомии.

Несмотря на большое количество работ, посвященных оценке результатов различных видов лучевой терапии (Pollock B., 2008, Solda F., 2008, Losa M., 2008, 2010 и др.), отсутствуют данные об эффективности такого вида узкофокусированного метода как протонотерапия при длительных сроках наблюдения за больными (до 20 лет) при использовании его в качестве метода первичной терапии.

В связи с необходимостью проведения дополнительного лечения с целью достижения полной ремиссии заболевания после хирургического и/или лучевого лечения, а также наличием немалого количества больных,

которым осуществление данных видов лечения невозможно ввиду наличия абсолютных, либо относительных противопоказаний, все большее значение приобретает медикаментозная терапия акромегалии. Исследования последних лет направлены на разработку патогенетической медикаментозной терапии, определение показаний к применению последней в качестве средства первичной терапии.

Последние годы в лечении акромегалии активно используются длительно действующие аналоги соматостатина (Caron P., 2007, Colao A., 2006, Cozzi R., 2006, Berg C. 2010). Не определены возможности применения данных препаратов в качестве средств первичной терапии, когда имеются противопоказания к хирургическому и лучевому лечению. Остаются неизвестными механизмы антипролиферативного эффекта данной группы препаратов в отношении опухоли гипофиза.

Таким образом, комплексное изучение распространенности данного заболевания, особенностей клинических проявлений, факторов риска развития различных осложнений акромегалии, а также оценка эффективности различных методов лечения и выявление прогностических факторов позволит разработать оптимальный алгоритм ведения больных с данной тяжелой патологией.

Цель исследования.

Выявить особенности клинической симптоматики и диагностики акромегалии, изучить комплексное клинико-гормональное и инструментальное обследования, оценить эффективность различных методов лечения.

Задачи исследования.

1. Изучить начальные признаки и клиническую симптоматику у больных с акромегалией
2. Исследовать состояние гипоталамо-гипофизарной системы с помощью инструментальных методов исследования.
3. Осуществить комплексную оценку клинических, гормональных признаков активности заболевания, характера и степени осложнений, включая изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, углеводного и липидного обменов

4. Оценить эффективность медикаментозного лечения, трансфеноидальной аденомэктомии, лучевой терапии больных с акромегалией

5. Оценить психо-эмоциональный статус и качество жизни пациентов на фоне различных методов лечения.

Методы исследования:

1. Определение гормонов в крови: СТГ, ИФР-1, ПРЛ, ТТГ, св.Т4.
2. Определение уровня глюкозы в венозной крови.
3. Определение показателей липидного обмена (холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП).
4. МРТ головного мозга.
5. Измерение артериального давления.
6. ЭКГ.
7. Консультация окулиста с периметрией.

Глава I. Обзор литературы.

1.1. Анатомо-физиологические данные гипоталамо-гипофизарной области

Гипофиз — железа внутренней секреции, расположенная в гипофизарной ямке турецкого седла клиновидной кости. Турецкое седло покрыто диафрагмой — отростком твердой мозговой оболочки с отверстием, через которое проходит ножка гипофиза, связывающая его с гипоталамусом. Масса гипофиза составляет от 0,5 до 0,7 г, размеры 1,3x0,6x1,0 см, но они могут меняться в зависимости от возраста и пола (у женщин он больше, чем у мужчин). В гипофизе различают две основные доли: переднюю (аденогипофиз), составляющую 70 % массы железы, и заднюю (нейрогипофиз). Аденогипофиз условно разделяют на переднюю дистальную, воронковую и промежуточную части. Передняя доля гипофиза развивается из кармана Ратке — воронкообразного эпителиального выпячивания крыши (задней стенки) ротовой полости зародыша. Задняя

доля образуется из клеток дивертикула дна III желудочка мозга. Промежуточная доля, как правило, анатомически не обособлена и вместе с передней долей входит в состав аденогипофиза. В процессе эмбриогенеза клетки гипофиза могут выходить за пределы турецкого седла, образуя так называемые глоточные гипофизы. После гипофизэктомии эти образования могут поддерживать минимальную секрецию отдельных гипофизарных гормонов, имитируя неполное удаление гипофиза. Аденогипофиз состоит из трех основных типов железистых клеток: ацидофильных, базофильных, составляющих группу хромофилов, и хромофобов. Ацидофильные (эозинофильные) клетки составляют 30—40 % от числа клеток передней доли гипофиза. По гормональной продукции различают два типа ацидофилов: соматотрофы, вырабатывающие гормон роста (ГР), и лактотрофы, вырабатывающие пролактин. Базофилы по размеру больше ацидофилов, они составляют около 10 % от числа клеток аденогипофиза. Выделяют 3 типа базофильных клеток: I тип — тиреотрофы, продуцирующие тиреотропный гормон (ТТГ), II тип — кортикотрофы — АКТГ-продуцирующие клетки, и III тип — гонадотрофы, продуцирующие два гормона — фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ). Таким образом, в физиологических условиях каждый тип клеток специализируется на выработке одного гормона. В условиях патологии, особенно при опухолевом росте, эти клетки могут приобретать мультигормональную секреторную активность, например секретировать одновременно ГР, пролактин и т.д. Эта особенность свидетельствует о едином происхождении отдельных клеток аденогипофиза из одной стволовой клетки. Хромофобные клетки — самые крупные клетки аденогипофиза, составляющие до 50—60 % всей массы его клеток. Их рассматривают как источник, из которого дифференцируются хромофилы. В популяции гипофизоцитов постоянно присутствует еще один вид клеток: так называемые камбиальные элементы, способные по мере необходимости дифференцироваться в те или иные специализированные клетки. Среди хромофобов аденогипофиза выделяют

мелкие, имеющие длинные ветвистые отростки, фолликулярно-звездчатые клетки. Роль этих клеток окончательно не ясна; имеются данные, что в определенных условиях они обладают способностью продуцировать цитокины. Промежуточная доля гипофиза образована главным образом крупными базофильными клетками, которые вырабатывают проопиомеланокортин (ПОМК). У человека эта часть гипофиза развита слабо. Нейрогипофиз — производное дна воронки промежуточного мозга, включает в себя заднюю долю гипофиза, область срединного возвышения, серого бугра и стебель воронки. В собственно нейрогипофизе (задней доле гипофиза) оканчиваются волокна гипоталамо-гипофизарного тракта, идущие от супраоптического и паравентрикулярных ядер гипоталамуса. В задней и промежуточной долях оканчиваются дофаминпептидергические нервные волокна аркуатного ядра. Задняя доля нейрогипофиза образована клетками эпендимного типа, окруженными густой сетью щелевидных капилляров. Аксовазальными синапсами с булавовидными терминалями заканчиваются аксоны нейросекреторных клеток, по которым поступают секретируемые в ядрах гипоталамуса вазопрессин (антидиуретический гормон) и окситоцин. Кровоснабжение гипофиза осуществляется верхними и нижними гипофизарными артериями — ветвями внутренней сонной артерии и артериального (виллизиева) круга большого мозга. Нижние гипофизарные артерии кровоснабжают нейрогипофиз, а верхние — аденогипофиз, который связан с гипоталамусом обильной сосудистой сетью, так называемой портальной системой. Портальная система располагается в области медиального возвышения медиобазального гипоталамуса. Она включает две системы капилляров: разветвления артериол верхних гипофизарных артерий формируют первичную капиллярную сеть, капилляры которой образуют многочисленные петли и клубочки, с которыми контактируют терминали аксонов мелких пептидадренергических клеток аркуатного, вентромедиального и паравентрикулярного ядер. Капилляры первичного сплетения собираются в портальные вены, идущие вдоль гипофизарной

ножки в переднюю долю, где они распадаются на капилляры синусоидного типа (вторичная капиллярная сеть), разветвляющиеся между трабекулами паренхимы железы. Синусоиды вторичной капиллярной сети собираются в выносящие вены, по которым кровь, обогащенная гормонами передней доли гипофиза, поступает в систему венозных синусов твердой мозговой оболочки и далее в общий кровоток. Иннервация аденогипофиза осуществляется главным образом постганглионарными симпатическими волокнами, идущими через сонное сплетение, связанное с верхними шейными узлами.

Благодаря своему множественному гормональному воздействию на организм аденогипофиз является ключевым регулятором эндокринной системы. Секретируемые им гормоны (ЛГ, ФСГ, ТТГ, АКТГ) модулируют функции соответствующих периферических эндокринных желез: щитовидной, коры надпочечников, гонад. Другие гормоны (ГР, пролактин) оказывают прямое действие на органы и ткани-мишени. Будучи связанным с нервной системой человека через гипоталамус, гипофиз входит в состав единой функциональной системы, обеспечивающей постоянство внутренней среды организма, а также циркадные (суточные), месячные, сезонные и другие ритмические колебания гормонов.

Гипоталамус — отдел промежуточного мозга, которому принадлежит ведущая роль в регуляции многих функций организма, прежде всего гомеостаза. Гипоталамус расположен на основании мозга и ограничен спереди перекрестом зрительных нервов, сзади мамиллярными телами, по бокам расходящимися трактами зрительных нервов. Сверху в гипоталамическую область внедряется III желудочек мозга. Масса гипоталамуса взрослого человека составляет около 4 г. Проводящие пути тесно связывают гипоталамус с соседними структурами головного мозга. Взаимосвязь гипофиза и гипоталамуса осуществляется через порталные сосуды аденогипофиза, стенки которых проницаемы для крупных белков. Группы клеток образуют отдельные ядра гипоталамуса, среди которых различают 32 пары. Ядро образуется из скоплений нервных клеток, не

обладающих секреторной активностью, и нейросекреторных клеток, сконцентрированных в основном около стенок III желудочка, эти клетки продуцируют активные вещества — нейрогормоны.

В передней области гипоталамуса сосредоточены нейросекреторные клетки, образующие супраоптическое и паравентрикулярное ядра. Нейросекреторные клетки супраоптического ядра вырабатывают преимущественно вазопрессин, паравентрикулярного — окситоцин. В средней области гипоталамуса, вокруг нижнего края III желудочка мозга, лежат серобугорные ядра, дуговидно охватывающие воронку гипофиза. Кверху и латеральнее от них находятся крупные вентромедиальные и дорсомедиальные ядра. В задней области гипоталамуса расположены медиальные и латеральные ядра сосцевидного тела. Кпереди от сосцевидных тел выступает дно III желудочка в виде серого бугра, этот выступ вытягивается в воронку, переходящую в дистальном направлении в гипофизарную ножку и далее в заднюю долю гипофиза. Расширенная верхняя часть воронки — срединное возвышение выстлано эпендимой, за которой идет слой нервных волокон гипоталамо-гипофизарного пучка. Наружная часть срединного возвышения образована опорными нейроглиальными клетками (эпендимными), между которыми залегают многочисленные нервные волокна. В этих нервных волокнах наблюдается отложение нейросекреторных гранул. Вентромедиальные ядра гипоталамуса принято считать центром насыщения, латеральную часть гипоталамуса — центром голода. Повреждение вентромедиальных ядер, как правило, сопровождается ожирением. Нарушение функции гипоталамуса проявляется только при двустороннем поражении. В переднем гипоталамусе расположены нейроны, чувствительные к теплу и холоду; задний гипоталамус обеспечивает теплоотдачу. Под воздействием эндогенных пирогенов (интерлейкин-1), например, при инфекционных заболеваниях передний гипоталамус в избытке продуцирует простагландин E₂, что сопровождается уменьшением теплоотдачи и повышением температуры тела. В переднем гипоталамусе,

кроме того, располагается центр сна, повреждение которого приводит к бессоннице. Повреждение вентромедиальной части гипоталамуса и премамиллярной области сопровождается нарушением кратковременной памяти. Передний гипоталамус стимулирует парасимпатический, а задний гипоталамус — симпатический отдел вегетативной нервной системы. Известные в настоящее время гипофизотропные гормоны гипоталамуса подразделяют на гормоны, усиливающие (рилизинг-гормоны, либерины) и тормозящие (статины) выделение соответствующих тропных гормонов. Уже с начала 70-х годов XX века стало очевидно, что роль либеринов в организме не сводится к схеме один гормон — один либерин (статин). Тиролиберин оказался способным стимулировать продукцию и ТТГ, и пролактина; гонадолиберин оказался одним общим рилизинг-гормоном и для ЛГ, и для ФСГ. Влияние соматостатина на организм оказалось уникальным: это вещество снижает не только базальную и стимулированную секрецию ГР, но и выделение АКТГ и пролактина при некоторых формах их патологической гиперсекреции, ингибирует секрецию глюкагона, инсулина, гастрина, а также секретина, холецистокинина, вазоактивного интестинального пептида.

Роль либеринов и статинов не сводится только к регуляции деятельности аденогипофиза. Соматостатин и тиролиберин оказывают прямое действие на ЦНС, вызывая различные поведенческие и двигательные реакции. Представление об исключительно гипоталамическом происхождении рилизинг-гормонов в настоящее время отвергнуто. Тканевое происхождение либеринов и статинов значительно обширнее. Помимо гипоталамуса, нейропептиды вырабатываются в эпифизе, других внегипоталамических отделах мозга (передний мозг, задняя часть промежуточного мозга, задний мозг, двигательные нейроны спинного мозга, ядра черепных нервов), клетках поджелудочной железы и ЖКТ. При перерезке (поражении, сдавлении) ножки гипофиза уровни ЛГ, ФСГ, ГР, ТТГ и АКТГ в плазме крови снижаются, тогда как уровень пролактина, наоборот, повышается. Указанный

феномен известен под названием «синдром изолированного гипофиза». Таким образом, большинство гормонов гипофиза находится под преимущественно стимулирующим влиянием гипоталамуса в отличие от секреции пролактина, которая находится под тоническим ингибирующим воздействием гипоталамуса. При низкой перерезке ножки гипофиза сохраняется секреция вазопрессина и окситоцина аксонами срединного возвышения, и несахарный диабет не развивается. При удалении гипоталамуса или высокой перерезке ножки гипофиза продукция вазопрессина и окситоцина, а также всех гормонов гипофиза, кроме пролактина, выпадает.

