



УДК 616.432:616-006:616.71-007.152:616-007.61:612.433.664

М.Р. МИКИТЮК^{1,2}, О.О. ХИЖНЯК¹, Ю.И. КАРАЧЕНЦЕВ^{1,2}

¹Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины, 61002, Украина, г. Харьков, ул. Артема, д. 10

²Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, Украина, г. Харьков, ул. Корчагинцев, д. 58

Возрастно-половые особенности манифестации и клинического течения акромегалии

Микитюк Мирослава Ростиславовна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения возрастной эндокринологии, доцент кафедры эндокринологии и детской эндокринологии ХМАПО, тел. +38057-315-20-25, e-mail: myroslavamk@mail.ru^{1,2}

Хижняк Оксана Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая клиническим отделом, тел. (096) 579-82-50, e-mail: zenrost@mail.ru¹

Караченцев Юрий Иванович — доктор медицинских наук, профессор, директор Института проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского, тел. (057) 315-11-88, e-mail: nauka@ipep.com.ua^{1,2}

Представлены результаты анализа возрастно-половых особенностей манифестации и клинического течения акромегалии у 123 больных. Проведен анализ возможных причин поздней диагностики акромегалии у 86% больных. Обоснована необходимость учета возрастно-половых особенностей манифестации и клинического течения акромегалии для разработки индивидуальной стратегии диагностики и лечения.

Ключевые слова: акромегалия, аденома гипофиза, соматотропинома, соматомаммотропинома, гормон роста.

M.R. MIKITIYUK^{1,2}, O.O. KHIZHNYAK¹, Yu.I. KARACHENTSEV^{1,2}

¹V.Ya. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of NAMS of Ukraine, 10 Artema St., Kharkiv, Ukraine 61002

²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, 58 Korchagintsev St., Kharkiv, Ukraine 61176

Age and sex characteristics of manifestation and clinical course of acromegaly

Mikityuk M.R. — Cand. Med. Sc., leading researcher of the Department of Age Endocrinology, Assistant Professor of the Department of Endocrinology and Pediatric Endocrinology of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, tel. + 38057-315-20-25, e-mail: myroslavamk@mail.ru^{1,2}

Khizhnyak O.O. — D. Med. Sc., Professor, Head of Clinical Department, tel. (096) 579-82-50, e-mail: zenrost@mail.ru¹

Karachentsev Yu.I. — D. Med. Sc., Professor, Head of V.Ya. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems, tel. (057) 315-11-88, e-mail: nauka@ipep.com.ua^{1,2}

The article gives the results of the analysis of age and sex characteristics of manifestation and clinical course of acromegaly in 123 patients. The analysis of possible reasons for late diagnosis of acromegaly in 86% of patients was performed. The necessity of age and sex characteristics of manifestation and clinical course of acromegaly for developing an individual strategy for diagnosis and treatment is proved.

Key words: acromegaly, pituitary adenoma, somatotropinoma, mammosomatotropinoma, growth hormone.

Доля СТГ (соматотропный гормон гипофиза)-секретирующих аденом в структуре гормонально-активных аденом гипофиза составляет 20-25% [1]. В 90% случаев соматотропинома (СТ) и соматомаммотропинома (СМТ) являются причиной развития акромегалии. Патологическая активация оси СТГ-инсулиноподобный ростовой фактор-1

(ИРФ-1) у больных акромегалией приводит к генерализованному повышению пролиферативной и секреторной клеточной активности [2]. Возникающие в результате этого морфофункциональные изменения приводят к развитию структурных деформаций, системных нарушений и неопластических процессов у больных акромегалией [3].

Как свидетельствуют результаты эпидемиологических исследований, акромегалию чаще диагностируют в возрастной группе 40-50 лет [4]. В настоящее время не установлено четкой связи между заболеваемостью акромегалией и полом больного.

Несмотря на все большую доступность современных методов диагностики, сохраняет свою актуальность проблема своевременности диагностики акромегалии, от которой напрямую зависит дальнейший прогноз заболевания. Анализ доступных источников литературы по данному вопросу показал, что в настоящее время все внимание исследователей сосредоточено на разработке новых методов диагностики и лечения акромегалии и не уделяется должного внимания изучению возрастнo-половых особенностей манифестации и клинического течения этого заболевания. В то же время акромегалия относится к той патологии, которую, при определенной информированности врача-эндокринолога и специалистов смежных специальностей об особенностях ее клинической симптоматики, можно диагностировать без привлечения специфических и дорогостоящих методов, что имеет большое значение для практического здравоохранения.

Цель исследования — изучить возрастнo-половые особенности манифестации и клинического течения акромегалии.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 80 историй болезней пациентов с акромегалией (35 мужчин и 45 женщин), а также обследованы 43 пациента с акромегалией *de novo* (13 мужчин и 30 женщин). С учетом гормональной активности аденомы гипофиза больные были разделены на две группы: с СТ (n=88) и СМТ (n=35). Для анализа возрастных особенностей манифестации и клинического течения акромегалии были выделены следующие возрастные группы больных: 18-39 лет (группа 1), 40-59 лет (группа 2) и 60 и более лет (группа 3).

