

**АКРОМЕГАЛИЯ И КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ.  
НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
(обзор литературы)**

© А.Ю. Жулидова, И.И. Дубинина

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,  
Рязань, Россия

На основании данных, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе, проведен анализ клинико-гормональных особенностей, современных методов лечения акромегалии в сочетании с полиэндокринопатией (сахарный диабет, диффузный, узловой зоб, гипокортицизм) и сердечно-сосудистой патологией. Согласно различным исследованиям, снижение качества и продолжительности жизни больных связано с развитием значительных изменений со стороны эндокринной системы в связи с контринсулярным и стимулирующим действием соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста 1 на органы и ткани. Развитие вторичного сахарного диабета выявляется у 16-46% больных, узловых образований щитовидной железы у 30-70%, вторичной надпочечниковой недостаточности – у 11-20% пациентов. Наиболее частой причиной акромегалии является активная опухоль гипофиза – соматотропинома, в редких случаях гиперпродукция соматотропного гормона происходит из нейроэндокринных клеток, расположенных эндо- или экстракраниально. Благодаря успехам нейроэндокринологии существенно улучшилась тактика ведения пациентов. Цель лечения акромегалии – достижение клинической и биохимической ремиссии заболевания. В настоящее время имеются три основных метода лечения акромегалии: хирургический (эндонозальная трансфеноидальная аденомэктомия), медикаментозный, лучевая терапия и стереотаксическая радиохирургия (кибер-нож). Дифференцированное и комбинированное использование современных лекарственных средств в виде монотерапии, а также в сочетании с хирургическим и лучевым лечением, способствует достижению как клинической, так и гормональной ремиссии акромегалии, обеспечивая тем самым повышение качества и продолжительности жизни пациентов.

В настоящем обзоре литературных данных приводятся современные представления об этиологии, патогенезе, клинических особенностях, современных методах диагностики и лечения этого заболевания.

**Ключевые слова:** акромегалия, полиэндокринопатия, трансфеноидальная аденомэктомия, аналоги соматостатина, агонисты дофаминовых рецепторов.



**ACROMEGALY AND COMORBID CONDITIONS.  
NEW POSSIBILITIES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT  
(literature review)**

*A.U. Zhulidova, I.I. Dubinina*

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Based on the data published in Russian and foreign reference sources, an analysis of clinical-hormonal peculiarities, modern methods of treatment of acromegaly combined with polyendocrinopathies (diabetes mellitus, diffuse and nodular goiter, hypocorticism) and cardiovascular diseases was conducted. According to different authors, a decline in the quality and duration of life of patients is associated with significant changes in the endocrine system caused by contrainsular and stimulating effect of somatotrophic hormone (STH) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) on organs and tissues. Secondary diabetes mellitus was identified in 16-46% of patients, nodular goiter in 30-70%, secondary adrenal insufficiency in 11-20% of patients. The most common cause of acromegaly is an active pituitary tumor – somatotropinoma, rarely STH is overproduced by neuroendocrine cells, located endo- and extracranially. Recent achievements in neuroendocrinology provided significant improvement of management of patients. The aim of treatment for acromegaly is to achieve clinical and biochemical remission of the disease. At present three basic methods of treatment for acromegaly are used: surgical (endonasal transsphenoidal adenectomy), drug therapy, radiation therapy and stereotactic radiosurgery (cyber knife). Differential and combined use of modern medical drugs in the form of monotherapy and in a combination with surgical and radiation treatment permits to achieve both clinical and hormonal remission of acromegaly improving in this way the quality and duration of life of patients. In the given review of literature modern concepts of etiology, pathogenesis, clinical peculiarities, modern methods of diagnosis and treatment of this disease are presented.

**Keywords:** *acromegaly, polyendocrinopathy, transsphenoidal adenectomy, somatostatin analogues, dopamine receptor agonists.*

Акромегалия является тяжелым нейроэндокринным заболеванием, которое обусловлено избыточной продукцией соматотропного гормона (СТГ), инсулиноподобных факторов роста (ИФР) 1-го и 2-го типа (ИФР-1, ИФР-2) у людей с завершившимся физиологическим ростом, характеризующимся диспропорциональным периостальным патологическим ростом

костей, хрящей, внутренних органов, мягких тканей, а также нарушением морфологического и функционального состояния сердечно-сосудистой системы, периферических желез, обмена веществ. Временной промежуток от появления первых симптомов заболевания до установки диагноза составляет от 5 до 15 лет. В прошлом столетии распространенность акромегалии

колебалась в диапазоне от 40 до 60 случаев на 1 млн. человек. В Бельгийском исследовании (2006) эти значения превышали 100 случаев на 1 миллион [1]. Согласно данным Московского регистра (2016), на диспансерном учете состоит 506 пациентов с акромегалией, из них 138 (27%) мужчин и 368 (73%) женщин. За три года были зарегистрированы 185 больных акромегалией: 139 женщин и 46 мужчин, – средний возраст – 46 лет. Дебют заболевания приходится на 3-4-ую декады жизни – самые продуктивные для работоспособного населения. У 144 (26%) пациентов дебют заболевания отмечен в возрасте 50-69 лет, у 103 (20%) – 40-49 и у 99 (19%) – 60-69 лет. Соотношение микро-/макроаденом составило 1,0:1,4 [2].