Гормон роста (ГР) представляет собой полипептид, состоящий из 191 аминокислоты, структура которого на 92 % аналогична таковой для плацентарного лактогена или хорионического соматомаммотропина. На долю клеток, секретирующих ГР (соматотрофов), приходится до 50 % всех клеток аденогипофиза. Гормон роста, кроме того, обозначается как соматотропин или соматотропный гормон (СТГ), однако это название используется все реже, поскольку ГР не является в полной мере тропным гормоном, как ТТГ, ЛГ, ФСГ и АКТГ. Эффекты ГР на уровне тканей реализуются преимущественно через инсулиноподобный ростовой фактор 1 (ИФР-1) или соматомедин С, синтез которого происходит в печени под влиянием ГР. ИФР-1 представляет собой белок, состоящий из 70 аминокислот, который циркулирует в комплексе с ИФР-связывающим белком. Большое значение придается также тому ИФР-1, который образуется непосредственно в органах-мишенях под влиянием гормона роста, в частности ИФР-1, образующемуся в области эпифизарной ростовой пластинки. ИФР-1 и ИФР-2 (соматомедин А) обладают структурным сходством с инсулином, причем соматомединам свойственны некоторые инсулиноподобные эффекты. Основным эффектом ГР у детей и подростков является стимуляция продольного роста костей (преимущественно длинных трубчатых костей и в меньшей степени губчатых). В пренатальном и

неонатальном периодах ГР незначительно влияет на рост, о чем может свидетельствовать близкий к нормальному рост новорожденных, имеющих дефицит ГР. Гормон роста активизирует обмен костной ткани, вызывая усиление костеобразования и в меньшей степени — остеорезорбции. Помимо влияния на рост костей, ГР имеет широкий спектр метаболических эффектов. ГР является анаболическим гормоном, стимулирующим синтез белка и задержку азота в организме. ГР оказывает выраженное липолитическое действие, даже при ограничении энергетической ценности пищи. Влияние ГР на водно-солевой обмен проявляется антинатрийуретическим действием, увеличением объема внеклеточной жидкости с одновременным повышением активности ренина плазмы и уровня альдостерона. ГР оказывает двухфазное действие на углеводный обмен. Введение физиологических доз ГР дает кратковременный (в течение первых 2 ч) инсулиноподобный эффект, проявляющийся незначительным снижением гликемии, а затем контринсулярный эффект. Первый эффект реализуется за счет подавления печеночной продукции глюкозы и усиления ее периферической утилизации; второй, напротив, связан с активацией печеночной продукции глюкозы и замедлением периферического клиренса углеводов. Синтез и секреция ГР контролируются двумя гипоталамическими нейропептидами — рилизинг-гормоном ГР (соматолиберин, ГР-РГ) и соматостатином. Главным продуцентом ГР-РГ является дугообразное ядро гипоталамуса. Соматостатин в гипоталамусе секретируется преимущественно в паравентрикулярной и медиальной преоптических областях, а также определяется во многих других областях головного мозга, выполняя функцию нейротрансмиттера. Кроме того, соматостатин секретируется D-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы и кишечника. В течение дня уровень ГР в плазме сохраняется низким; пик содержания ГР отмечается после приема пищи, и его уровень прогрессивно увеличивается во время сна. У растущих детей интегральный суточный уровень ГР выше, чем у взрослых.

1.2. Этиопатогенез акромегалии

Акромегалия и гигантизм — нейроэндокринные синдромы, возникающие вследствие избыточной продукции и/или повышенной биологической активности гормона роста (ГР). Эти два заболевания следует рассматривать как возрастные вариации одного и того же патологического процесса, конкретные клинические проявления которого определяются степенью завершенности остеогенеза. У детей и подростков с незакончившимся ростом хроническая гиперпродукция гормона роста проявляется гигантизмом, характеризующимся чрезмерным, превышающим физиологические границы, сравнительно пропорциональным эпифизарным и периостальным ростом костей, увеличением мягких тканей и органов. У взрослых, поскольку после окостенения эпифизарных хрящей дальнейший рост невозможен, развивается акромегалия (от *akros* — крайний, *meGas* — большой). При этой патологии также отмечается ускоренный рост тела, но не в длину, а в ширину за счет мягких тканей, что проявляется диспропорциональным периостальным ростом костей скелета, увеличением массы внутренних органов и характерным нарушением обмена веществ. Впервые как самостоятельное заболевание акромегалия была описана Пьером Мари в 1886 г. В 1887 г. Оскар Минковский доказал, что в основе заболевания лежит обусловленная опухолью гиперфункция гипофиза. Этиология. Исходя из классической схемы гипоталамо-гипофизарной регуляции соматотропной функции, можно выделить ряд возможных механизмов, способствующих ее гиперфункции и характерным клиническим проявлениям:

- исходное нарушение регуляции на уровне гипоталамуса или вышележащих отделов центральной нервной системы, реализующееся в избыточном образовании соматолиберина или недостаточной секреции соматостатина;
- первичное возникновение опухолевого процесса в гипофизе с нарушением гипоталамического контроля и автономной гиперсекрецией ГР или его активных форм;

— увеличение образования и активности соматомединов, непосредственно влияющих на рост костно-суставного аппарата. Наиболее частой причиной развития акромегалии и гигантизма является автономная продукция ГР аденомой гипофиза. В большинстве случаев при акромегалии выявляется макроаденома. По своему происхождению соматотропиномы (опухоли из соматотрофов аденогипофиза) являются моноклональными опухолями, развивающимися в результате соматической мутации соматотрофов. В 40 % случаев всех соматотропином может быть выявлена мутация Gsp-белка, обеспечивающего димеризацию α - и β -субъединиц G-белков, результатом которой является активация рецепторов соматолиберина (рилизинг-гормон гормона роста, ГР-РГ). Такие опухоли чаще являются микроаденомами (диаметр до 10 мм), электронно-микроскопически в них определяются гранулы высокой плотности, они реже обладают инвазивным ростом и являются более чувствительными к терапии дофаминомиметиками и аналогами соматостатина. При акромегалии аденомы гипофиза, секретирующие ГР, выявляются в 99 % случаев. Иммуногистохимически, помимо чистых соматотропных аденом (около 45 %), выделяют смешанные пролактосоматотропиномы (около 30 %). Остальные 25 % аденом, кроме того, продуцируют другие аденогипофизарные гормоны: ТТГ, α -субъединицу, гликопротеидные гормоны гипофиза, ЛГ, ФСГ. Эктопированная продукция ГР с развитием акромегалии встречается редко при раке легкого, молочной железы, опухолях поджелудочной железы и яичников. Менее чем в 1 % от всех случаев акромегалии выявляется эктопическая гиперпродукция ГР-РГ. Чаще всего речь идет о карциноидных опухолях легкого, тонкой кишки и тимуса. Соматотропинома может быть составной частью так называемого синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН-1), включающего еще гиперплазию или аденому паращитовидных желез и опухоли островково-клеточного аппарата (инсулиномы, гастриномы). При МЭН-1 может быть выявлена делеция хромосомы 11, которая встречается в 16 % случаев соматотропином.

Кроме того, акромегалия может быть составной частью синдрома Мак-Кьюн—Олбрайта и комплекса Карни. Первый представлен сочетанием фиброзной дисплазии костей, преждевременного полового созревания, акромегалии, пятен на коже цвета кофе с молоком, гиперфункцией других эндокринных желез. Комплекс Карни является аутосомно-доминантным заболеванием с мультицентричным ростом опухолей: миксома сердца, пигментная узловатая дисплазия надпочечников, соматотропинома и др.

Патогенез. Изменения в органах при акромегалии сводятся к их истинной гипертрофии и гиперплазии (спланхномегалии), что связано с преимущественным разрастанием мезенхимальных тканей. Увеличены паренхима и строма всех внутренних органов: легких, сердца, печени, поджелудочной железы, кишечника, селезенки и т.д. С прогрессированием заболевания, в связи с пролиферацией соединительной ткани во всех органах происходят склеротические изменения, сопровождающиеся прогрессирующим развитием их недостаточности. Параллельно отмечается повышение риска возникновения доброкачественных и злокачественных новообразований во всех тканях и органах, включая и эндокринные.

1.3. Особенности клинического течения и методы диагностики акромегалии

Клиническая картина. В большинстве случаев акромегалия развивается в возрасте от 30 до 50 лет, чаще встречается у женщин, поскольку как сама беременность, так и ее нефизиологическое прерывание являются факторами, активирующими соматотропную функцию. Подавляющее большинство случаев гигантизма и акромегалии спорадично. Акромегалия встречается с частотой 3—4 случая на 1 млн населения. Клинически акромегалия проявляется увеличением кистей, стоп, изменением внешности, нарушениями углеводного обмена, менструального цикла и другими симптомами.

| Клиническая картина акромегалии | |
|--|--|
| Жалобы, % | Объективные признаки, % |
| <ul style="list-style-type: none"> • Увеличение конечностей — 100 • Головная боль — 86 • Парестезии — 78 • Отечность рук и лица — 67 • Выраженная потливость — 62 • Выраженная утомляемость — 61 • Боли в спине, суставах — 56 • Нарушения менструального цикла — 52 • Боли в области сердца — 36 | <ul style="list-style-type: none"> • Увеличение черт лица — 100, диастема — 73, прогнатизм — 16 • Увеличение конечностей — 100 • Отеки лица, рук — 71 • Изменения кожи: себорея, акне — 24 • Повышенная влажность кожных покровов — 36 • Гирсутизм — 32 • Повышение АД — 24 • Деформация скелета — 9,1 • Зоб - 7,3 • Нарушения углеводного обмена — 49 • Аденома гипофиза — 100 |

Симптоматика акромегалии может быть сгруппирована следующим образом:

- Синдром внутричерепной гипертензии: повышение внутричерепного давления и/или компрессия диафрагмы турецкого седла растущей опухолью обуславливает развитие головных болей при акромегалии. В последнем случае головные боли носят наиболее упорный характер, доводя больного до иступления.
- Синдромы, связанные с действием избытка ГР на органы и ткани, проявляются прогрессирующим патологическим увеличением линейного роста (при гигантизме) и (при акромегалии) размеров тела, кистей, стоп,

носа, нижней челюсти, из-за чего больные вынуждены часто менять обувь, перчатки. Изменение внешности, проявляющееся огрубением черт лица, связано с увеличением надбровных дуг, скуловых костей, нижней челюсти. Отмечается гипертрофия мягких тканей лица: носа, губ, ушей. Увеличение нижней челюсти ведет к изменению прикуса (прогнатизм) за счет расхождения межзубных промежутков (диастема). Так, люди, привыкшие перекусывать нитку при шитье, отмечают невозможность выполнения этого действия. Язык увеличен (макроглоссия), на нем видны отпечатки зубов. Увеличение количества и повышение функциональной активности потовых желез ведут к значительной потливости (при осмотре можно иногда увидеть ручейки пота, стекающие по телу больного). Активация и гипертрофия сальных желез, утолщение кожи приводят к ее характерному виду (плотная, утолщенная, с глубокими складками, более выраженными на волосистой части головы). В области кожных складок и местах повышенного трения отмечается гиперпигментация. Нередко выявляется гипертрихоз. Влияние ГР на мышцы и внутренние органы на начальных этапах заболевания малозаметно, а порой, особенно у спортсменов и лиц физического труда, воспринимается позитивно, поскольку увеличиваются работоспособность и физическая активность, но по мере прогрессирования заболевания мышечные волокна дегенерируют (из-за пролиферации соединительной ткани и относительного отставания роста кровеносных сосудов от увеличения массы), обуславливая нарастающую слабость, прогрессирующее снижение работоспособности. Гипертрофией хрящевой ткани объясняют появление артралгии; онемение и потеря чувствительности пальцев рук (симптом карпального туннеля) обусловлены сдавлением срединного нерва в карпальном туннеле; осиплость голоса — сдавлением возвратного гортанного нерва. Из-за нарушения кровоснабжения и склерозирования гипертрофированных внутренних органов развивается легочная и сердечная недостаточность, являющаяся причиной гибели больных. Синдром апноэ во сне развивается у 80 % больных с акромегалией.

Это связано с разрастанием мягких тканей верхних дыхательных путей и поражением дыхательных центров. Некомпенсированная длительная гиперпродукция ГР ведет к развитию концентрической гипертрофии миокарда, которая сменяется гипертрофической миокардиодистрофией, а в запущенных случаях заболевания она переходит в дилатационную, что ведет к прогрессирующей сердечной недостаточности.

- Синдром репродуктивных расстройств, связанный с сопутствующей гиперпродукцией пролактина либо с пролактоподобными эффектами ГР, проявляется нарушением менструального цикла вплоть до аменореи, а также часто галактореей у женщин, импотенцией у мужчин.
- Синдром эндокринных расстройств, связанный с влиянием ГР на различные виды обмена, а также с изменением деятельности других желез внутренней секреции, проявляется нарушением толерантности к глюкозе и явным сахарным диабетом (с характерными жалобами на жажду, обильное и учащенное мочеиспускание и т.п.), изменением фосфорно-кальциевого обмена (повышение уровня неорганического фосфора, усиление выделения кальция с мочой), нарушением жирового обмена под влиянием липолитического действия ГР (повышение в крови содержания свободных жирных кислот, холестерина); выявляется также увеличение щитовидной железы. По мере прогрессирования роста опухоли развивается клиническая картина гипоталамо-гипофизарной недостаточности, включающая формирование вторичного гипотиреоза, гипокортицизма, гипогонадизма.
- Синдром нарушения функции черепных нервов:
 - хиазмальный синдром (битемпоральная гемианопсия, сужение полей зрения); изменения на глазном дне включают отек и атрофию диска зрительного нерва;
 - компрессия гипоталамуса и нарушение ликвородинамики ведут к появлению сонливости, иногда к полиурии (два последних симп тома отчасти могут быть обусловлены наличием сахарного диабета), могут быть подъемы температуры, эпилептиформный синдром, аносмия, птоз, двоение, снижение

чувствительности кожи лица, снижение слуха. Выраженность клинической картины зависит от формы, стадии и степени активности заболевания. Течение заболевания бывает доброкачественным, медленно прогрессирующим и злокачественным. Некоторые авторы выделяют особую «дезертирующую» форму акромегалии с периодами спонтанных ремиссий, обусловленных, вероятно, кровоизлиянием в опухоль. Злокачественный же вариант характеризуется быстрым прогрессированием клинических проявлений акромегалии и стремительным ростом опухоли с ранним формированием хиазмального синдрома. При акромегалии нередко выявляются узловой или диффузный зоб, аденоматозная гиперплазия надпочечников, фиброзно-кистозная мастопатия, фибромиома матки, поликистоз яичников, полипоз кишечника. Полипы кишечника встречаются в 22—53 % случаев, кишечные аденокарциномы — в 7 % всех случаев акромегалии.

Диагностика. В основе лабораторной диагностики акромегалии лежит исследование уровня ГР. У многих больных он резко повышен, и в этом случае при развернутой клинической картине диагноз можно считать установленным. Однако у ряда больных уровень ГР лишь слегка повышен или соответствует нормальному (4,5—5,0 нг/мл). В связи с этим был предложен ряд функциональных проб, имеющих большую информативность. Глюкозотолерантный тест подразумевает исследование плазменного уровня ГР исходно, а также в пробах крови каждые 30 мин на протяжении 2,5—3 ч после введения 75 г глюкозы. В норме при нагрузке глюкозой уровень ГР снижается. В активной фазе акромегалии уровень ГР не уменьшается ниже 2 нг/мл или выявляется парадоксальное повышение уровня ГР. В 60 % случаев при акромегалии через 30—60 мин после введения тиролиберина (Е00 мкг внутривенно) определяется патологическое увеличение уровня ГР (на 50—1000 % от исходного и более). В норме какая-либо реакция на тиролиберин отсутствует. Наиболее информативным исследованием при лабораторной

диагностике акромегалии является определение уровня ИРФ-1 соматомедина С).



У взрослых единственной причиной повышения уровня ИРФ-1 является акромегалия, а выявление нормального уровня ИРФ-1 практически исключает этот диагноз. ИРФ-1 (в отличие от ГР) имеет более длительный период полужизни в плазме и отражает уровень ГР на протяжении длительного времени. При клинически манифестной и гормонально подтвержденной акромегалии топическая диагностика аденомы гипофиза затруднений, как правило, не представляет. При макроаденоме выявляются характерные изменения на краниограмме; методом выбора визуализации аденомы является МРТ-исследование.

1.4. Оценка эффективности различных методов лечения

Акромегалия является заболеванием, ассоциированным со снижением продолжительности жизни больных вследствие 2-3-кратного увеличения смертности по сравнению с основной популяцией (Clayton R., 2003). При этом первое место в структуре летальности больных акромегалией занимает сердечно-сосудистая патология (Sheppard M., 2003). Так, 25 - 50 % больных страдают АГ (Ezzat S. et al., 1994; Pietrobelli D. et al., 2001), что в 3-4 раза чаще, чем в общей популяции; у 37 - 84 % (в зависимости от наличия АГ и нарушений У О) выявляется ГЛЖ (Ciulla M. et al., 1999; Colao A. et al., 2000). В настоящее время установлено, что ГЛЖ является независимым фактором риска сердечной недостаточности, ИБС, внезапной смерти и желудочковых нарушений ритма. Пятилетняя летальность у больных АГ и ГЛЖ очень высока и составляет 50% для пожилых лиц (Кобалава Ж.Д. и соавт., 2002). Известно, что специфическим фактором риска высокой смертности возможно самым главным) у больных акромегалией является повышенный уровень ГР в крови (Sheppard M., 2003). В одном из таких исследований установлена положительная корреляция смертности лиц с акромегалией с последним уровнем ГР, достигнутым в процессе ГР-снижающей терапии (Rajasoorya S. et al., 1994). Вместе с тем, проблема влияния развивающихся при акромегалии метаболических и эндокринных нарушений на прогноз и сердечно-сосудистую смертность при этом заболевании изучена недостаточно, а полученные в ряде таких работ данные во многом противоречивы. Таким образом, исследования, посвященные уточнению взаимосвязи метаболических и гормональных нарушений с состоянием сердечно-сосудистой системы при акромегалии, являются в настоящее время весьма актуальными и перспективными. Целью лечения акромегалии являются ликвидация автономной гиперпродукции ГР, нормализация уровня ИРФ-1 в крови и отсутствие повышения плазменного уровня ГР в глюкозотолерантном тесте (G5 г глюкозы) выше 1 нг/мл. Указанные критерии соответствуют ремиссии заболевания. Эта цель достигается удалением

опухоли гипофиза или редукцией опухолевой массы. Методом выбора при лечении больных с акромегалией является транссфеноидальное удаление аденомы гипофиза. При микроаденомах в 85 % случаев уровень ГР после операции возвращается к норме. В случае небольших инкапсулированных аденом оперативное лечение, как правило, приводит к стойкой ремиссии заболевания. При макроаденомах полное излечение после первой операции достигается в 30 % случаев. Наихудший прогноз имеют опухоли с экстраселлярным ростом. С помощью протонотерапии на область гипофиза у большинства пациентов удается достичь снижения уровня ГР через 1 год после проведения курса лечения. Тем не менее через 10 лет после протонотерапии у 70 % больных спонтанный уровень ГР в среднем не превышает 10 нг/мл. Для медикаментозной терапии, которая может рассматриваться лишь как временная или паллиативная, в настоящее время используются дофа- миномиметики и аналоги соматостатина. При лечении дофаминомиметиками (бромокриптин, парлодел) у 54 % пациентов наблюдается снижение уровня ГР ниже 10 нг/мл, и лишь у 20 % — ниже 5 нг/мл. Уменьшение размеров опухоли отмечается не более чем у 20 % пациентов. Значительно более эффективно лечение длительнодействующими аналогами соматостатина (октреотид, сандостатин, сандостатин-лар). У 90 % пациентов при этом определяется снижение уровня ГР, у 53 % больных уровень ГР снижается ниже 5 нг/мл. Имеются данные, свидетельствующие о большем проценте радикально проведенных аденомэктомий в случае, если операции предшествовало лечение октреотидом. Универсального метода лечения при акромегалии в настоящее время не разработано. Как это следует из приведенного алгоритма лечения акромегалии, зачастую для достижения поставленных целей необходимы комбинация и последовательное использование нескольких методов лечения. На основании полученных результатов гормональных исследований в различные временные точки от момента проведения операции произведена

оценка степени нормализации гормональных маркеров активности заболевания .

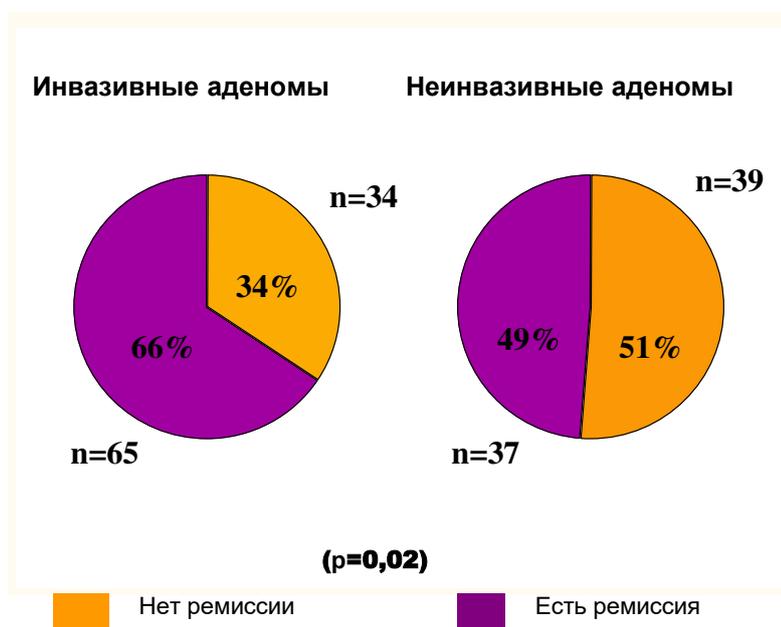
Молитковской Н.Н. и др. были оценены результаты аденомэктомии отдельно в группах больных с макро- и микроаденомами в раннем п/о периоде (5-7 сутки), а также через 6,12, 24 месяца с целью определения влияния размеров опухоли гипофиза на исход оперативного вмешательства.

Как видно из представленных данных оптимальный результат (полная ремиссия заболевания) получен при удалении микроаденом гипофиза, регистрируемый в раннем послеоперационном периоде, а также через год после аденомэктомии. При этом через 24 месяца после операции у 50% больных данной группы, отмечено повышение уровня ИРФ-1, хотя у половины больных имелись нормальные показатели базального уровня СТГ и его реакции в ответ на нагрузку глюкозой. Расхождения результатов СТГ и ИРФ-1 указываются в литературе без установления их точных причин.

Автором [24,25] также проведено исследование возможных прогностических факторов, влияющих на показатели послеоперационной ремиссии в различные временные интервалы от момента аденомэктомии путем сравнения групп пациентов в зависимости от достижения нормализации основных маркеров ремиссии заболевания.

Результаты исследования указывают, что основными прогностическими показателями успешности хирургического лечения в раннем послеоперационном периоде (5-7 сутки) являются объем опухоли гипофиза ($p=0,0002$), возраст больных ($p=0,048$), показатели уровня СТГ и СТГ/ОГТТ до операции (соответственно $p=0,014$ и $p=0,04$). В отдаленном послеоперационном периоде таковыми маркерами являются: степень исходной гормональной активности аденомы, то есть уровни СТГ и СТГ/ОГТТ до операции: $p=0,005$ и $p=0,002$ соответственно; а также уровни СТГ, СТГ/ОГТТ и ИРФ-1, полученные в раннем послеоперационном периоде (5-7 сутки после операции), соответственно $p=0,01$, $p=0,02$ и $p=0,03$.

Кроме того, автором установлено, что степень инвазии опухоли в окружающие структуры, определяемая по данным МРТ и в ходе оперативного вмешательства (при визуализации с помощью эндоскопа) достоверно влияет на исход оперативного вмешательства .



Связь инвазии опухоли гипофиза с исходом операции

Не было найдено достоверной разницы ($p > 0,05$) между группами пациентов в ремиссии и с отсутствием таковой по следующим показателям: длительность заболевания, наличие солидного характера структуры опухоли и митозов.

Помимо оценки гормональных показателей, размеров опухоли гипофиза, ее структуры и наличия в ней митозов в качестве возможных прогностических факторов проведена также оценка ряда морфологических свойств удаленных аденом. В частности, исследована иммуноэкспрессия маркера клеточной пролиферации Ki-67, маркеров ангиогенеза CD31 и VEGF, а также маркера злокачественного потенциала галектина-3 в 39 соматотропинах.

Установлено, что большой объем аденомы ассоциируется с повышенной экспрессией Ki-67 ($r=0,58$; $p=0,0003$); уровнем пролактина (ПРЛ) ($r=0,59$; $p=0,0003$) а также с более высоким уровнем базального СТГ, измеренного через 12 и более месяцев после операции ($r=0,62$; $p=0,04$).

Более того, было установлено, что маркер пролиферации Ki-67 и маркер гормональной активности ПРЛ экспрессируются только вместе (по двухстороннему критерию Фишера $p<0,0001$). Экспрессия Ki-67 и ПРЛ в удаленных аденомах ассоциировалась с наличием латероселлярного роста аденомы гипофиза (по двухстороннему критерию Фишера $p=0,0262$).

Полученные результаты послужили поводом для более детального изучения показателя пролиферации Ki-67 как возможного прогностического фактора послеоперационной ремиссии в раннем и позднем послеоперационном периоде. В связи с чем, дополнительно в 52 соматотропиномах, была определена иммуноэкспрессия данного маркера. Медиана (Q25-75) показателя пролиферации составила 3 (2,0-5,9), минимальное значение – 0,4, максимальное - 20,2.

Как показали результаты однофакторного анализа, высокий показатель пролиферации Ki-67 является маркером неблагоприятного исхода хирургического лечения в раннем послеоперационном периоде: HR-3,1; 95%ДИ - 1,33-7,21; $p=0,009$, где HR – относительный риск, ДИ – доверительный интервал. Сходные результаты были получены при проведении многофакторного анализа: HR -2,83; 95%ДИ – 1,13-7,09; $p=0,026$.

Дальнейшее исследование влияния данного показателя на достижение ремиссии в отдаленном послеоперационном периоде с помощью однофакторного и многофакторного регрессионного анализа подтвердили прогностическую значимость Ki-67: HR - 3,62; 95%ДИ – 1,31-10,02; $p=0,013$. Более того, согласно результатам многофакторного анализа, показатель опухолевой пролиферации Ki-67 явился единственным фактором, определяющим отдаленный послеоперационный прогноз.

Автором [31,38,40] также была выявлена связь между экспрессией маркера злокачественного потенциала галектина-3 и экспрессией маркера ангиогенеза CD31 с базальным уровнем СТГ до операции (соответственно $p=0,026$ и $p=0,022$). Кроме того, в группе больных с экспрессией CD31 отмечался достоверно более высокий уровень СТГ/ОГТТ ($p=0,028$).

Была выявлена также очень сильная связь между экспрессией CD31 и экспрессией другого маркера ангиогенеза – VEGF. Последний определялся только совместно с CD31 (по двухстороннему критерию Фишера $p<0,0001$). При этом связи VEGF с другими признаками найдено не было.

В ФГУ ЭНЦ получен собственный (Молитвослова Н. Н., 2011) опыт по оценке эффективности и безопасности терапии длительно действующими аналогами соматостатина (соматулином, сандостатином ЛАР, октреотидом-депо) у 228 больных акромегалией. Эффективность соматулина оценена у 36 пациентов, получавших данную терапию в качестве предоперационной подготовки (10 человек), первичной и дополнительной терапии (26 человек) с длительностью лечения от 2 до 12 месяцев. Надо отметить, что положительная динамика клинических симптомов была отмечена уже через 7 дней от момента первой инъекции препарата и значительно прогрессировала по мере продолжения терапии.

Прогрессирующая положительная динамика клинических симптомов заболевания сопровождалась достоверным снижением гормональных показателей.

Автором установлено, что доля больных, у которых достигнуты «целевые» значения уровня СТГ и ИРФ-1, увеличивается в связи с продолжительностью лечения, что наглядно представлено при оценке эффективности соматулина.

Прогрессирующее снижение уровней СТГ и ИРФ-1 через 6 и 12 месяцев применения препарата привело к увеличению количества больных с

«безопасным» уровнем СТГ до 36,4% и 42,8%, а с нормальным уровнем ИРФ-1 – до 66,6% и 80,0% соответственно в 1-й (первичная терапия) и во 2-й (дополнительная терапия) группах. Более того, исследование сравнительной эффективности препаратов в группах пациентов первичной и дополнительной терапии показало сходную эффективность, что наглядно продемонстрировано в отношении сандостатина ЛАР.

Статистически значимых различий в показателях уровней СТГ и ИРФ-1 между группами выявлено не было: соответственно $p=0,518$ и $p=0,762$ по критерию Манна-Уитни. На фоне терапии октреотидо-депо максимальный супрессивный эффект в отношении СТГ получен через 6 и 12 месяцев терапии, максимальное снижение уровней ИРФ-1 – через 3 и 12 месяцев терапии. Побочные эффекты терапии длительно действующими аналогами соматостатина, как показали наши исследования, не были серьезными, проявлялись в виде преходящей диареи, вздутия живота, только у 4 больных возникли камни в желчном пузыре. Кратность и длительность побочных эффектов обратно пропорционально зависела от длительности терапии.

Всем пациентам, получавшим терапию длительно действующими аналогами соматостатина, была проведена МРТ головного мозга и области гипофиза до назначения данного лечения, а также через 2, 6, 12 месяцев после начала терапии с целью динамического определения объема аденомы гипофиза. Как следует из полученных результатов, одним из значимых эффектов терапии длительно действующими аналогами соматостатина является способность вызывать уменьшение размеров опухоли гипофиза, что у наших больных в целом достигнуто в 21- 48,3% случаев со степенью уменьшения объема аденомы от 13 до 85% от исходных показателей. В частности, на фоне терапии соматулином, антипролиферативный эффект выявлен у 22% больных со степенью уменьшения объема опухоли от 18 до 85% от исходного; на фоне терапии сандостатином ЛАР – у 48,3% лиц, от 13 до 73% от исходных параметров; лечение октреотидом-депо вызвало

уменьшение объема опухоли у 21% пациентов от 16,7 до 39% от исходных показателей объема аденомы. Начало наступления данного эффекта – через 2 месяца от начала терапии.

С целью выяснения возможного механизма антипролиферативного действия длительно действующих аналогов соматостатина были изучены маркеры опухолевой прогрессии в соматотропиномах, удаленных у больных, предварительно получавших терапию данными препаратами. Результаты были сравнены с таковыми в аденомах больных, не получавших в предоперационном периоде лечения аналогами соматостатина.

Исследование показало, что предоперационная терапия длительно действующими аналогами соматостатина вызвала значительное уменьшение количества сосудов в аденомах, измеренных с помощью маркера ангиогенеза CD31 ($p=0,006$), что указывает на подавление ангиогенеза в аденомах под влиянием этих препаратов.

При этом не было выявлено значимых различий между группами в иммуноэкспрессии другого фактора ангиогенеза – сосудистого фактора роста эндотелия – VEGF. Не было также обнаружено статистически значимых изменений в пролиферативной активности соматотропином, измеренной с помощью маркера Ki-67 на фоне терапии длительно действующими аналогами соматостатина ($p=0,18$).