Ведущей причиной спорадических форм гигантизма и акромегалии является формирование аденомы гипофиза (соматотропиномы) с автономной гиперсекрецией СТГ или его активных форм [3]. Отмечено, что аденомы являются моноклональными опухолями, развивающимися в результате соматической мутации GSP-белка (GSP-онкогена), обеспечивающего димеризацию альфа- и бетасубъединиц рецепторных G-белков, которые в норме под воздействием соматолиберина активируют аденилатциклазу и стимулируют внутриклеточное образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), необходимого для повышения функциональной активности и митотической деятельности соматотрофов [4,5]. В результате возникшей мутации и структурного изменения рецепторных белков происходит постоянная активизация аденилатциклазы с нарушением процессов ее естественного ингибирования, что в итоге приводит к избыточной аккумуляции в цитозоле цАМФ, что, собствен-

но, и служит непосредственной причиной неконтролируемой пролиферации соматотропных клеток и повышения секреции СТГ. В 20-25% случаев определяются смешанные аденомы гипофиза, продуцирующие помимо СТГ пролактин, тиреотропный гормон (ТТГ), адренокортикотропный гормон (АКТГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), альфа-субъединицу. Очень редко (2% случаев) причиной развития акромегалии служит эктопическая опухоль, которая происходит из нейроэндокринных клеток с эндокраниальной (опухоль глоточного и сфеноидального синуса) или экстракраниальной (опухоль легких, средостения, поджелудочной железы, гонад, кишечника) локализацией [5,6].

Клиническая картина акромегалии складывается как из признаков компрессионного воздействия соматотропиномы на окружающие ткани (головная боль, гипопитуитаризм, сужение полей зрения, гидроцефалия, гипоталамические расстройства), так и из множественных системных проявлений, вызванных длительной продукцией СТГ и ИРФ-1 [6].

В дебюте заболевания существенное влияние на скорость роста, гормональную активность соматотропиномы, характер осложнений оказывает возраст больного. В молодом возрасте клиническая картина характеризуется осложнениями, обусловленными масс-эффектом (неврологические, зрительные нарушения, парциальная гипофизарная недостаточность), степень выраженности которых связана с объемом опухолевой ткани напрямую. У больных пожилого возраста в начале заболевания доминируют метаболические и полиорганные нарушения, связанные с поздней

диагностикой, возрастными изменениями, продолжительностью активной стадии [1,4,6]. Отмечается характерное укрупнение черт лица (скуловых костей, надбровных дуг), прогнатизм, гипертрофия мягких тканей (губ, носа, ушей). Выявляется прогрессирующий рост окружности головы, увеличение стоп, кистей, утолщение пальцев. Появлению грубого низкого голоса способствует расширение воздушных пазух и увеличение голосовых связок [5,7].

Частое осложнение акромегалии – акромегалическая кардиомиопатия – встречается у пациентов любого возраста. Для нее характерно возникновение нарушений сердечного ритма, а также гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ). Если гормональные нарушения при акромегалии вовремя не скорректированы, то кардиомиопатия приводит к развитию диастолической сердечной недостаточности [7,8]. Формирование артериальной гипертензии у пациентов связано с инсулинорезистентностью, задержкой натрия, воды, повышенным сосудистым тонусом, сниженной продукцией предсердного натрийуретического пептида [8,9]. По данным ряда авторов, степень повышения АД больше коррелирует с длительностью заболевания и возрастом больного, чем с уровнем гормона роста [9,10].

Поражение центральной и периферической нервной системы вызвано агрессивным ростом соматотропиномы и сдавлением периферических нервных стволов отечными мягкими тканями и костными образованиями [10,11]. Увеличение внутричерепного давления и компрессия диафрагмы турецкого седла опухолью вызывает головные боли, носящие упорный характер [11].

Вторичный сахарный диабет – частое осложнение акромегалии. Распространенность ранних нарушений углеводного обмена при акромегалии составляет, по результатам современных исследований, от 16 до 46% [11,12]. Патогенез вторичного сахарного диабета при акромегалии представляет собой комплекс изменений, связанных, с одной стороны, с развитием печеночной и периферической инсулинорезистентности, а с другой – с гиперинсулинемией [12]. Наличие сахарного диабета у больных акромегалией может рассматриваться в качестве дополнительного фактора риска развития атерогенной дислипидемии, гиперфибриногенемии и тромбоцитарных дисфункций в виде снижения дезагрегационных свойств и усиления реакций выброса [13].

При исследовании структурного и функционального состояния щитовидной железы в 35-70% случаев можно обнаружить ее увеличение с узловыми образованиями или без них. Структурные изменения в щитовидной железе вызваны прямым действием ИФР-1. При гистологическом исследовании преобладают признаки пролиферирующего коллоидного зоба. Также наблюдаются аутоиммунный тиреоидит, токсический зоб, папиллярная цистаденома. В основном структурные изменения в железе развиваются на фоне эутиреоза. Гипотиреоз возникает в случае множественного узлообразования, в особенности на фоне аутоиммунного тиреоидита (первичный гипотиреоз), а также при сдавлении тиреотрофов соматотропиномой, что приводит к снижению продукции ТТГ (вторичный гипотиреоз). В редких случаях возможно возникновение этих состояний одновременно. Тиреотоксикоз при

акромегалии наблюдается редко (2-10% больных). Описаны редкие случаи вторичного тиреотоксикоза, который является следствием гиперпродукции ТТГ смешанной аденомой гипофиза [4,14].