Эффективность лучевой терапии в лечении акромегалии.

Автором за период с 1979 по 2009 год протонотерапия проведена 112 больным акромегалией в возрасте от 27 до 64-х лет, из них 26 мужчинам и 86 женщинам. У 12 человек – повторно в связи с отсутствием ремиссии заболевания и у 7 больных – фракционным методом в связи с особенностями расположения аденомы. Всем больным лучевая терапия проводилась в качестве первичного метода лечения. До проведения лучевой терапии все больные имели активную стадию заболевания, подтвержденную результатами клинического и гормонального обследования. Исходные уровни СТГ- Me [25%-75%], нг/мл составили 34,9 [16,1-72,1], ИРФ-1 – 762,0

[478,0-976,0] нг/мл. Доза лучевой терапии составляла от 30 до 74,6 Грей с преобладанием 55-60 Грей, что зависело от степени исходной гормональной активности аденомы гипофиза. Применялось поле коллиматора диаметром 12 и 15 мм или овальным сечением 10 x15 мм и 8 x12 мм, что зависело от размеров аденомы и формы турецкого седла.

При сроках наблюдения до 20 лет клиническое улучшение с положительной динамикой гормональных показателей отмечено у 52 больных (46%), ремиссия заболевания – у 49(44%) пациентов. У 11 человек протонотерапия не вызвала положительной динамики ни клинических, ни гормональных показателей.

Как показал катамнестический анализ, количество больных, достигших ремиссии заболевания, постепенно возрастало по мере увеличения периода времени от момента проведения сеанса протонотерапии: через 5 лет от момента лучевой терапии ремиссия акромегалия зарегистрирована у 27% больных, к 10 году катамнеза- у 32% лиц, через 15 лет - до 35% и к 20-ти летнему периоду наблюдения – у 44% пациентов.

Медленное развитие ремиссии обусловлено постепенным супрессивным воздействием пучка протонов на секрецию СТГ и ИРФ-1, что наглядно демонстрируют показатели медианы уровней СТГ и ИРФ-1 в течение периода от момента проведения облучения до конечной точки наблюдения (рис. 14 и рис. 15).

Помимо такого существенного недостатка как отдаленность производимого эффекта во времени, протонотерапия способна вызывать у больных различные побочные эффекты, которые можно разделить на ранние и поздние. Частота данных осложнений у наших пациентов представлена ниже (таб. 9).

Учитывая отдаленность во времени достижение ремиссии заболевания, с целью минимизации осложнений акромегалии, всем больным сразу после проведения сеанса лучевой терапии назначалась дополнительная медикаментозная терапия агонистами дофамина в максимальной дозе 20 мг в

сутки, а с появлением длительно действующих аналогов соматостатина - сандостатин ЛАР в дозе 20-30 мг в/м 1 раз в 28 дней до достижения ремиссии заболевания.

Таблица. Ранние и поздние осложнения протонотерапии.

| Признак | Больные n (%) |
|--|----------------------|
| Ранние осложнения (первые сутки-первые месяцы) | |
| 1. Постлучевой отек области гипофиза | 11(9,5) |
| 2. Кровоизлияние в гипофиз | 4 (3,6) |
| 3. Височная эпилепсия | 1(0,9) |
| 4. Зрительные нарушения (парез глазодвигательного нерва, переходящий птоз, частичная или полная атрофия зрительных нервов) | 7(6,3) |
| Поздние осложнения (через 3 года и более от момента лучевой терапии) | |
| 1. Постлучевая энцефалопатия | 16(14) |
| 2. Гипопитуитаризм | 55(49) |
| - гипогонадотропный гипогонадизм | 26(23) |
| - вторичный гипотиреоз | 28(25) |
| - вторичная надпочечниковая недостаточность | 12(10,6) |
| 3. Постлучевая гиперпролактинемия | 26(23) |

Сравнительный анализ полученных результатов эффективности различных методов лечения акромегалии позволил нам разработать следующий лечебный алгоритм данного заболевания:

После всех исследований автор пришел к следующему выводу:

Акромегалия характеризуется генерализованным системным характером поражений. Установлена высокая распространенность и разнообразие поражений сердечно-сосудистой системы, включая ГЛЖ (66%), дилатацию камер сердца (50%) с диастолической дисфункцией (48%), артериальную гипертензию (50%) с нарушением суточного ритма АД (60%),

изменения ЭКГ (80%), коррелирующие со степенью нарушения углеводного обмена. По сравнению с пациентами с нормальной толерантностью к глюкозе у них регистрировалась более высокие средние уровни ДАД, большая продолжительность АГ в течение суток («индекс времени»), большая вариабельность ДАД, большая распространенность гипертрофии левого и правого желудочков и более выраженные нарушения диастолической функции ЛЖ.

Нарушения углеводного обмена, включая сахарный диабет, НТГ и нарушение гликемии натощак, выявлены у 34% больных, не зависящие от пола, возраста, длительности и степени активности акромегалии, сочетающиеся с гиперинсулинемией и гипер-С-пептидемией соответственно в 44% и 42% случаев, а также достоверным повышением индекса инсулинорезистентности, как у больных с нарушенным, так и нормальным углеводным обменом по сравнению с группой здоровых лиц.

Высокая частота поражения щитовидной железы при акромегалии (97%), характеризуется развитием в большинстве случаев (69%) коллоидного пролиферирующего зоба с низкой частотой новообразований (2,9%).

При микроаденомах гипофиза самым эффективным методом лечения акромегалии, позволяющим достичь ремиссии заболевания соответственно в 76% случаев (ранний послеоперационный период) и 67% случаев (отдаленный послеоперационный период) является трансфеноидальная аденомэктомия.

Основными прогностическими гормональными маркерами успешности хирургического лечения являются: степень исходной гормональной активности аденомы, то есть уровни СТГ, ИРФ-1 и СТГ/ОГТТ до операции; а также уровни СТГ и ИРФ-1, полученные в раннем послеоперационном периоде (5-7 сутки после операции).

Факторами неблагоприятного послеоперационного прогноза являются молодой возраст, высокая исходная гормональная активность опухоли гипофиза, большой объем аденомы. Прогностически наименее

благоприятными являются смешанные СТГ/ПРЛ-секретирующие макроаденомы гипофиза с латероселлярным ростом и высоким индексом пролиферации Ki-67.

Препараты длительно действующих аналогов соматостатина: соматулин, сандостатин ЛАР, октреотид-депо являются высокоэффективными и безопасными медикаментозными средствами лечения акромегалии, позволяющими купировать основные клинические симптомы заболевания у 88% больных, нормализовать уровни СТГ и ИРФ-1 соответственно до 58 % и 80% случаев. Данные медикаментозные средства можно рекомендовать в качестве первичной длительной медикаментозной терапии лицам, имеющим противопоказания к хирургическому лечению (тяжелые изменения со стороны сердечно-сосудистой, легочной системы, необходимость сохранения нормального функционального состояния гипофиза в случае планирования беременности, психические нарушения, старый больной).

Препараты аналогов соматостатина обладают мощным антипролиферативным эффектом, характеризующимся уменьшением объема аденомы гипофиза до 85% от исходных показателей. Одним из механизмов противоопухолевого эффекта является подавление ангиогенеза (по данным маркера CD31), что является показанием к их назначению в качестве средств предоперационной подготовки с целью оптимизации исхода трансфеноидальной аденомэктомии.

Катамнестический анализ показал, что применение протонотерапии в качестве первичного метода лечения акромегалии не оправдано в связи с низким показателем ремиссии (44%), значительной отдаленностью эффекта во времени (до 20 лет), необходимостью назначения дополнительной медикаментозной терапии на длительный срок и высокой частотой осложнений (20,3% ранних и 63% - поздних).

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных

В исследование были включены 21 больных с акромегалией, среди них 15 женщин (71,4%) от 38 до 49 лет (средний возраст $46,3 \pm 9,5$ лет) и 6 мужчин (28,6%) от 42 до 53 лет (средний возраст $44,9 \pm 7,5$ лет), а также 7 здоровых людей со средним возрастом $38,1 \pm 8,0$ лет. Пациенты обратились к врачам эндокринологического отделения 3-клиники ТМА, в нейроэндокринологическое отделение НИИЭ и ГЭД за консультативной помощью.

До 1 года болели 5 пациентов, до 5 лет – 11, более 5 лет 6 пациентов.

Физикальное обследование включало: анализ жалоб, анамнеза заболевания и жизни, клинический осмотр, антропометрия, осмотр специалистов (офтальмолог с осмотром глазного дна и периметрией, кардиолог).

Лабораторное обследование:

Исследование в крови уровней гипофизарных гормонов - СТГ, ИФР-1, ТТГ, ПРЛ с помощью метода усиленной люминесценции (автоматический анализатор «Vitros», Jonson and Jonson), с использованием систем «Delfia». Исследования проводились в гормональной лаборатории ЭНЦ.

Клинический анализ крови; биохимический анализ крови, включая липидный спектр крови; определение сахара крови натощак и в ходе ОГТТ. Инструментальное обследование: ЭКГ.

Обследование включало также проведение боковой рентгенограммы черепа, рентгенографии придаточных пазух носа, магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ) МРТ проводилась с помощью магнитно-

резонансного томографа Siemens Magnetom Impact напряженностью магнитного поля 1 Тл с использованием поверхностной катушки для головы. УЗИ щитовидной железы, печени, желчного пузыря проводились в отделении функциональной диагностики ЭНЦ. Объем щитовидной железы вычислялся по формуле J. Brunn: $V_{ЩЖ} = [(Ш\text{ пр.} \times Д\text{ пр.} \times Т\text{ пр.}) + (Ш\text{ л.} \times Д\text{ л.} \times Т\text{ л.})] \times 0,479$, где Ш, Д, Т – соответственно длина, ширина и толщина каждой доли; 0,479 – коэффициент поправки на эллипсоидность.

Повторное обследование проводилось пациентам, после окончания лечения. Проводилась оценка антропометрических показателей (масса тела, ИМТ, ОТ), исследование глюкозы плазмы натощак, ИРИ, гормонального фона, показателей липидного спектра, расчет индекса НОМА.

Забор крови для исследований проводился из локтевой вены натощак (после 12-часового голодания) до 9 часов утра.

Оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) проводился утром на фоне менее чем 3-дневного неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности. Тесту предшествовало ночное голодание в течение не менее 10 – 12 часов. После забора крови натощак пациент должен был не более чем за 5 минут выпить 75 г безводной глюкозы, растворенных в 250 – 300 мл воды. Через 2 часа осуществлялся повторный забор крови. Диагностика нарушений углеводного обмена проводилась в соответствии с диагностическими критериями ВОЗ 1999 г.

Таблица 2. Лабораторные методы исследования

| Показатель | Норма | Метод определения |
|---------------------------------------|-------------------|--|
| Глюкоза плазмы крови | 3,5 -5,5 ммоль/л | глюкозооксидазный метод (“Synchron Clinical System CX5”, Beckman, США) |
| Общий холестерин (ОХ) | 3,1 – 5,2 ммоль/л | Ферментный («Витал-Диагностик», СПб, Россия) |
| Триглицериды (ТГ) | 0,5 – 2,0 ммоль/л | |
| Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) | 0,9 – 1,2 ммоль/л | |
| Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) | 1,5 – 3,5 ммоль/л | вычисление по формуле Фридвальда: $ЛПНП = ОХ - ЛПВП - ТГ/2,2$. |
| Индекс атерогенности (ИА) | < 3,0 | вычисление по формуле: $ИА = ОХ\text{ ЛПНП} / ЛПВП$ |
| Соматотропный гормон | 0,06-5,0 нг/мл | |

| | | | |
|-----------------------|--------|--|--|
| Тиреотропный (ТТГ) | гормон | 0,4 – 6,0 мкЕд/мл | |
| Пролактин | | У мужчин: 3,0-14,7 нг/мл У женщин: 3,8-23,2 нг/мл | |

| ВОЗРАСТНАЯ НОРМА ИРФ1 (НГ/МЛ) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ | |
|--|--------------|
| Возраст, годы | Норма, нг/мл |
| 19—24 | 48—450 |
| 25—29 | 62—280 |
| 30—39 | 40—280 |
| 40—49 | 40—256 |
| 50—59 | 66—310 |
| Старше 60 | 118—314 |

Статистический анализ

Статистическая обработка материалов исследования проводилась с использованием пакета стандартных статистических программ типа «Excel» с включением анализа описательной вариационной статистики. Различия считали достоверными при $P < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$.

Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Известно, что специфическим фактором риска высокой смертности возможно самым главным) у больных акромегалией является повышенный уровень ГР в крови (Sheppard M., 2003). В одном из таких исследований установлена положительная корреляция смертности лиц с акромегалией с последним уровнем ГР, достигнутым в процессе ГР-снижающей терапии (Rajasoorya S. et al., 1994). Вместе с тем, проблема влияния развивающихся при акромегалии метаболических и эндокринных нарушений на прогноз и сердечно-сосудистую смертность при этом заболевании изучена недостаточно, а полученные в ряде таких работ данные во многом противоречивы. Таким образом, исследования, посвященные уточнению взаимосвязи метаболических и гормональных нарушений с состоянием сердечно-

сосудистой системы при акромегалии, являются в настоящее время весьма актуальными и перспективными.

При обследовании пациентов выявлены следующие клинические изменения:

Таблица

| Жалобы, % | Объективные признаки, % |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Укрупнение конечностей — 87 • Головная боль — 100 • Парестезии — 32 • Отечность рук и лица — 56 • Выраженная потливость — 44 • Выраженная утомляемость — 79 • Боли в спине, суставах — 50 • Нарушения менструального цикла — 73 • Боли в области сердца — 46 | <ul style="list-style-type: none"> • Укрупнение черт лица — 100, диастема — 83, прогнатизм — 15 • Укрупнение конечностей — 100 • Отеки лица, рук — 81 • Изменения кожи: себорея, акне — 44 • Повышенная влажность кожных покровов — 39 • Гирсутизм — 2 • Повышение АД — 59 • Зоб - 81 • Нарушения углеводного обмена — 49 • Аденома гипофиза — 100 |

Как видно по таблице, у 100% больных наблюдались головные боли, 87% из них отмечали укрупнение конечностей, а также 79% предъявляли жалобу как выраженная утомляемость. Объективно, у всех выявлено укрупнение черт лица, а также диастема и прогнатизм. У 73% (11 женщин) женщин наблюдалось нарушение менструального типа, из них у 23% - аменорея.

Необходимо указать, что при проведении МРТ диагностики головного мозга у 100% больных выявлена аденома гипофиза. Причем, у 5 (83%) мужчин из 6 выявлена макроаденома, у одного – микроаденома гипофиза. У женщин эти исследования претерпевают следующие изменения: у 9 (60,0%) женщин выявлена макроаденома, у остальных 6 (40,0%) – микроаденома гипофиза. Таким образом, у большинства пациентов имеет место макроаденома гипофиза (66,6%) с преобладанием аденом диаметром 16-25 мм, что говорит о поздней диагностике заболевания и уменьшает шансы радикального лечения.