Примерно в 11-20% случаев отмечены нарушения функций надпочечников. Чаще всего у пациентов выявляется вторичная надпочечниковая недостаточность, которая развивается либо при сдавлении кортикотрофов растущей соматотропиномой, либо после удаления аденомы в послеоперационном периоде [4,15].

При наличии характерных жалоб и клинических (внешних) признаков акромегалии для подтверждения диагноза и определения дальнейшей лечебной тактики необходимо проведение комплексного лабораторно-инструментального обследования [15,16]. В настоящее время основным методом лабораторной диагностики является определение уровней гормона роста и ИФР-1 в крови [1,2,16]. Содержание СТГ в норме у здоровых лиц – 5-10 нг/мл, тогда как при ремиссии акромегалии этот показатель не должен превышать 2,5 нг/мл [16]. Золотой стандарт лабораторной диагностики акромегалии – оральная глюкозотолерантная проба (ОГТТ). Установлено, что прием 75 граммов глюкозы приводит к снижению уровня СТГ до минимально определяемых у 94% здоровых лиц. Забор крови проводится натощак и каждые 30 минут в течение 2 часов после приема раствора глюкозы. Тест расценивается как положительный при отсутствии снижения уровня гормона роста ниже значения 1 нг/мл (2,7 мЕд/л). Подобная реакция отмечается у большинства больных при активной стадии акромегалии. Более того, около 40% пациентов, страдающих данным заболеванием, имеют парадоксальное увеличе-

ние уровня СТГ в ответ на повышение уровня глюкозы [5,15,17].

По мнению многих авторов, наилучшим диагностическим критерием, который подтверждает избыточную продукцию СТГ, является уровень ИФР-1 в плазме крови. Преимущества данного маркера состоят в следующем: высокий уровень ИФР-1 способствует появлению типичной клинической картины акромегалии; значение ИФР-1 отражает среднее значение СТГ за предшествующий день; ИФР-1 не подвергается существенным колебаниям в течение короткого промежутка времени; даже незначительно повышенный уровень СТГ отражается высоким уровнем ИФР-1 [15,17].

Необходимо учитывать, что уровень ИФР-1 зависит от пола и возраста, характера питания. Его изменения (вплоть до нормального значения, соответствующего полу и возрасту) возможны при недостаточности питания любого генеза, печеночной недостаточности, голодании. Помимо определения СТГ и ИФР-1 лабораторными маркерами акромегалии являются: уровень соматолиберина в крови, тест с тиролиберином и соматолиберином, СТГ в суточной моче, а также СТГ в крови из нижних кавернозных синусов, уровень ИФР-1-связывающего белка-3. В реальной клинической практике данные методы лабораторной диагностики практически не используются [3-5,15,17].

Международным консенсусом определены основные критерии исключения акромегалии: уровень СТГ <1 нг/мл, ИФР-1, соответствующий возрастной норме, минимальный уровень СТГ после ОГТТ <0,4 нг/мл, средний интегрированный СТГ за сутки <2,5 нг/мл [18].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является основным методом лучевой диагностики образований гипофиза [5,18]. Проведение данного метода диагностики позволяет судить о локализации, размерах, структуре, распространенности патологического процесса и проводить последовательный контроль при лечении без ограничения числа исследований [19]. Наиболее перспективное направление развития МРТ, требующее дальнейшей разработки, – метод динамической МРТ-диагностики с болюсным введением контрастного вещества. По мнению ряда авторов, динамическая контрастная МРТ обладает рядом существенных преимуществ перед обычной контрастной МРТ, так как при использовании этого метода исследователи могут оценить не только факт накопления контрастного вещества в опухоли, но и динамику этого патологического процесса с выявлением количественных временных параметров накопления [19,20].

Медицинское пособие при акромегалии предполагает применение современных средств хирургического, медикаментозного или лучевого контроля роста и секреторной активности аденомы гипофиза с учетом выраженности масс-эффекта, особенностей клинического течения и соматического состояния больных [21]. Трансфеноидальная аденомэктомия является терапией первой линии при микроаденомах и интраселлярных макроаденомах [20,21].

Хирургический метод также показан при возникновении масс-эффекта растущей опухоли, в случаях выраженной краниалгии, при прогрессирующем нарушении зрительных функций. После оперативного удаления аденомы полная гормональная ремиссия (с оптимизацией уровня

ИФР-1 в крови) наблюдается в 70-80% случаев, при удалении макроаденомы ремиссия достигается лишь у 40-60% пациентов. Факт наличия аденомы больших размеров указывает на техническую сложность достижения клинко-биохимической ремиссии из-за инвазивного прорастания в окружающие структуры. В 43% случаев сохраняется продолженный рост и в 2-3% случаев – рецидивирующее течение [22,26]. Транскраниальный метод используется при невозможности применения трансфеноидального. Трансфеноидальный доступ делится на микрохирургический (с использованием микроскопа) и эндоскопический. Применяется также методика микроскопического удаления аденомы гипофиза со вспомогательным эндоскопическим контролем. Используя современные преимущества эндоскопии (оптимальное освещение, феномен эндомикроскопии и боковой обзор), возможно интраоперационно выявить границы аденомы, а также оценить расположение и размеры оставшихся не удаленных частей опухоли. В настоящее время в реальной клинической практике уже используют трехмерные эндоскопы при различных уровнях проведения сигнала (бинокулярные стержневые системы, передача объемного изображения посредством компьютерной обработки в 3D-режиме, системы, эмулирующие истинное трехмерное изображение) [23,24,26]. Боковой обзор эндоскопа позволяет удалить аденому с оптимальной стороны, избегая повреждения мозговых структур, содержимого кавернозных синусов. При возникновении интраоперационной ликвореи возможно верифицировать и купировать ее [23,26].

Как во всей современной хирургии вообще, так и в нейрохирургии в частно-

сти наблюдается тенденция к максимально возможному использованию малоинвазивной хирургии. Внедрение и последующее усовершенствование трансфеноидального доступа позволило добиться снижения количества постоперационных осложнений. Хотя развивающиеся технологии, опыт хирурга, знания анатомии помогают избежать многих потенциальных осложнений оперативного вмешательства, риск развития сосудистых повреждений никогда нельзя исключить полностью. Это особенно верно, если учесть, что число трансфеноидальных операций при различных образованиях sella-рной области увеличивается [24-26].

В последнее время в мировую эндокринологическую практику активно внедряются эффективные фармакопрепараты, которые способствуют нормализации нарушенной гормональной функции. К ним относятся неселективные и селективные агонисты дофаминовых рецепторов, аналоги соматостатина (АС) и блокаторы рецепторов СТГ. Все эти перспективные лекарственные вещества имеют свои преимущества и показания к назначению [27]. Терапия аналогами соматостатина – один из основных видов медикаментозного лечения акромегалии [27,28]. Препараты этой группы оказывают свое действие непосредственно через соматостатиновые рецепторы типов 2 и 5, что ведет к снижению секреторной активности СТГ-продуцирующей аденомы [27-29]. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы следующие лекарственные вещества из группы АС [27-29]:

А. Октреотид-содержащие:

1. Препараты короткого действия для подкожного введения – Сандостатин, Октреотид, (50, 100 и 300 мкг/мл).

2. Препараты пролонгированного действия для внутримышечного введения – Сандостатин ЛАР, Октреотид-Депо, Октреотид-Лонг в дозировках (10, 20 и 30, 40 мг 1 раз в 28 дней).

Б. Ланреотид-содержащие: препарат с пролонгированным действием – Соматулин Аутожел (120 мг 1 раз в 4-8 недель п/к).

По данным регистра Московской области, на фоне стартовой терапии аналогами соматостатина в дозе 20 мг полная ремиссия заболевания (то есть достижение целевых биохимических гормональных значений) была отмечена у 23 из 79 (29,1%) больных, достижение хотя бы одного целевого показателя (или СТГ, или ИФР-1) наблюдалось еще у 10 (12,7%) пациентов [30].

Самый известный оригинальный препарат группы октреотид-содержащих пролонгированных аналогов соматостатина – Октреотид-Депо (Лонг), длительность эффекта которого обусловлена включением активного вещества (октреотида) в микросферы, которые состоят из специфического поли-DL-лактид-когликолид-глюкозного полимера, обеспечивающего медленное высвобождение лекарственного вещества из внутримышечного депо [27,28,30]. Через определенное время введенные микросферы проходят биodeградацию путем гидролиза. При дозировке препарата 10-40 мг терапевтическая концентрация Октреотида-Депо в крови остается неизменной в течение 28 дней.

Другой зарегистрированный в РФ оригинальный лекарственный препарат пролонгированного АС – Соматулин Аутожел 120 мг. Его активным веществом является ланреотид. Внедрение в структуру препарата D-триптофана приводит к увеличению стабильности, а D-аланина – избира-

тельности действия молекулы. Соматулин Аутожель 120 мг – это перенасыщенный водный раствор ланреотида и молекул воды с образованием геля. К преимуществам препарата относятся отсутствие фармакологического носителя, продолжительность действия (до 56 дней) за счет медленной диффузии кристаллов из подкожного депо, равномерность фармакокинетического эффекта с отсутствием первоначальных пиков повышенной концентрации, готовая к применению лекарственная форма, небольшой объем вводимого вещества, способ введения – подкожный. Положительным качеством Соматулина Аутожель также является возможность (по показаниям) увеличения интервала между инъекциями до 8 недель, что безусловно является фактором повышения степени свободы и качества жизни пациентов.

В 1970-1980-х гг. главное место в фармакотерапии акромегалии занимал стимулятор дофаминергических рецепторов – полусинтетический алкалоид спорыньи – бромокриптин, который вызывал парадоксальное снижение уровня СТГ примерно у 40-50% больных [27,28,31]. В настоящее время вместо бромокриптина используются селективные и пролонгированные D2-агонисты дофамина (квинаголид и каберголин). Каберголин в дозе от 1,0 до 3,5 мг в неделю у 60-70% больных со смешанными аденомами приводит к достоверному снижению уровня ИФР-1, а в 30-50% случаев происходит его полная нормализация. Уменьшение размеров соматотропиномы отмечено в 55% случаев. Каберголин сохраняет свою доказанную эффективность при акромегалии, несмотря на это результат его клинического использования незначителен: ремиссия наблюдалась лишь в 10% случаев [30,31]. Ориен-

тируясь на современные рекомендации, использование каберголина при лечении акромегалии показано пациентам, которые предпочитают прием только пероральных препаратов, при отказе от хирургического вмешательства, после неполной аденомэктомии – при сочетании гиперпролактинемии и небольших уровней СТГ и ИФР-1, а также в качестве комбинированной терапии пациентов, принимающих максимальные дозы АС [32].