Таблица

Содержание гормонов у больных при обследовании

| Параметры | Контроль n-7 | Женщины n-15 | Мужчины n-6 |
|-------------|-----------------|-----------------|----------------|
| СТГ | 3,7±0,3 | 8,0±1,3* | 6,3±0,9* |
| ИФР-1 | 134,6±23,0 | 289,7±29,9* | 271,3±31,0* |
| ТТГ, (МЕ/л) | 3,1±0,7 | 6,2±0,34* | 4,1±0,70 |
| ПРЛ | 7,9±0,9 | 17,6±2,1* | 10,5±1,0* |

Как видно из таблицы, и у женщин, и у мужчин содержание СТГ и ИФР 1 повышен по отношению контроля на 66,5 и 54,5%, соответственно, что подтверждает соматотропиному. По данным литературы, у больных с акромегалией часто с повышением уровня СТГ, повышается и уровень пролактина в крови. Так, у наших пациентов содержание ПРЛ не превышает нормальные показатели, хотя по отношению контроля эти показатели несколько увеличены достоверно, особенно у женщин в 1.4 раза. С учетом того, что наш регион относится к йоддефицитным регионам, то результаты исследования подтвердили это, притом у 81% больных выявлено увеличение щитовидной железы в той или иной степени. При этом, у 28,5% (6 больных) пациентов (все женщины) выявлен первичный гипотиреоз по данным ТТГ. Среднее содержание ТТГ у этих пациентов составило 6,9±0,47 мIU/ml что подтверждает первичное поражение щитовидной железы у больных с акромегалией. А возможно гипотиреоз и явился первичным

патогенитическим звеном для роста аденомы (соматотропиномы) у больных с акромегалией как при синдроме Ван-Вика-Хеннеса-Роса.

Кроме этого, больные предъявляли жалобы на ССС, и при расспросе выявлено, что 46% больных беспокоили боли в области сердца. Объективно, у 59% выявлена артериальная гипертензия. Зрительные нарушения, а именно сужение полей зрения и атрофия дисков зрительных нервов, регистрировались у больных с макроаденомами и длительностью заболевания до 5 лет (14,2%).

Также у пациентов выявлено нарушение углеводного обмена, при этом у 2-х пациентов с длительностью акромегалии до 5 лет (оба женщины) развился сахарный диабет. Им было назначена сахароснижающая терапия. Остальным, при наличии факторов риска сахарного диабета, таких как избыточный вес или ожирение, женщин родивших крупных детей весом более 4 кг, наследственная предрасположенность, провели ГТТ с 75 гр глюкозой на 250-300 мл охлажденной кипяченой воде. (7 пациентов, из них 5 женщин и 2 мужчин). У одной женщины натощаковая гликемия соответствовала 5,8 ммоль/л, через 2 часа после нагрузки с глюкозой этот показатель равнялся 8,2 ммоль/л, при этом ей был установлен диагноз нарушение толерантности к глюкозе. Длительность заболевания у этой пациентки было до 5 лет. У 1 женщины и 1 мужчины по данным ГТТ был установлен диагноз «сахарный диабет, симптоматический». Нужно отметить, что у этих пациентов длительность заболевания было более 5 лет. У остальных 4 пациентов натощаковая гликемия и гликемия после нагрузки соответствовала норме. При этом 1 больная с длительностью заболевания до 1 года, 3 пациентов до 5 лет. Необходимо отметить, что все эти пациенты находились в стадии неполной ремиссии заболевания по клиническим данным и лабораторным показателям. Таким образом, у пациентов с акромегалией часто отмечается нарушение

углеводного обмена и немаловажное значение при этом имеет длительность и активность заболевания.

Следовательно, анализе показателей углеводного обмена показал, что у 4 (19%) женщин имели нарушения углеводного обмена, из них у 3 (75%) имели сахарный диабет, у 1 мужчины также выявлен СД. Диагноз был выставлен только после проведения орального ГТТ с 75 г глюкозой.

Таблица

Показатели углеводного обмена у обследованных больных

| Показатели | Контроль n-7 | Пациенты с СД n-3 | Пациенты с НТГ n-8 | Достоверность различий |
|--|-----------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Глюкоза натощак, ммоль/л | 3,84±0,25 | 6,5±0,13* | 4,8±0,19** | *p<0,05 |
| Глюкоза постприандиальная, ммоль/л | 6,75±1,12 | 11,61±4,32* | 8,9±2,72** | *p<0,001 |

Примечание: *-достоверность различий по отношению контроля;

** - достоверность различий к группе больных СД.

Исходно у больных с акромегалией исследовали липидный спектр кров, при этом и у женщин, и у мужчин выявлена дислипидемия уже в периоде до 5 лет: общий холестерин (ОХ) у женщин был повышен на 34, а у мужчин – на 41%, триглицериды (ТГ) повышены на 15% у женщин, у мужчин – на 25%.

Таблица

Показатели жирового обмена у обследованных больных

| Показатели | Контроль n-7 | Женщины n-15 | Мужчины n-6 | Достоверность различий |
|----------------------|-----------------|-----------------|----------------|---------------------------|
| Общий холестерин, | 3,5±0,9 | 5,3±0,70* | 5,89±0,80* | *p<0,05 |

| | | | | |
|------------------------------|----------|------------|------------|----------|
| ммоль/л | | | | |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,2±0,5 | 1,43±0,21 | 1,66±0,41* | *p<0,001 |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | 1,1±0,04 | 1,07±0,11 | 0,89±0,11* | *p<0,05 |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 2,8±0,4 | 3,78±0,38 | 4,61±0,58* | *p<0,05 |
| Коэффициент атерогенности | 2,54±0,5 | 3,51±0,68* | 4,97±0,68* | *p<0,05 |

Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) снижены на 10 и 20%, соответственно. Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) были увеличены на 25 и 40% у женщин и мужчин.

Таким образом, акромегалия часто развивается у больных с макроаденомами гипофиза со сдавлением диска зрительного нерва, при этом у пациентом часто диагностируется битемпоральная гемианопсия. Как известно, СТГ является контринсулярным гормоном и у больных с акромегалией часто развивается нарушение углеводного обмена, а также липидного обмена, что подтверждается результатами наших исследований.

3.2. Показатели клинико-лабораторных, гормональных и инструментальных данных на фоне различных методов этиопатогенетического лечения

Имеются три основных метода лечения больных с акромегалией: хирургический, лучевая терапия и медикаментозный, а также комбинированный, поскольку практически у 50% больных единственный метод лечения не приводит к адекватному контролю над заболеванием. Целью лечения являются: уменьшение или стабилизация объема опухоли; обратное развитие симптомов и признаков акромегалии до максимально возможного низкого уровня (в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы, легких и метаболических нарушений); восстановление биохимических параметров до уровня, позволяющего снизить повышенный

уровень смертности; профилактика рецидива. Данные цели должны достигаться без ущерба для других гормонов гипофиза. В настоящее время биохимическими критериями «контроля» акромегалии являются следующие параметры (принятые Международным консенсусом нейроэндокринологов и нейрохирургов в 2002 г.): нормальный уровень ИРФ-1 в плазме, соответствующий полу и возрасту; снижение уровня СТГ < 5 нг/мл или < 1 нг/мл в ходе ГТТ; восстановление нормального циркадного ритма секреции СТГ.

Введение в 2000 году в практику строгих международных критериев ремиссии заболевания (Giustina A. С соавт.) показало, что задача радикального лечения акромегалии до сих пор полностью не решена. В большинстве работ, посвященных изучению факторов неблагоприятного прогноза после трансфеноидальной аденомэктомии, в качестве них отмечаются размер, характер роста и инвазия опухоли, оцениваемые с помощью МРТ, либо непосредственно во время удаления аденомы (Kazunori A., 2010).

Несмотря на большое количество работ, посвященных оценке результатов различных видов лучевой терапии (Pollock B., 2008, Solda F., 2008, Losa M., 2008, 2010 и др.), отсутствуют данные об эффективности такого вида узкофокусированного метода как протонотерапия при длительных сроках наблюдения за больными (до 20 лет) при использовании его в качестве метода первичной терапии.

Последние годы в лечении акромегалии активно используются длительно действующие аналоги соматостатина (Caron P., 2007, Colao A., 2006, Cozzi R., 2006, Berg C. 2010). Несмотря на достаточно длительный период применения этих препаратов за рубежом, анализ эффективности и безопасности длительно действующих аналогов соматостатина при продолжительном назначении, не разработаны оптимальные дозы и сроки терапии. Не определены возможности применения данных препаратов в качестве средств первичной терапии, когда имеются противопоказания к

хирургическому и лучевому лечению. Остаются не известными механизмы антипролиферативного эффекта данной группы препаратов в отношении опухоли гипофиза.

Нужно отметить, что среди обследованных пациентов большинство принимали агонисты дофамина, так как в фармацевтическом рынке Узбекистана пока отсутствуют препараты из группы аналогов соматостатина короткого действия – сандостатин (октреотид) и длительного действия сандостатин-ЛАР и соматулин (ланреотид). Учитывая дороговизну этих препаратов только 2 пациентов (женщины) лечились аналогами соматостатина – сандостатином ЛАР по 20 мг в/м 1 раз в 28 дней (оба пациента с макроаденомой гипофиза) в течении 6 месяцев. На фоне терапии этим препаратом контролировались клинические симптомы заболевания, СТГ и ИФР 1 крови. При этом, оба пациента отмечали улучшение общего состояния, уменьшение интенсивности головных и мышечных болей. Содержание СТГ через 3 месяца снизился до $2,3 \pm 0,02$ у первого пациента и до $1,9 \pm 0,02$ нг/мл у другого пациента.

У одной больной после диагностики макроаденомы гипофиза с акромегалией произведена трансфеноидальная аденомэктомия, в дальнейшем ей назначены агонисты дофамина длительного действия – достинекс 0,5 мг по 1 таблетке 3 раза в неделю. После оперативного лечения и приема достинекса в течении года больной ощущал улучшение общего состояния, но через год стали нарастать следующие симптомы, такие как головная боль, гипергидроз, увеличение конечностей, прибавку в весе. При МРТ диагностике у этого пациента выявлен рецидив заболевания, при этом диагноз: макроаденома гипофиза с проростанием в кавернозный синус. По данным литературы, после хирургического лечения соматотропиномы у 25-30% больных могут возникнуть рецидивы аденомы, особенно если в послеоперационном периоде не проводится правильная патогенетическая терапия. При применении агонистов дофамина сокращение опухоли наблюдается крайне редко. В целом в мировой практике в настоящее время агонисты дофамина не

применяются в качестве монотерапии у больных с акромегалией. Показанием для их назначения являются наличие у больного смешанной опухоли, умеренная функциональная активность соматотропиномы (ИРФ-1 менее 750 нг/мл), недостаточная эффективность аналогов ССТ.

Остальные пациенты, их 18, среди них 12 женщин и 6 мужчин, все принимали агонисты дофамина. При этом, 8 принимали агонисты дофамина короткого действия, 10 – продленные. Агонисты дофамина короткого действия принимали в средней дозе 5 мг (2 таблетки), при этом минимальная доза 2,5 мг, максимальная – 12,5 мг. Агонисты дофамина – достинекс принимали в дозе от 0,5 до 3,0 мг/сутке.

Таблица

Содержание СТГ и ИФР 1 у больных на фоне лечения агонистами дофамина

| Параметры | Женщины До лечения n-12 | Мужчины До лечения n-6 | Женщины До лечения n-7 | Мужчины До лечения n-3 |
|------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| СТГ, нг/мл | 8,0±1,3* | 6,3±0,9* | 4,8±0,9 | 3,0±0,3 |
| ИФР-1 | 289,7±29,9* | 271,3±31,0* | 150,9±23,9* | 132,9±32,0* |

Как видно из таблицы, отмечается положительная динамика в содержании гормонов на фоне приема дофаминомиметиков. Так, у женщин содержание СТГ снизилось 1,3 раз, а содержание ИФР-1 в 1,2 раза. У мужчин отмечается аналогичная картина, так СТГ снизилось в 0,9 раз, а ИФР-1 1,2 раза.

На фоне проводимой терапии у всех пациентов по субъективным ощущениям улучшилось состояние; отмечено уменьшение интенсивности головной боли, слабости, отечности мягких тканей лица и конечностей. Отсюда можно сделать вывод, что применение агонистов дофамина, при лечении больных акромегалией также эффективно, как лучевых или хирургическое лечение; возможно также первичное его назначение при противопоказаниях к оперативному и лучевому лечению и к применению аналогов соматостатина. Отметим, что уровень подавления гормональной активности был

сопоставимым при макро- и микроаденомах гипофиза. Изучение эффективности и безопасности дофаминомиметиков у больных акромегалией позволяет говорить о их положительных результатах применения (улучшается качество жизни пациентов).

В последние годы для облучения гипофиза используется облучение тяжелыми α -частицами или высокоэнергетическим протоновым пучком, которые высвобождают энергию в области аденомы гипофиза и почти не оказывают повреждающего влияния на другие ткани (кожа, кости черепа, мозговая ткань). С помощью протонового пучка доза облучения на опухоль гипофиза может составлять до 80–120 грей при однократном облучении. Эффективность терапии при этом значительно возрастает, и более 80% больных через 5 лет после облучения имеют базальный уровень СТГ ниже 10 нг/мл. Гипопитуитаризм у таких больных встречается реже по сравнению с пациентами, для лечения которых применялась традиционная рентгенотерапия. Следовательно, лечение больных с акромегалией с помощью протонотерапии было бы своевременным и нашим больным, но из-за отсутствия такого метода лечения в нашей республике, а также отсутствия в фармацевтическом рынке аналогов соматостатина толкает специалистов на назначение агонистов дофамина, которые достаточно неэффективны по сравнению с вышесказанными методами лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При выборе тактики лечения больного с акромегалией, цель которого — получение адекватного биохимического контроля заболевания и устранение симптомов наличия объемного образования в хиазмально-селлярной области, необходимо тщательно проанализировать достоинства, недостатки и противопоказания к проведению существующих методов лечения. Необходимо учитывать и такие факторы, как тяжесть заболевания, компрессия опухолью жизненно важных отделов ЦНС и возможные отдаленные последствия поражения гипофиза, особенно у пациентов репродуктивного возраста.