В 2000 г. в практику терапии акромегалии вошел принципиально новый лекарственный препарат — пегвисомант (сомаверт, «Pfizer Inc.»), который является генно-инженерным аналогом эндогенного СТГ с 9 мутациями, антагонистом рецепторов гормона роста. Один из самых важных эффектов пегвисоманта – это его способность к нормализации различных обменных нарушений, которые всегда имеются у пациентов с акромегалией и являются основной причиной их инвалидизации и повышения смертности. Последние исследования группы итальянских ученых доказали, что лечение пегвисомантом на протяжении 18 месяцев ведет к значительному регрессу проявлений акромегалической кардиомиопатии, повышает толерантность к физическим нагрузкам. Заключение сделано на основании динамического исследования различных гемодинамических параметров с помощью радионуклидной ангиографии у пациентов в покое и после физической нагрузки. Пегвисомант нормализует липидный обмен, а также уровни лептина и показатели костного ремоделирования [33].

Третий метод лечения акромегалии – лучевая терапия. Существуют два основных типа лучевой терапии: традиционная фракционная радиотерапия и стереотакси-



ческая радиохирургия [3,5,34]. Стереотаксическая радиохирургия включает: гамма-нож, кибер-нож и линейный ускоритель с применением высокоэнергетических фотонов. В некоторых центрах применяются протонные частицы для проведения стереотаксической радиохирургии [1,35]. Ее главное отличие от фракционной радиотерапии – возможность направить однократно большую дозу узким фокусирующим пучком на четко ограниченную зону (участок), что значительно уменьшает число осложнений и повышает эффективность данного вида лучевой терапии [35]. При проведении облучения с помощью метода гамма-нож происходит концентрация гамма-лучей, исходящих из 201 источника, содержащих радиоактивный кобальт-60, на узком поле. Сроки наступления ремиссии варьируют от 2 до 7 лет. Лучевая терапия может рассматриваться как дополнительный метод лечения после проведенного нейрохирургического лечения (иногда повторного), недостаточной чувстви-

тельности к терапии аналогами соматостатина и высоким показателе индекса пролиферации Ki-67 [1,4,35,36,37].

### Заключение

Таким образом, современные методы диагностики (магнитно-резонансная томография гипофиза, определение соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста 1-го типа в крови) способствуют максимально раннему выявлению акромегалии. Использование основных методов лечения (эндонозальная трансфеноидальная аденомэктомия, первичная и вторичная медикаментозная терапия, стереотаксическая радиохирургия) повышает качество и продолжительность жизни пациентов. Залогом эффективности терапии является длительный период поддержания нормальных концентраций соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста 1-го типа, что подтверждается результатами международных клинических исследований.

### Литература

1. Дедов И.И., Молитвословова Н.Н., Рожинская Л.Я., и др. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии // Проблемы эндокринологии. 2013. Т. 59, №6. С. 4-18.
2. Анциферов М.Б., Алексеева Т.М., Пронин В.С. Московский регистр больных акромегалией: отдаленные результаты наблюдения // Фарматека. 2016. Т. 16, №329. С. 62-66.
3. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Бабенко А.Ю. Эндокринология: учебник

для медицинских вузов. 2-е изд. СПб: СпецЛит; 2007.

4. Дедов И.И., Молитвословова Н.Н., Марова Е.И. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения: пособие для врачей. Тверь: Триада; 2003.

5. Потемкин В.В., Пронин В.С. Гипофизарный гигантизм и акромегалия. В кн.: Потемкин В.В., ред. Эндокринология: руководство для врачей. М.: МИА, 2013.

6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.

7. Пронин В.С. Диагностические и прогностические факторы, определяющие особенности клинического течения и тактику лечения акромегалии: дис. ... докт. мед. наук. М., 2011. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/diagnosticheskie-i-prognosticheskie-factory-opredelyayuschie-osobennosti-klinicheskogo-techeniya-i-taktiku-lecheniya-akro-1>. Ссылка активна на 1 февраля 2018.

8. Иловайская И.А. Кардиологические осложнения акромегалии // Фарматека. 2009. №10. С. 25-31.

9. Егорова Н.А., Халимов Ю.Ш., Никифоров В.С., и др. Взаимосвязь показателей суточного мониторирования артериального давления и гормональной активности со структурно-функциональными характеристиками миокарда у больных акромегалией в зависимости от наличия артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. 2011. Т.17, №2. С. 141-145.

10. Завьялова Ю.В., Боровиков Н.Н., Занозина О.В. Анализ суточного мониторирования артериального давления у больных с соматотропиномой // Архив внутренней медицины. 2014. Т. 3, №17. С. 52-54.

11. Древаль А.В., Триголосова И.В., Виноградова А.В., и др. Нарушения углеводного обмена при акромегалии: пособие для врачей. М., 2012.

12. Триголосова И.В., Виноградова А.В., Круглякова М.В. Сахарный диабет при нейроэндокринных заболеваниях // Альманах клинической медицины. 2014. № 32. С. 89-96.

13. Петрик Г.Г., Павлищук С.А. Влияние хронической гипергликемии на параметры белкового, липидного обменов

и тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза при акромегалии // Ожирение и метаболизм. 2011. №4. С. 24-27.

14. Молитвослова Н.Н., Петеркова В.А. Гормон роста и щитовидная железа. Доступно по: <https://www.rostmaster.ru/lib/gormonrost/gormonrost-0013.shtml>. Ссылка активна на 26 января 2018.

15. Молитвослова Н.Н. Акромегалия. В кн.: Дедов И.И., ред. Клиническая нейроэндокринология. М.: УП-Принт, 2011. С. 137-169.