ВЫВОДЫ

1. Среди обследованных больных преобладают женщины – 71,4% по сравнению с мужчинами, которые составляют 28,6%.
2. Среди клинических симптомов акромегалии преобладают следующие: головная боль — 100%, укрупнение конечностей – 87%, выраженная утомляемость – 79%, затем нарушение менструальной функции, отечность рук и лица, боли в спине и суставах.
3. У обследованных пациентов преобладает макроаденома гипофиза – 66,6%, у остальных микроаденома гипофиза
4. Нарушение углеводного и липидного обменов при акромегалии развивается в периоде до 5 лет.
5. Применение агонистов дофамина при лечении акромегалии приводит к улучшению симптоматики у пациентов, но особенно при макроаденомах целесообразно было бы применить протонотерапию или хирургическое лечение совместно с аналогами соматостатина.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам с акромегалией в обследование необходимо включить исследование углеводного и липидного обменов в ранние сроки заболевания.
- 2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.И. Влияние лептина на регуляцию массы тела. // Сердечная недостаточность. - 2001. - Т. 2. - № 3 -С. 135 - 136.
2. Балаболкин М.И. Акромегалия. М.: Медицина, 1974. - 128 с.
3. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2000. - 672 с.
4. Балаболкин М.И. Секреция гормона роста в норме и патологии. -М.: Медицина, 1978. 174 с.
5. Балаболкин М.И. Эндокринология. М.: Универсум паблишинг, 1998.-584 с.
6. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство.- М.: Медицина, 2002.- 752 с.
7. Баранов В.И. Патогенез, диагностика и лечение нарушений сердечно-сосудистой системы у больных симптоматическими артериальными гипертензиями эндокринного генеза: Автореф. дис. .докт. мед. наук. СПб., 1997.
8. Баум О.В., Попов Л.А., Волошин В.И., Муромцева Г.А. QT-дисперсия в ортогональных и псевдоортогональных системах отведений. // Вестник аритмологии. 2002. - №26. - С. 49-56.
9. Баум О.В., Попов Л.А., Волошин В.И., Муромцева Г.А. QT-дисперсия: модели и измерения. // Вестник аритмологии. 2000. - №20. - С. 6-17.
10. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. // Русский медицинский журнал.-2001.-Т. 9.-№2-С. 67-71.
11. Болезни органов эндокринной системы: Руководство для врачей/ Дедов И.И., Балаболкин М.И., Марова Е.И. и др.; Под ред. акад. РАМН И.И. Дедова. М.: Медицина, 2000а. - 568с.
12. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. // Русский медицинский журнал. 2001. -Т. 9.-№2-С. 56-60.
13. Горбунов В.М. Рациональное использование 24- часового мониторирования артериального давления для оценки эффективности антигипертензивной терапии: Автореф. дис. .докт. мед. наук. М., 2003.
14. Дедов И.И., Вакс В.В., Марова Е.И. Диагностика и лечение приобретенной недостаточности гормона роста у взрослых. Методическое пособие для врачей. М.: Колор Ит Студио, 2001. - 52 с.
15. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: Учебник.- М.: Медицина, 2000б.- 632 с.

16. Дедов И.И., Молитвослова Н.Н., Марова Е.И. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Пособие для врачей. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2003. -40 с.
17. Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диабетологию (Руководство для врачей). М.: Издательство Берг, 1998. - 200 с.
18. Долгов В., Морозова В., Марцишевская Р. и др. Клинико-диагностическое значение лабораторных показателей. М.: «Лабинформ», «Центр». - 1995.-224 с.
19. Кадин Д.В. Состояние миокарда у больных некоторыми симптоматическими гипертониями до и в различные сроки после хирургического лечения.: Дис. . канд. мед. наук. СПб., 1998.
20. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония в вопросах и ответах: Справочник практикующих врачей. Под ред. чл.-корр. РАМН В.С. Моисеева. М.: «Форте Арт», 2002. - 100с.
21. Кобалава Ж.Д., Терещенко С.Н., Калнишвили А.Л. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Под редакцией проф. Моисеева В.С. Москва, 1997. -32 с.
22. Котовская Ю.В., Лобанкова Л.А., Толкачева В.В., Кобалава Ж.Д. // Диспропорциональный суточный ритм артериального давления у больных артериальной гипертонией и СД II типа. Арт. гиперт. 2003. - № 2. — С. 59-63.
23. Кяндарян Г.Г. Состояние сердечно-сосудистой системы при акромегалии.: Дис. . канд. мед. наук. М., 1979.
24. Марова Е.И. // Нейроэндокринология: клинические очерки / Под редакцией Е. И. Маровой. Ярославль, 1999.-506 с.
25. Медведев В.В., Волчек Ю.З. Клиническая лабораторная диагностика: Справочник для врачей / Под ред. В.А. Яковлева. СПб.: Гиппократ, 1997. - 208 с.
26. Мельниченко Г.А. Ожирение в практике эндокринолога. // Русский медицинский журнал. 2001. - Т. 9. - № 2 - С. 82 - 87.
27. Митьков В.В., Сандриков В.А. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. М.: ВИДАР. - 1998. - 360 с.
28. Молитвослова Н.Н. Роль соматотропина и гормонов поджелудочной железы в генезе нарушений углеводного обмена при акромегалии.: Дис. . канд. мед. наук. М., 1983.
29. Никитин Ю.П., Кузнецов А.А. Дисперсия интервала QT. // Кардиология. 1998. - №5. - С. 58-63.
30. Оганов Р.Г., Александров А.А. Гиперинсулинемия и артериальная гипертония: возвращаясь к выводам United Kingdom Prospective Diabetes Study. // Русский медицинский журнал. 2002. - Т. 10. - № 11 - С. 486 - 491.
31. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 1997. - 528 с.

32. Панков Ю.А. Лептин в регуляции нейроэндокринной системы. // Актуальные проблемы нейроэндокринологии. Материалы конференции. - Москва, 2003.-С. 27-39.
33. Перова Н.В. Место диагностики атерогенных дислипидемий в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Сердце.-2002.-Т. 1.-№3-С. 126- 127.
34. Рогоза А.Н. Суточное мониторирование артериального давления. // Сердце. 2002. - Т. 1. - №5. - С. 240 - 242.
35. Струтынский А.В. Эхокардиограмма: анализ и интерпретация. -М.: МЕДпресс-информ. 2001. - 208 с.
36. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Вводный курс: Пер. с англ. М.: Мир, 1989. - 656 с.
37. Терещенко И.В. Лептин и его роль в организме. // Проблемы эндокринологии. 2001. - Т. 47. - № 4 - С. 40 - 46.
38. Титомир Л.И., Трунов В.Г., Айду Э.А.И. Неинвазивная электрокардиография. М.: Наука, 2003. - 198 с.
39. Томпсон Г.Р. Руководство по гиперлипидемии. MERCK & CO, Inc., 1991.- 256 с.
40. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия причина или следствие метаболического синдрома? // Русский медицинский журнал. - 2001. - Т. 9. -№ 2 - С. 88-90.
41. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М., 1993.-347 с.
42. Шустов С.Б. Кардиологические и эндокринные аспекты симптоматических артериальных гипертензий.: Дис. . докт. мед. наук. -СПб., 1993.
43. Abbasi F., Brown B.W.Jr., Lamendola C. et al. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. // J. Am. Coll. Cardiol. 2002. - Vol. 40, №5. - P. 937-943.
44. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. JACC. -1999. Vol. 34, №3. - P. 912 - 948.
45. Ahren B.; Larsson H. Leptin a regulator of islet function?: its plasma levels correlate with glucagon and insulin secretion in healthy women. // Metabolism. - 1997. - Vol. 46, №12. - P. 1477-1481.
46. Akazawa S., Yamasaki H., Yamaguchi Y., Nagataki S. Atherosclerosis and endocrine disorders. // Nippon. Rinsho. 1993. - Vol. 51, №8. -P. 2190-2194.
47. Aoyagi S., Fukunaga S., Teshima H. et al. Mitral valve repair in a patient with acromegaly: case report. // Circ. J. 2002. - Vol. 66, №5. P. 522-524.
48. Arosio M., Sartore G., Rossi C. et al. LDL physical properties, lipoprotein and Lp(a) levels in acromegalic patients. Effects of octreotide therapy. Italian Multicenter Octreotide Study Group. // Atherosclerosis. 2000. - Vol. 151, №2.-P. 551-557.
49. Arya K.R., Pathare A.V., Chadda M., Menon P.S. Diabetes in acromegaly-a study of 34 cases. // J. Indian. Med. Assoc. 1997. - Vol. 95, №10. -P. 546-547.

50. Ayuk J., Stewart S.E., Stewart P.M., Sheppard M.C. Long-term safety and efficacy of depot long-acting somatostatin analogs for the treatment of acromegaly. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. - Vol. 87, №9. - P. 4142-4146.
51. Baldwin A., Cundy T., Butler J. et al. Progression of cardiovascular disease in acromegalic patients treated by external pituitary irradiation. // *Acta Endocrinol. (Copenh.)*. -1985. Vol. 108, №3 1. - P. 26-30.
52. Barkan A.L. Controversies in the diagnosis and therapy of acromegaly. // *The Endocrinologist*. 1997. - Vol.7, №5. - P. 300-307.
53. Barrande G., Pittino-Lungo M., Coste J. et al. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. - Vol. 85, №10. -P. 3779-3785.
54. Barros L., Paiva L, Rodrigues D. et al. The prevalence of hypertension in acromegaly. // *Acta Med. Port.* 1997. - Vol. 10, № 1. - P. 15-18.
55. Bezante G., Pestelli S., Gnecco G. et al. Morphologic and functional evaluation of the left ventricle in patients with acromegaly. An echocardiographic study. // *Minerva Cardioangiol.* 1990. - Vol. 38, № 1-2. - P. 11-16.
56. Biering H., Knappe G., Gerl H., Lochs H. Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome. // *Acta Med. Austriaca*. 2000. - Vol. 27, №1. - P. 27-31.
57. Bolanowski M., Milewicz A., Bidzinska B. et al. Serum leptin levels in acromegaly a significant role for adipose tissue and fasting insulin/glucose ratio. // *Med Sci Monit.* - 2002. - Vol. 8, № 10. - P. 685-689.
58. Bondanelli M., Ambrosio M., Franceschetti P. et al. Diurnal rhythm of plasma catecholamines in acromegaly. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. - Vol. 84, № 7. - P. 2458-2467.
59. Bruch C., Herrmann B., Schmermund A. et al. Impact of disease activity on left ventricular performance in patients with acromegaly. // *Am. Heart J.* 2002. - Vol. 144, №3. - P. 538-543.
60. Camacho-Hubner C. Assessment of growth hormone status in acromegaly: what biochemical markers to measure and how? // *Growth Horm. IGF Res.* -2000. 10 Suppl B: SI25-9.
61. Capiello V., Ronchi C., Morpurgo P.S. et al. Circulating ghrelin levels in basal conditions and , during glucose tolerance test in acromegalic patients. // *Eur. J. Endocrinol.* 2002. - Vol. 147, № 2. - P. 189-194.
62. Carrel A., Allen D. Effects of growth hormone on adipose tissue. // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 13, Suppl 2. - P. 1003-1009.
63. Cavalli G., De Gregorio C., Nicosia S. et al. Acromegalic cardiopathy: a morphofunctional study with color-Doppler echocardiography. // *Ann. Ital. Med. Int.* 1992 - Vol. 7, № 3. - P. 141-147.
64. Ciulla M., Arosio M., Barelli M. et al. Blood pressure-independent cardiac hypertrophy in acromegalic patients. // *J. Hypertens.* 1999. - Vol. 17, № (12 Pt 2). - P. 1965-1969.
65. Clayton R.N. Cardiovascular function in acromegaly. // *Endocr. Rev.* 2003. Vol. 24, №3. - P. 272-277.
66. Cohen R., Chanson P., Bruckert E. et al. Effects of octreotide on lipid metabolism in acromegaly. // *Horm. Metab. Res.* 1992. - Vol. 24, №8. - P. 397400.

67. Colao A., Amato G., Pedroncelli A.M. et al. Gender- and age-related differences in the endocrine parameters of acromegaly. // J. Endocrinol. Invest. - 2002. Vol. 25, №6. - P. 532-538.
68. Colao A., Baldelli R., Marzullo P. et al. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000a. - Vol. 85, № 1.-P. 193-199.
69. Colao A., Cuocolo A., Marzullo P. et al. Effects of 1-year treatment with octreotide on cardiac performance in patients with acromegaly. // J. Clin. Endocrinol. Metab.- 1999. Vol. 84,№ 1.-P. 17-23.
70. Colao A., Marzullo P., Di Somma C., Lombardi G. Growth hormone and the heart. // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2001a. - Vol. 54, № 2. - P. 137-154.
71. Colao A., Marzullo P., Ferone D. et al. Cardiovascular effects of depot long-acting somatostatin analog Sandostatin LAR in acromegaly. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000b. - Vol. 85, № 9. - P. 3132-3140.
72. Colao A., Spiezia S., Cerbone G. et al. Increased arterial intima-media thickness by B-M mode echodoppler ultrasonography in acromegaly. // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2001c. - Vol. 54, № 4. - P. 515-524.
73. Considine R., Sinha M., Heiman M. et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. // N. Engl. J. Med. -1996. Vol. 334, №5. p. 292-295.
74. Cooklin M., O'Gorman D.J., Sheridan D.J. Increased QT dispersion in patients with electrocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy. // Eur. Heart J.- 1993.-Vol. 14.-S. 212.
75. Cuocolo A., Nicolai E., Fazio S. et al. Impaired left ventricular diastolic filling in patients with acromegaly: assessment with radionuclide angiography. // J. Nucl. Med. 1995. - Vol. 36, № 2. - P. 196-201.
76. Dagogo-Jack S., Fanelli C., Paramore D. et al. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. // Diabetes. 1996. - Vol. 45, №5.-P. 695-698.
77. Damjanovic S., Petakov M., Raicevic S. et al. Serum leptin levels in patients with acromegaly before and after correction of hypersomatotropism by trans-sphenoidal surgery. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. - Vol. 85, № 1. - P. 147-154.
78. De Courten M., Zimmet P., Hodge A. et al. Hyperleptinaemia: the missing link in the metabolic syndrome? // Diabet. Med. 1997. - Vol. 14, №3. -P. 200-208.
79. DeFronzo R.A. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and coronary artery disease: a complex metabolic web. // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1992. -Vol 20, Suppl 11.-S1-16.
80. Devereux R.B., Lutus E.M., Casule P.N. et al. Standartization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. // J. Am. Coll. Cardiol. 1984. - №4. - P. 1222 - 1230.
81. Ezzat S., Forster M., Berchtold P. et al. Clinical and biochemical features in 500 patients. // Medicine (Baltimore). 1994. - Vol. 73, № 5. - P. 233240.