16. Holdaway I.M., Bolland M.J., Gamble G.D. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-1 on mortality in acromegaly // Eur. J. Endocrinol. 2008. Vol. 159. P. 89-95. doi:10.1530/EJE-08-0267.

17. Melmed S., Casanueva F.F., Cavagnini F. Consensus Guidelines for Acromegaly Management // J. Clin. Endocr. Metab. 2002. Vol. 87, №9. P. 4054-4058. doi: 10.1210/jc.2002-011841.

18. Giustina A., Casanueva F.F., Cavagnini F. Diagnosis and treatment of acromegaly complications // J. Endocrinol. investigation. 2003. Vol. 26, №12. P. 1242-1247.

19. Яковлев С.А. Роль динамической контрастной МРТ в комплексной лучевой диагностике и дифференциальной диагностике объемных образований головного мозга, расположенных по средней линии. Дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2009. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/rol-dinamicheskoy-kontrastnoy-mrt-v-kompleksnoy-luchevoy-diagnostike-i-differentsialnoy-diagnostike-obemnyh-obrazovaniy-g>. Ссылка активна на 15 января 2018.

20. Лобанов И.А., Лавренюк А.Н., Никитин Д.Н. Магнитно-резонансная диагностика аденом гипофиза // Медицинский альманах. 2011. №1. С. 104-107.
21. Katznelson L., Atkinson J.L.D., Cook D.M., et al. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly // *Endocrine practice*. 2011. Vol. 17, №4. P. 1-44.
22. Lenzi J., Lapadula G., Damico T. Evaluation of trans-sphenoidal surgery in pituitary GH-secreting micro- and macroadenomas: a comparison between microsurgical and endoscopic approach // *J. Neurosurg. Sci*. 2015. Vol. 59, №1. P. 8-11.
23. Сытый В.П., Гончар А.А., Сытый Ю.В. Аденомы гипофиза: история, распространенность, клиника, диагностика, лечение // *Проблемы здоровья и экологии*. 2010. Т. 3, №25. С. 41-50.
24. Молитвословова Н.Н., Марова Е.И., Юшков П.В. Хирургическое лечение акромегалии: клинико-морфологические особенности соматотропином, определяющие послеоперационный прогноз. В кн.: *Высокие медицинские технологии в эндокринологии: 5-й Всероссийский конгресс по эндокринологии*. М., 2006. С. 411.
25. Азизян В.Н., Григорьев А.Ю., Иващенко О.В., и др. Интраоперационное кровоизлияние в аденому гипофиза как причина ремиссии акромегалии // *Эндокринная хирургия*. 2011. №1. С. 39-44.
26. Григорьев А.Ю., Азизян В.Н.; Дедов И.И., Кузнецов Н.С., ред. *Эндоскопическая хирургия аденом гипофиза: практическое руководство для врачей*. М.: УП Принт, 2011.
27. Ациферов М.Б., Пронин В.С., Алексеева Т.М., и др. *Настоящее и будущее фармакотерапии акромегалии* // *Фарматека*. 2012. №16. С. 20-28.
28. Мельниченко Г.А., Пронин В.С. Современные схемы фармакотерапии акромегалии // *Врач*. 2008. №8. С. 9-13.
29. Shimon I., Yan X., Taylor J.E. Somatostatin receptor (SSTR) subtype-selective analogues differentially suppress in vitro growth hormone and prolactin in human pituitary adenomas. Novel potential therapy for functional pituitary tumors // *J. Clin. Invest*. 1997. Vol. 100. P. 2386-2392.
30. Марова Е.И., Мельниченко Г.А., Молитвословова Н.Н. Клиническая эффективность аналога соматостатина длительного действия Октреотида-депо у больных акромегалией // *Фарматека*. 2007. №11. С. 66-69.
31. Vilar L., Czepielewski M.A., Naves L.A., et al. Substantial shrinkage of adenomas cosecreting growth hormone and prolactin with use of cabergoline therapy // *Endocr. Pract*. 2007. Vol. 13, №4. P. 396-402.
32. Cozzi R., Attanasio R., Lodrini S. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status // *Clin. Endocrinol*. 2004. Vol. 61. P. 209-215.
33. Молитвословова Н.Н. Акромегалия: современные достижения в диагностике и лечении // *Проблемы эндокринологии*. 2011. №1. С. 46-59.
34. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Липатенкова А.К. Современная нейроэндокринология // *Вестник РАМН*. 2012. №8. С. 7-13.
35. Марова Е.И., Авакян М.Р., Подлящук Е.Л. Результаты дистанционной

гамма-терапии у больных с акромегалией // Проблемы эндокринологии. 1991. Т. 37, №1. С. 22-25.

36. Ильичева В.Н., Ушаков Б.Н. Влияние ионизирующего излучения на энергетический обмен в различных отделах коры головного мозга // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2013. №1. С. 30-36. doi: 10.17816/PAVLOVJ2013130-36.

37. Титова Л.Ю., Аристархов В.Г., Аристархов Р.В., Пузин Д.А. О влиянии инфракрасной лазерной терапии на тиреоидный гормональный статус у женщин при нарушении менструальной функции // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2017. №2. С. 291-297. doi:10.23888/HMJ20172 291-297.

### References

1. Dedov II, Molitvoslovova NN, Roghin-skaya LY, et. al. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po klinike, diagnostike, differencial'noj diagnostike i metodam lechenija akromegalii. *Problems of endocrinology*. 2013; 59(6):4-18. (In Russ).