82. Fazio S., Cittadini A., Biondi B. et al. Cardiovascular effects of short-term growth hormone hypersecretion. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. - Vol. 85, № 1.-P. 179-182.
83. Fazio S., Cittadini A., Cuocolo A. et al. Impaired cardiac performance is a distinct feature of uncomplicated acromegaly. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* -1994. Vol. 79, № 2. - P. 441-446.
84. Fazio S., Cittadini A., Sabatini D. et al. Evidence for biventricular involvement in acromegaly: a Doppler echocardiographic study. // *Eur. Heart J.* -1993. -Vol. 14, № 1.-P. 26-33.
85. Fazio S., Cittadini A., Sabatini D. et al. Growth hormone and heart performance. A novel mechanism of cardiac wall stress regulation in humans. // *Eur. Heart J.* 1997. - Vol. 18, № 2. - P. 340-347.
86. Foss M.C., Saad M.J., Paccola G.M. et al. Peripheral glucose metabolism in acromegaly. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991. - Vol. 72, №5. -P. 1048-1053.
87. Frustaci A., Chimenti C., Setoguchi M. et al. Cell death in acromegalic cardiomyopathy. // *Circulation.* 1999. - Vol. 99, № 11. - P. 1426-1434.
88. Fukuda I., Hizuka N., Murakami Y. et al. Clinical features and therapeutic outcomes of 65 patients with acromegaly at Tokyo Women's Medical University. // *Intern. Med.* 2001. - Vol. 40, №10. - P. 987-992.
89. Galanti G., Cappelli B., Diricatti G. et al. Systolic and diastolic cardiac function in acromegaly. An echocardiographic study. // *Ann. Ital. Med. Int.* 1996. - Vol. 11, № 1. - P. 27-32.
90. Galimor M., Balanescu S., Fourcade J. et al. Prognostic value of arrhythmogenic markers in systemic hypertension. // *Eur. Heart J.* 1997. - Vol. 18.- P. 1484-1491.
91. Gama R., Teale J.D., Wright J. et al. Hyperproinsulinaemia in acromegaly: evidence for abnormal pancreatic beta-cell function? // *Ann. Clin. Biochem.* 1997. - Vol. 34, № 6. - P. 627-631.
92. Giusti M., Bocca L., Florio T. et al. In vitro effect of human recombinant leptin and expression of leptin receptors on growth hormone-secreting human pituitary adenomas. // *Clin Endocrinol.* 2002. - Vol. 57, № 4. - P. 449-455.
93. Giustina A., Barkan A., Casanueva F. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. - Vol. 85, № 2. - P. 526-529.
94. Glancy J.M., Garratt C.J., Woods K.L., de Bono D.P. QT dispersion and mortality after myocardial infarction. // *Lancet.* 1995. - Vol. 345. - P. 1553-1558.
95. Gregoire Nyomba B., Johnson M., Berard L., Murphy L. Relationship between serum leptin and the insulin-like growth factor-I system in humans. // *Metabolism.* 1999. - Vol. 48, №7. - P. 840-844.
96. Gyongyosi M., Valkusz Z., Varga A. et al. 15-year echocardiographic follow-up of acromegalic patients. // *Orv. Hetil.* 1995. - Vol. 136, № 29. - P. 1539-1544.
97. Haban P., Simoncic R., Zidekova E., Ozdin L. Role of fasting serum C-peptide as a predictor of cardiovascular risk associated with the metabolic X-syndrome. // *Med. Sci. Monit.* 2002. - Vol. 8, №3. - CR. 175-179.

98. Hall J., Hildebrandt D., Kuo J. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. // *Am. J. Hypertens.* 2001. - 14(6 Pt 2): S. 103115.
99. Harris A. Acromegaly and its management. Philadelphia, USA: Lippincott Raven Publishers, 1996. - P. 175.
100. Hashimoto K., Yamanaka M., Uchida H. et al. A patient with acromegalic heart disease-a case report. // *Masui.* 1997. - Vol. 46, № 7. - P. 951954.
101. Herrmann B., Bruch C., Sailer B. et al. Occurrence of ventricular late potentials in patients with active acromegaly. // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2001. - Vol. 55, №2. -P. 201-207.
102. Herrmann B.L., Bruch C., Sailer B. et al. Acromegaly: evidence for a direct relation between disease activity and cardiac dysfunction in patients without ventricular hypertrophy. // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2002. - Vol. 56, №5. - P. 595-602.
103. Higham P.D., Furniss S.S., Campbell R.W.F. QT dispersion and components of the QT interval in ischaemia and infarction. *Br. Heart J.* - 1995. -Vol. 73.-P. 32-36.
104. Hirose T., Kuroda T., Otsuki M. et al. A patient with acromegaly who showed remarkable improvement of hyperglycemia after treatment with octreotide. // *Intern. Med.* 1997. - Vol. 36, №5. - P 345-350.
105. Ho K., O'Sullivan A., Hoffman D. Metabolic actions of growth hormone in man. // *Endocr. J.* 1996. - 43 Suppl: S57-63.
106. Hradec J., Marek J., Krai J. et al. Long-term echocardiographic follow-up of acromegalic heart disease. // *Am. J. Cardiol.* 1993. - Vol. 72, № 2. -P. 205-210.
107. Hradec J., Marek J., Petrsek J. The nature of cardiac hypertrophy in acromegaly: an echocardiographic study. // *Cor Vasa.* 1988. - Vol. 30, № 3. - P. 186-199.
108. Isidori A., Strollo F., More M. et al. Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. - Vol. 85, №5. - P. 1954-1962.
109. Isozaki O., Tsushima T., Miyakawa M. et al. Growth hormone directly inhibits leptin gene expression in visceral fat tissue in fatty Zucker rats. // *J. Endocrinol.* 1999. - Vol. 161, № 3. - P. 511-516.
110. Jaffrain-Rea M., Moroni C., Baldelli R. et al. Relationship between blood pressure and glucose tolerance in acromegaly. // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* -2001. Vol. 54, № 2. - P. 189-195.
111. Jaffrain-Rea M.L., Minniti G., Moroni C. et al. Impact of successful transsphenoidal surgery on cardiovascular risk factors in acromegaly. // *Eur. J. Endocrinol.* 2003. - Vol. 148, №2. - P. 193-201.
112. James R., Moller N., Chatterjee S. et al. Carbohydrate tolerance and serum lipids in acromegaly before and during treatment with high dose octreotide. // *Diabet. Med.* -1991. Vol. 8, №6. - P. 517-523.
113. Jap T.S., Ho L.T. Insulin secretion and sensitivity in acromegaly. // *Clin. Physiol. Biochem.* 1990. - Vol. '8, №2. - P. 64-69.

115. Jorgensen J., Vahl N, Dall R., Christiansen J. Resting metabolic rate in healthy adults: relation to growth hormone status and leptin levels. *Metabolism*. - 1998. Vol. 47, №9 - P. 1134-1139.
116. Kahaly G., Olshausen K., Mohr-Kahaly S. et al. Arrhythmia profile in acromegaly. // *Eur. Heart J.* 1992. - Vol. 13, № 1. - P. 51-56.
117. Kaplan N.M. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. // *Arch. Intern. Med.* 1989. -Vol. 149, №7.-P. 1514-1520.
118. Kasayama S., Otsuki M., Takagi M. et al. Impaired beta-cell function in the presence of reduced insulin sensitivity determines glucose tolerance status in acromegalic patients. // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2000. - Vol. 52, № 5. - p. 549-555.
119. Katz J.R., Edwards R., Khan M., Conway G.S. Acromegaly presenting with diabetic ketoacidosis. // *Postgrad. Med. J.* 1996. - Vol. 72, №853. -P. 682-683.
120. Kautzner J., Malic M. QT interval dispersion and its clinical utility. // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 1997. - Vol. 20. - P. 2625 - 2640.
121. Kazumi T., Kawaguchi A., Katoh J. et al. Fasting insulin and leptin serum levels are associated with systolic blood pressure independent of percentage body fat and body mass index. // *J. Hypertens.* 1999. - Vol. 17, №10. - P. 1451-1455.
122. Keller U., Miles J. Growth hormone and lipids. // *Horm. Res.* 1991.- Vol. 36, №1.- P. 36-40.
123. Kokot F., Adamczak M., Wiecek A. Cieplak J. Does leptin play a role in the pathogenesis of essential hypertension? // *Kidney Blood Press. Res.* 1999. -Vol. 22, №3.-P. 154-160.
124. Kopff B., Mucha S., Wolffenbuttel B.H., Drzewoski J. Diabetic ketoacidosis in a patient with acromegaly. // *Med. Sci. Monit.* 2001. - Vol. 7, №1. - P. 142-147.
125. Kraatz C., Benker G., Weber F. et al. Acromegaly and hypertension: prevalence and relationship to the renin-angiotensin-aldosterone system. // *Klin. Wochenschr.* 1990. - Vol. 68, № 12. - P. 583-587.
126. Kreze A., Kreze-Spirova E., Mikulecky M. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. // *Braz. J. Med. Biol. Res* 2001. - Vol. 34, №11.- p. 1429-1433.
127. Kuo J., Jones O., Hall J. Inhibition of NO synthesis enhances chronic cardiovascular and renal actions of leptin. // *Hypertension.* 2001. - Vol. 37, №2. -P. 670-676.
128. Lam K., Pang R., Janus E. et al. Serum apolipoprotein(a) correlates with growth hormone levels in Chinese patients with acromegaly. // *Atherosclerosis.* 1993. - Vol. 104, №1-2. - P. 183-188.
129. Landin-Wilhelmsen K., Tengborn L., Wilhelmsen L., Bengtsson B. Elevated fibrinogen levels decrease following treatment of acromegaly. // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1997. - Vol. 46, №1. - P. 69-74.
130. Legrand V., Beckers A., Pham V. et al. Dramatic improvement of severe dilated cardiomyopathy in an acromegalic patient after treatment with octreotide and trans-sphenoidal surgery. // *Eur. Heart J.* 1994. - Vol. 15, № 9. -P. 1286-1289.

1. Содержание в крови инсулина, глюкагона и С-пептида у больных акромегалией/Молитвослова Н.Н.//Проблемы эндокринологии – 1983 - №3.- С. 21-23.
2. Применение парлодела при эндокринных заболеваниях/ Пронин В.С., Марова Е.И., Мельниченко Г.А., Молитвослова Н.Н. и др.//Проблемы эндокринологии – 1984 - №6. – С. 36-39.
3. Влияние парлодела на регуляцию углеводного обмена при акромегалии/Молитвослова Н.Н.// Советская медицина – 1984 - № 1.- С.26-29.
4. Определение величины Na/H + обмена в эритроцитах у больных артериальной гипертензией эндокринного генеза/ Пронин В.С., В.Ю. Кухаренко, Молитвослова Н.Н., Старкова Н.Т., Васильева И.В.//Проблемы эндокринологии – 1991 - №3. – С. 29-31.
5. Алгоритмы диагностики и лечения акромегалии,/Дедов И.И., Молитвослова Н.Н.//Проблемы эндокринологии – 1992 – №2. – С. 44-49.
6. Глава - Акромегалия и гигантизм/ Молитвослова Н.Н.// Нейроэндокринология. Клинические очерки (под редакцией проф. Маровой Е. И.) – Ярославль – 1999 - С. 241-276.
7. Глава - Акромегалия/Молитвослова Н.Н.//Руководство «Алгоритмы диагностики и лечения болезней эндокринной системы» под редакцией акад. Дедова И.И.//М., 1995. – 256 С., С-16-22.
8. Глава - Акромегалия и гигантизм/Молитвослова Н.Н.//Руководство по внутренним болезням. Том - Болезни органов эндокринной системы (под редакцией акад. Дедова И.И.) – М.- 2000 – С. 89-100.
9. Гормональные и морфологические особенности аденом гипофиза при акромегалии/Грачева И.А., Юшков П.В., Марова Е.И., Молитвослова Н.Н.//Проблемы эндокринологии – 2002. - №5. – С.50-55.
10. Магнитно-резонансная томография в диагностике соматотропином/Дедов И.И., Воронцов А.В., Молитвослова Н.Н. и др.//Медицинская визуализация – 2001 - №3. – С.
11. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения/Дедов И.И., Молитвослова Н.Н., Марова Е.И.//Пособие для врачей. – М., 1999. – 32 С.
12. Поражение сердца при акромегалии/Молитвослова Н.Н., Марова Е.И., Белова Ю.Ю., Чигарькова О.//Врач - 2002 №7.- С.17-20.
13. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения/Дедов И.И., Молитвослова Н.Н., Марова Е.И.//Пособие для врачей. – М., 2003. – 40 С.
14. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения/Дедов И.И., Молитвослова Н.Н., Марова Е.И.//Пособие для врачей. – М., 2006. – 48 С.
15. Современное лечение акромегалии/Молитвослова Н.Н., Марова Е.И.// Врач, 2004 - №8. – С.42-45.
16. Патология сердечно-сосудистой системы при акромегалии (обзор литературы)/Белова Ю.Ю., Молитвослова Н.Н., Марова Е.И. Проблемы эндокринологии, 2004 - т.50.- №2.- С.39-47.

17. Эффективность сандостатина ЛАР в лечении акромегалии (результаты Российского мультицентрового исследования)/Молитвослова Н.Н., с соавт.//Врач – 2004 - №12. –С. 53-55.
18. Роль аналогов соматостатина в лечении акромегалии/Молитвослова Н.Н.//РМЖ – 2005 - том 13. - №6. - С. 34 – 38.
19. Состояние углеводного и минерального обмена у больных акромегалией/Белова Ю.Ю., Молитвослова Н.Н., Марова Е.И.// Ожирение и метаболизм - 2005 - №4. - С. 46-48.
20. Особенности течения акромегалии в пожилом возрасте и возможности лечения соматулином/Иловайская И.А., Молитвослова Н.Н., Воронцов А.В., Гончаров Н.П., Марова Е.И.//Проблемы эндокринологии - 2005 - Т. 51. - № 5. - С. 43-46.
21. Роль аналога соматостатина, соматулина, в лечении акромегалии /Молитвослова Н.Н.// Фарматека – 2005 -№12. – С.36-42.
22. Медикаментозное лечение акромегалии: результаты длительного применения сандостатина ЛАР/ Иловайская И.А., Молитвослова Н.Н., Марова Е.И. и др.//Проблемы эндокринологии - 2006 -Т.52. - №4. - С. 34-38.
23. Акромегалия: клиническое течение в зависимости от пола и возраста/Пронин В.С., Мельниченко Г.А., Молитвослова Н.Н. и др.//Клиницист – 2006- №3. - С.16-24.
24. Особенности клинического течения акромегалии и лечебной тактики в зависимости от возраста пациентов при начале заболевания/Пронин В.С. , Молитвослова Н.Н., Агаджанян С.Э. и др.//Проблемы эндокринологии – 2006 - Т.52. - №3. - С. 33-40.
25. Послеоперационный прогноз при акромегалии: роль иммуногистохимических маркёров/ Марова Е.И., Юшков П.В., Молитвослова Н.Н., Люльева Е.Г.// Проблемы эндокринологии 2007- том 53. - № 3. - С. 21-26.
26. Российский консенсус по диагностике, лечению и мониторингу акромегалии (проект)/ Молитвослова Н.Н., Рожинская Л.Я, Мельниченко Г.А.// Проблемы эндокринологии. - 2007 - т. 53. - №4. - С 37-42.
27. «Акромегалия: современные достижения в диагностике и лечении». Обзор литературы/ Молитвослова Н.Н.//Проблемы эндокринологии- 2011 - №1. – С 46- 59.
28. Открытое несравнительное исследование эффективности и безопасности препарата ланреотид (30 мг) при подготовке к операции пациентов с акромегалией/Марова Е.И., Молитвослова Н.Н., Шкарубо А.Н.. Полещук К.С.//Русский медицинский журнал – 2003.- т.11- №6 - С.363-367.
29. «Роль длительно действующего аналога соматостатина – сандостатина ЛАР в лечении акромегалии» Н.Н.Молитвослова, Т.М., Алексеева, М.Б.Анциферов. Журнал «Фарматека», №11, стр. 72-76, 2010.
30. Состояние опорно-двигательного аппарата у пациентов с акромегалией. А.С. Федотова, Н. Н. Молитвослова, Л.И. Алексеева, Л.Я.Рожинская. Обзор литературы. Остеопороз и остеопатии -2010-№1-С.21-27.
31. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение - Под ред. Проф. Б.А. Кадашева. - М. — Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2007 - 368 С. Глава 3. Клиническая картина и диагностика аденом гипофиза. 3.2. Аденомы с избыточной секрецией СТГ (соматотропного гормона) Молитвослова