2. Antsiferov MB, Alekseeva TM, Pronin VS. Moskovskiy registr bol'nykh akromegaliey: otdalennye rezultaty nablyudeniya. *Farmateka*. 2016; 16(329):62-6. (In Russ).

3. Blagosklonnaya YaV, Shlyakhto EV, Babenko AYu. *Endokrinologiya: uchebnik dlya meditsinskikh vuzov*. 2nd ed. Saint-Petersburg: SpecLit; 2007. (In Russ).

4. Dedov II, Melnichenko GA, Marova EI. *Akromegaliya: patogenez, klinika, diagnostika, differentsial'naya diagnostika, metody lecheniya: posobie dlya vrachey*. Tver': Triada; 2003. (In Russ).

5. Potemkin VV, Pronin VS. Gipofizarnyy gigantizm i akromegaliya. In: Potemkin VV, editor. *Endokrinologiya: rukovodstvo dlya vrachey*. Moscow: MIA; 2013. (In Russ).

6. Dedov II, Mel'nichenko GA. *Endokrinologiya: natsional'noe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ).

7. Pronin VS. *Diagnosticheskie i prognosticheskie faktory, opredelyayushchie osobennosti klinicheskogo techeniya i taktiku lecheniya akromegalii* [dissertation]. Moscow; 2011. Available at: <http://medical-diss.com/medicina/diagnosticheskie-i-prognosticheskie-factory-opredelyayushchie-osobennosti-klinicheskogo-techeniya-i-taktiku-leche-niya-akro-1>. Accessed: 1 Feb 2018. (In Russ).

8. Illovayskaya IA. Kardiologicheskie oslozhneniya akromegalii. *Farmateka*. 2009; 10:25-31. (In Russ).

9. Egorova NA, Khalimov YuSh, Niki forov VS, et al. Vzaimosvyaz' pokazateley sutochnogo monitorirovaniya arterial'nogo davleniya i gormonal'noy aktivnosti so strukturno-funktsional'nymi kharakteristikami miokarda u bol'nykh akromegaliey v zavisi-mosti ot nalichiya arterial'noy gipertenzii *Arterial Hypertension*. 2011; 17(2):141-5. (In Russ).

10. Zav'yalova YuV, Borovikov NN, Zanozina OV. Analiz sutochnogo monitorirovaniya arterial'nogo davleniya u bol'nykh s somatotropinomoy. *Arkhiv" vnutrenney meditsiny*. 2014; 3(17): 52-4. (In Russ).

11. Dreval' AV, Trigolosova IV, Vinogradova AV, et al. *Narusheniya uglevodnogo obmena pri akromegalii: posobie dlya vrachey*. Moscow; 2012. (In Russ).

12. Trigolosova IV, Vinogradova AV, Kruglyakova MV. Sakharnyy diabet pri neyroendokrinnykh zabolevaniyakh. *Almanac of clinical medicine*. 2014;32:89-96. (In Russ).
13. Petrik GG, Pavlishchuk SA. Vliyaniye khronicheskoy giperglikemii na parametry belkovogo, lipidnogo obmenov i trombot-sitarno-koagulyatsionnogo gemostaza pri akromegalii. *Obesity and metabolism*. 2011; 4:24-7. (In Russ).
14. Molitvoslovova NN, Peterkova VA. *Gormon rosta i shchitovidnaya zheleza*. Available at: <https://www.rostmaster.ru/lib/gormonrost/gormonrost-0013.shtml>. Accessed 26 Jan 2018. (In Russ).
15. Molitvoslovova NN. Akromegaliya. In: Dedov II, editor. *Klinicheskaya neyroendokrinologiya*. Moscow: UP-Print; 2011. P. 137-69. (In Russ).
16. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-1 on mortality in acromegaly. *Eur. J. Endocrinol*. 2008;159:89-95. doi:10.1530/EJE-08-0267.
17. Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F. Consensus Guidelines for Acromegaly Management. *J. Clin. Endocr. Metab*. 2002; 87:4054-8. doi: 10.1210/jc.2002-011841.
18. Giustina A, Casanueva FF, Cavagnini F. Diagnosis and treatment of acromegaly complications. *J. Endocrinol. Investigation*. 2003; 26(12):1242-7.
19. Yakovlev SA. *Rol' dinamicheskoy kontrastnoy MRT v kompleksnoy luchevoy diagnostike i differentsial'noy diagnostike ob'emnykh obrazovaniy golovnogo mozga, raspolozhennykh po sredney linii* [dissertation]. Saint-Petersburg; 2009. Available at: [http://medical-diss.com/medicina/rol-dinamicheskoy-kontrastnoy-mrt-v-kompleksnoy-luchevoy-diagnostike-i-differentsial'noy-diagnostike-ob'emnykh-obrazovaniy-golovnogo-mozga](http://medical-diss.com/medicina/rol-dinamicheskoy-kontrastnoy-mrt-v-kompleksnoy-luchevoy-diagnostike-i-differentsial'noy-diagnostike-ob-emnykh-obrazovaniy-golovnogo-mozga).
20. Lobanov IA, Lavrenyuk AN, Nikitin DN. Magnitno-rezonansnaya diagnostika adenom gipofiza. *Meditinskiy al'manakh*. 2011; 1:104-7. (In Russ).
21. Katznelson L, Atkinson JLD, Cook DM, et al. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly. *Endocrine practice*. 2011; 17(4):1-44.
22. Lenzi J, Lapadula G, Damico T. Evaluation of trans-sphenoidal surgery in pituitary GH-secreting micro- and macroadenomas: a comparison between microsurgical and endoscopic approach. *J. Neurosurg Sci*. 2015; 59(1):8-11.
23. Sytyy VP, Gonchar AA, Sytyy YuV. Adenomy gipofiza: istoriya, rasprostrannost', klinika, diagnostika, lechenie. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2010; 3(25):41-50. (In Russ).
24. Molitvoslovova NN, Marova EI, Yushkov PV. Khirurgicheskoe lechenie akromegalii: kliniko-morfologicheskie osobennosti somatotropinom, opredelyayushchie posleoperatsionnyy prognoz. In: *Vysokie meditsinskie tekhnologii v endokrinologii: 5-y Vserossiyskiy kongress po endokrinologii*. Moscow; 2006. P. 411. (In Russ).
25. Azizyan VN, Grigor'ev AYu, Ivashchenko OB, et al. Intraoperatsionnoe krovoizliyanie v adenomu gipofiza kak prichina remissii akromegalii *Endocrine surgery*. 2011; 1:39-44. (In Russ).
26. Grigor'ev AYu, Azizyan VN, Dedov II. *Endoskopicheskaya khirurgiya adenom gipofiza: prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachey*. Moscow; 2011. (In Russ).