- Н.Н./ - С.116-130. Глава 5. Медикаментозное лечение аденом гипофиза различной гормональной активности. 5.2.Медикаментозное лечение СТГ-секретирующих аденом гипофиза С.282-286, - Молитвослова Н.Н., Астафьева Л.И.
32. Акромегалия и гигантизм/Молитвослова Н.Н.// Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ» - Руководство для практикующих врачей. Под общей редакцией И.И. Дедова и Г.А.Мельниченко изд. «Литтерра», том XII, 2006.-1080 С.: глава 28,- С.429-439.
 33. Монография «Акромегалия: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение» - под редакцией академика РАН и РАМН И.И.Дедова и член-корр РАМН Г.А. Мельниченко, Москва, 2009.256 с. Главы V-VIII. Глава 5.: Эпидемиология, этиология и патогенез акромегалии. Акромегалия в рамках генетических и наследственных заболеваний. Классификация аденом гипофиза. – Н.Н Молитвослова – стр. 117-140.
Глава 6.: Клинические проявления и осложнения гигантизма и акромегалии.- Молитвослова Н.Н., Ю.Ю.Белова – стр.141-183.
Глава 7.: Диагностика и дифференциальная диагностика акромегалии. – Н.Н. Молитвослова, А.В. Воронцов – стр. 184-194
Глава 8.: Лечение, реабилитация, прогноз. – Н.Н. Молитвослова, А.Ю. Григорьев – стр.195-248.
 34. «Алгоритмы обследования и лечения пациентов в эндокринологии» часть 1. Нейроэндокринология. Раздел «Акромегалия», стр. 10-15, Москва, 2008 г.
 35. «Клиническая нейроэндокринология» - под редакцией академика РАН и РАМН И.И.Дедова. Издательство «УП Принт», 2011- С 343. Глава 8: Акромегалия – Н.Н. Молитвослова, стр.137-169.
 36. Клиническая эффективность аналога соматостатина длительного действия Октреотида-депо у больных акромегалией/ Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Молитвослова Н.Н. и др.//Фарматека – 2007 - №11. – С. 66-69.
 37. Что такое акромегалия?/Молитвослова Н.Н., Иловайская И.А.// Пособие для пациентов с акромегалией, М.-2005.- 17 С.
 38. Акромегалия - в помощь пациентам с заболеванием гипофиза/Марова Е.И., Рожинская Л.Я., Молитвослова Н.Н.// Москва, - 2006 – 14 С.
 39. Эффективность длительно действующего аналога соматостатина ланреотида при длительном лечении акромегалии/Молитвослова Н.Н., Иловайская И.А, Пронин В.С.//Клиницист -2006 - №2. - С.54-60.
 40. Современные технологии в лечении акромегалии/Молитвослова Н.Н., Марова Е.И.//Актуальные проблемы нейроэндокринологии. Материалы конференции – М. -2003 – С. 149-156.
 41. Опыт применения отечественного пролонгированного аналога соматостатина–октреотида–депо при лечении акромегалии/Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Молитвослова Н.Н. и др.// Клиницист – 2007 - №5. – С. 51-57.
 42. Состояние половой и репродуктивной функции у мужчин с соматотропиномой / Роживанов Р. В., Молитвослова Н. Н., Рожинская Л. Я., Курбатов Д. Г // Урология. – 2010. - №3. – с. 57-61.

43. Медико-социальные проблемы курации больных с акромегалией/ Молитвословова Н.Н., Марова Е.И., Пронин В.С. и др.//Concilium Medicum - 2004 –т. 6.- №9.- С. 675-678.
44. Медикаментозное лечение акромегалии: результаты длительного применения Сандостатина ЛАР/Молитвословова Н.Н., Иловайская И.А., Марова Е.И. и др.// Concilium Medicum – 2006 – Экстравыпуск - С. 3-6.
45. Сравнительная оценка эффективности протонотерапии и аденомэктомии в лечении больных акромегалией/Молитвословова Н.Н., Кирпатовская Л.Е., Панкова С.С.//III Всероссийский съезд эндокринологов: Тезисы докладов – М. 1996 – С.195-196.
46. Два типа соматотропином: биохимические, морфологические и клинические характеристики/Утешева З.Ф., Молитвословова Н.Н., Касумова С.Ю., Дедов И.И.// III Всероссийский съезд эндокринологов: Тезисы докладов – М. – 1996 – С. 206.
47. Патология щитовидной железы у больных акромегалией/Молитвословова Н.Н., Пантелеев И.В., Кузнецов Н.С., Воскобойников В.В., Латкина Н.В.//Материалы шестого (восьмого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии «Современные аспекты хирургической эндокринологии».- Саранск -1997- С.185-186.
48. Прогностические маркеры при акромегалии/Грачева И.А., Бельченко Л.В., Молитвословова Н.Н., Марова Е.И., Юшков П.В.// Тезисы Российской конференции, посвященной 100-летию со дня рождения акад. Баранова В.Г., С-П. – 2000, - С.221.
49. Диагностика и лечение акромегалии/Молитвословова Н.Н.//Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы. Материалы Российской научно-практической конференции (под редакцией акад. Дедова И.И.) - М. – 2001 – С. 31-36.
50. Морфологические и гормональные особенности аденом гипофиза при акромегалии/Грачева И.А., Юшков П.В., Молитвословова Н.Н., Марова Е.И.// «Актуальные проблемы современной эндокринологии». – материалы IV Всероссийского конгресса эндокринологов. – С-П., 2001- С. 443.
51. Эффективность различных методов лечения акромегалии/Молитвословова Н.Н., Марова Е.И., Кадашев Б.А., Шкарубо А.Н.// «Актуальные проблемы современной эндокринологии». – материалы IV Всероссийского конгресса эндокринологов. – С-П., 2001- С. 458.
52. Регистр больных акромегалией и гигантизмом в Москве/Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Молитвословова Н.Н. и др.// Актуальные проблемы нейроэндокринологии//Материалы конференции – М. -2003 – С. 200-201.
53. Масса миокарда и систолическая функция левого желудочка у больных активной акромегалией/Белова Ю.Ю., Марова Е.И., Шамарин В.М., Молитвословова Н.Н., Эктова Т.В.// Актуальные проблемы нейроэндокринологии//Материалы конференции – М. -2003 – С.240-241.
54. Электрокардиограмма в алгоритме диагностики и лечения акромегалии/ Шамарин В.М., Муромцева Г.А., Молитвословова Н.Н., и др.// Актуальные проблемы нейроэндокринологии//Материалы конференции – М. -2003 – С. 328.
55. Регуляция секреции гормона роста аналогом соматостатина – ланреотидом (соматулином) при акромегалии». – VII Всероссийская конференция

- нейроэндокринологов, посвященная 80-летию А.Л.Поленова, апрель 2005, С-Петербург. Тезисы.
56. Современные возможности медикаментозного лечения акромегалии/Молитвослова Н.Н., Иловайская И.А.//Современные концепции клинической эндокринологии. V Московский городской съезд эндокринологов: тезисы докладов. – М. - 2006 – С.115-117.
 57. Возрастно-половые особенности течения акромегалии/ Мельниченко Г.А., Пронин В.С. Молитвослова Н.Н., и др.// Высокие медицинские технологии в эндокринологии - 5-ый Всероссийский конгресс по эндокринологии, Москва, 30 октября-2 ноября 2006 г. - С.409-410.
 58. Хирургическое лечение акромегалии: клиничко-морфологические особенности соматотропином, определяющие послеоперационный прогноз/ Молитвослова Н.Н., Марова Е.И., Юшков П.В. и др.//Высокие медицинские технологии в эндокринологии - 5-ый Всероссийский конгресс по эндокринологии, Москва, 30 октября-2 ноября 2006 г. - С. 411.
 59. Диастолическая функция левого желудочка у больных акромегалией с нормальным и нарушенным углеводным обменом/Белова Ю.Ю., Горбунов В.М., Марова Е.И., Молитвослова Н.Н.// Высокие медицинские технологии в эндокринологии - 5-ый Всероссийский конгресс по эндокринологии, Москва, 30 октября-2 ноября 2006 - С. 389.
 60. Частота сердечных сокращений у больных с нормальным и нарушенным углеводным обменом. Результаты суточного мониторирования ЭКГ/ Белова Ю.Ю., Горбунов В.М., Молитвослова Н.Н. и др. // Высокие медицинские технологии в эндокринологии - 5-ый Всероссийский конгресс по эндокринологии, Москва, 30 октября-2 ноября 2006 - С. 390.
 61. Гормонально-активные опухоли гипофиза: современные технологии диагностики и лечения/Рожинская Л.Я, Григорьев А.Ю., Молитвослова Н.Н. и др.//Высокие медицинские технологии- Всероссийская научно-практическая конференция. Сборник материалов. – М. – 2007 – С. 254-255.
 62. Результаты хирургического лечения соматотропных аденом гипофиза. – А.Ю. Григорьев, В.Н. Азизян, О.В.Иващенко, Н.Н.Молитвослова и др.- Эндокринная хирургия. -№1. 2008, стр.6-9.
 63. Оценка результатов хирургического лечения пациентов с соматотропными аденомами гипофиза/Григорьев А.Ю., Азизян В.Н., Иващенко О.В., Молитвослова Н.Н.//Современные технологии в эндокринологии - Всероссийский конгресс - ноябрь, 2009. Сборник тезисов - С. 88.
 64. Полная ремиссия акромегалии как результат итраоперационного кровоизлияния в соматопролактиному/ В.Н. Азизян, А.Ю. Григорьев, О.В. Иващенко, Н.Н. Молитвослова Н.Н.//Нейрохирургия, 2010, №3, С.62-65.
 65. Lanreotide treatment before a transnasal adenectomy in acromegalic patients/ Molitvoslovova N.N., Ilovayskaya I.A.//6th European Congress of Endocrinology. Abstract book. - Lyon - France – 2003 - P0151.
 66. Electrocardiogramma in patients with active Acromegaly/Belova Y.Y., Mouromtseva G.A., Molitvoslovova N.N. et al//6th European Congress of Endocrinology. Abstract book. Lyon – France - 2003 - P0150.
 67. Twenty-four hour profile of blood pressure in active Acromegaly: correlation with clinical, hormonal and hereditary factors/ Belova Y.Y., Lebedev A.V.,

- Molitvoslovova N.N. et al//6th European Congress of Endocrinology. Abstract book. Lyon – France - 2003 – P1137.
68. Relationship between age of onset, natural course and therapeutic approach in patients with Acromegaly/Molitvoslovova N.N., Pronin V.S., Marova E.I. et al// 8th European Congress of Endocrinology – 2006 - Glasgow, UK, Endocrine abstracts - Vol.11. - P63.
 69. Age and sex features of the clinical course of Acromegaly/ Molitvoslovova N.N., Pronin V.S., Marova E.I. et al//12th Meeting of ENEA- Athens – Greece - 2006 - Hormones - V5. - Suppl. – P7.
 70. The effect of lanreotide treatment in acromegalic patients/Molitvoslovova N.N., Ilovaiskaia I.A., Marova E.I.// 12th Meeting of ENEA- Athens – Greece - 2006. Hormones - V5. - Suppl. – P31.
 71. GH/IGF-1 control and tumor growth reduction in active acromegalic patients on octreotide LAR/Molitvoslovova N.N., Ilovaiskaia I.A., Marova E.I. et al//12th Meeting of ENEA- Athens – Greece - 2006. Hormones, V5, Suppl. - 2006 – Hormones - V5. - Suppl. - P32.
 72. Immunohistochemistry of pure growth hormone-containing and mixed growth hormone prolactin-containing pituitary adenomas/ Marova E., Yushkov P., Molitvoslovova N., Luljeva E.//9th European Congress of Endocrinology – 2007 - Budapest – Hungary. Endocrine Abstracts – P-564.
 73. Results of treatment of patients with pituitary somatotroph adenomas/ Grigoriev A., Molitvoslovova N., Marova E.// 9th European Congress of Endocrinology – 2007 - Budapest – Hungary. Endocrine Abstracts – P132.
 74. Register in patients with Acromegaly in Russia: first results/Marova E.I., Pronin V. Molitvoslovova N. et al//8th Annual meeting of neuroendocrinology section of the German Society of Endocrinology. Experimental and clinical endocrinology& diabetes – 2004 –V112. – P8 - p. 478-479.
 75. Functional and morphological characteristics of GH-secreting human pituitary adenomas with high and low levels of the adenylate cyclase activity/ Utesheva Z.F., Molitvoslovova N.N., Kasumova S.Yu. et al//III European congress of Endocrinology-Abstracts – Amsterdam – 1994.
 76. Direct Postoperative and Long-Term Results of Transsphenoidal Surgery in Acromegalic Patients/ Natalia Molitvoslovova, Elizaveta Mamedova et al. // 14th Congress of ENEA – 2010 – Liege – Belgium. Abstract book Liege, Belgium PC-15 - p. 94.
 77. GH/IGF-1 control and tumor growth reduction in active acromegalic patients on Octreotide LAR/Irena Ilovayskaya, Natalia Molitvoslovova, Olga Egorova, Svetlana Arapova, Evgenia Marova// 10th European Congress of Endocrinology - 2008 - Berlin, Germany. Endocrine Abstracts - Volume 16. - P 465.
 78. Prognostic parameters for acromegaly development and its resistance to the treatment/ Melnichenko G., Pronin V., Molitvoslovova N. et al//13 Meeting of the European Neuroendocrine Association. Antalya-Turkey - 2008 - PS23, p.111.
 79. Russian registry of patients with hypothalamo-hypophyseal disorders: the first experience.- Ilovayskaya I.,Molitvoslovova N., Egorova O. et al//13th Meeting of the European Neuroendocrine Association. Antalya -Turkey - 2008 - OC2.11.
 80. Efficiency of octreotide LAR in active acromegalic patients from Russian population//7th European Congress of Endocrinology, Goteborg, Sweden - 2005 – P2-59.

81. The effect of Lanreotide treatment as the first line therapy in acromegalic patients/ Molitvoslovova N. Ilovayskay I., Marova E.// 7th European Congress of Endocrinology, Goteborg, Sweden - 2005 – Abstract book – P2-48.
82. Immunoexpression of proliferation and angiogenesis markers in patients treated with long-acting somatostatin analogues/Marova E.I., Przhiyalkovskaya E. G., Abrosimov A.Y.,Molitvoslovova N.N. et al// ENDO2010 (Abstracts) - 2010- Sun Diego- P3-274.
83. Russian register of patients with hypothalamo-hypophyseal disorders: update to May 2010/Natalia Molitvoslovova, Elena Przhiyalkovskaya, Liudmila Rozhinskaya, Galina Melnichenko// 14th Congress of ENEA – 2010 – Liege – Belgium. Abstract book - PC-58, p.119.
84. Results of treatment of patients with Acromegaly/Andrey Grigoriev, Vilen Azizyan, Natalia Molitvoslovova et al// 14th Congress of ENEA – 2010 – Liege – Belgium. Abstract book PC-122, p.153.
85. Results of surgery treatment of patients with acromegaly/ A. Grigoriev, V. Azizyan, O. Ivashenko, N. Molitvoslovova// The second Russian-Japan congress, May, 2010.
86. Russian register of patients with hypothalamo-hypophyseal disorders: update to December 2010/ N. Molitvoslovova, E. Przhiyalkovskaya, E. Pigarova, L. Dzeranova, V. Pronin, E. Marova, S. Arapova, L. Rozhinskaya, G. Melnichenko//ENDO2011, Boston, P2 – 374.