27. Atsiferov MB, Pronin VS, Alekseeva TM, et al. Nastoyashchee i budushchee farmakoterapii akromegalii. *Farmateka*. 2012; 16:20-8. (In Russ).
28. Mel'nichenko GA, Pronin VS. Sovremennye skhemy farmakoterapii akromegalii. *Vrach*. 2008;8:9-13. (In Russ).
29. Shimon I, Yan X, Taylor JE. Somatostatin receptor (SSTR) subtype-selective analogues differentially suppress in vitro growth hormone and prolactin in human pituitary adenomas. Novel potential therapy for functional pituitary tumors. *J Clin. Invest*. 1997; 100:2386-92.
30. Marova EI, Mel'nichenko GA, Molitvoslovova NN. Klinicheskaya effektivnost' analoguea somatostatina dlitel'nogo deystviya Oktreetida-depo u bol'nykh akromegaliey. *Farmateka*. 2007;11:66-9. (In Russ).
31. Vilar L, Czepielewsk MA, Naves LA, et al. Substantial shrinkage of adenomas cosecreting growth hormone and prolactin with use of cabergoline therapy. *Endocr Pract*. 2007;13(4);396-402.
32. Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. *Clin Endocrinol*. 2004;61:209-15.
33. Marova EI, Mel'nichenko GA, Molitvoslovova NN. Klinicheskaya effektivnost' analoguea somatostatina dlitel'nogo deystviya Oktreetida-depo u bol'nykh akromegaliey. *Problems of endocrinology*. 2011; 1:46-59. (In Russ).
34. Marova EI, Mel'nichenko GA, Molitvoslovova NN. Klinicheskaya effektivnost' analoguea somatostatina dlitel'nogo deystviya Oktreetida-depo u bol'nykh akromegaliey. *Vestnik RAMN*. 2012; 8:7-13. (In Russ).
35. Marova EI, Avakyan MR, Podlyashchuk EL. Rezul'taty distantsionnoy gamma-terapii u bol'nykh s akromegaliey. *Problems of endocrinology*. 1991; 37(1):22-5. (In Russ).
36. Ilicheva VN, Ushakov BN. Effects of ionizing radiation on the energy exchange in different cerebral cortex. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2013; 21(1):30-6. (In Russ). doi: 10.17816/PAVLOVJ2013130-36.
37. Titova L.Ju., Aristarhov V.G., Aristarhov R.V., Puzin D.A. Laser therapy in the treatment of infertility and menstrual function against the background of autoimmune thyroiditis. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2017;5(2):291-7. (In Russ). doi:10.23888/HMJ20172291-297.

---

**Дополнительная информация**  
**[Additional Info]**

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить, в связи с публикацией данной статьи. [**Conflict of interests.** The authors declare no actual and potential conflict of interests which should be stated in connection with publication of the article.]

---

**Информация об авторах**  
**[Authors Info]**

**Жулидова А.Ю.** – очный аспирант кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань, Российская Федерация. [**Zhulidova AU.** – PhD Student of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.]  
SPIN 2012-8600,  
ORCID ID 0000-0003-1381-1884,  
Researcher ID C-8079-2018.  
E-mail: anya.zhulidova@yandex.ru

**Дубинина И.И.** – д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань, Российская Федерация. [**Dubinina И.** – MD, Grand PhD, Professor of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.]  
ORCID ID 0000-0001-6726-1756,  
Researcher ID B-1773-2017.

---

**Цитировать:** Жулидова А.Ю., Дубинина И.И. Акромегалия и коморбидные состояния. Новые возможности диагностики и лечения (обзор литературы) // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2018. Т. 26, №1. С. 117-132. doi: 10.23888/PAVLOVJ2018261117-132.

**To cite this article:** Zhulidova AU, Dubinina II. Acromegaly and comorbid conditions. New possibilities of diagnosis and treatment (literature review). *I.P. Pavlov Medical Biological Herald*. 2018;26(1):117-32. doi: 10.23888/PAVLOVJ 2018261117-132.

**Принята в печать/Accepted:** 31.03.2018