Верификацию акромегалии *de novo* и оценку клинико-гормонального контроля ранее диагностированного заболевания осуществляли с учетом положений Международного консенсуса 2009 года [5]. Критериями адекватного клинико-гормонального контроля были отсутствие клинических признаков прогрессирования акромегалии, базальный уровень СТГ <2,7 нг/мл и концентрация ИРФ-1 в крови в пределах референтных значений для пола и возраста больного. Гиперпролактинемия диагностировали по результатам трехкратного исследования уровня пролактина (ПРЛ) в крови [6].

Забор венозной крови для гормонального исследования проводили натощак не менее чем после 8-часового голодания. Определение уровня СТГ, ПРЛ и концентрации ИРФ-1 в крови осуществляли иммуноферментным методом на автоматическом анализаторе Stat Fax 2100 с помощью коммерческих наборов реактивов фирмы ELISA (DRG Diagnostics, USA). Концентрация ИРФ-1 в крови представлена в виде % от верхней границы референтной нормы для пола и возраста больного (ИРФ-1_{UNL}, %).

Наличие аденомы гипофиза верифицировали при магнитно-резонансной томографии (МРТ), которую проводили на томографе Siemens Ma-

Таблица 1.
Распределение больных акромегалией по возрастным группам с учетом п

Возрастная группа	Мужчины		Женщины		Всего	
	n	%	n	%	n	%
≤20 лет	2	1,6	-	-	2	1,6
≤30 лет	5	4,1	4	3,3	9	7,3
31-40 лет	10	8,1	13	10,6	23	18,7
41-50 лет	10	8,1	16	13,0	26	21,1
51-60 лет	17	13,8	28	22,8	45	36,6
61-70 лет	2	1,6	12	9,8	14	11,4
>70 лет	2	1,6	2	1,6	4	3,2
Всего	48	38,9	75	61,1	123	100

gnetom Impact с напряжением магнитного поля 1 Тл. Микроаденому гипофиза регистрировали при диаметре образования ≤ 10 мм, макроаденому — от 11 до 30 мм и гигантскую аденому — более 30 мм. Объем (V) гипофиза рассчитывали по формуле Di-Chiro – Nelson [7].

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью лицензионного комплекса программ Statgraphics Plus for Windows 3.0 (Manugistic Inc. USA). Тип распределения переменных определяли с помощью теста Шапиро-Уилка. Для сравнения нескольких групп с ненормальным распределением переменных использовали критерий Крускала – Уоллиса (H). Для статистической оценки различий между эмпирическими и теоретическими частотами вариационного ряда использовали критерий «хи-квадрат» (χ^2). Связь между зависимыми и независимыми переменными изучали с помощью регрессионного анализа. Определяли показатели вероятности различий (P). Проверку нулевых гипотез проводили с использованием критериев H и χ^2 при уровне значимости $P \leq 0,05$. Полученные результаты представлены в виде \bar{X} — среднее арифметическое, s — стандартное отклонение, Me — медиана, Min — минимальное значение, Max — максимальное значение, r — коэффициент корреляции, R² — коэффициент детерминации. Проведение исследования одобрено Комиссией по вопросам этики ГУ «ИПЭП НАМН».

Результаты и их обсуждение

Анализ полового состава выборки выявил доминирование женщин, соотношение мужчины/женщины составило 1:1,6. Доминирование женщин было отмечено также в группах больных с СТ и СМТ (соотношение мужчины/женщины в них составило 1:1,4 и 1:2,2 соответственно). Возраст мужчин на момент проведения обследования был от 18 до 71 года (Me 48), средний (45,65±13,03) лет; возраст женщин — от 28 до 75 лет (Me 52), средний (49,88±11,41) лет. Выявлено, что в группе СМТ женщины были значимо моложе, чем в группе СТ (51,59±10,53) и (46,25±11,71) лет соответственно (P=0,05). Общая длительность заболевания (ДЗ), которую определяли как временной интервал между появлением первых клинических симптомов акромегалии до момента проведения обследования, у мужчин составила (152,97±17,46) мес. (Me 119), у женщин — (139,62±12,18) мес. (Me 120).

Анализ особенностей распределения больных по возрастным группам показал, что возраст 76,5% обследованных был от 31 до 60 лет (табл.

Таблица 2.

Гормональные показатели у больных акромегалией в зависимости от состояния клинко-гормонального контроля

Показатель	Статистический показатель	Контроль			N	P
		Адекватный	Неадекватный	Плохой		
СТГ, нг/мл	\bar{X} Me s Min-Max	1,70 1,27 0,91 0,70-2,73	64,21 21,30 158,82 1,20-837,00	25,38 18,75 23,96 3,40-144,88	14,14	0,0008
ИРФ-1, нг/мл	\bar{X} Me s Min-Max	194,60 143,00 161,10 101,00-480,00	195,66 159,00 90,11 108,00-531,00	757,13 762,65 336,19 250,00-1780,00	57,64	0,0001
ИРФ _{UNL} , %	\bar{X} Me s Min-Max	81,76 53,60 67,70 40,10-201,70	77,35 66,70 34,08 42,70-223,10	292,50 291,95 132,27 106,20-670,70	58,82	0,0001

На следующем этапе исследования проводили анализ возрастных особенностей манифестации и клинического течения, результаты которого представлены в табл. 3.

1). Самой многочисленной оказалась возрастная группа 51-60 лет (36,6%), в которую вошли 13,8% мужчин и 22,8% женщин. Доля женщин репродуктивного возраста была значимо большей, чем мужчин (34 и 13,7% соответственно) ($\chi^2=11,21$; $P=0,0015$).

Обращает внимание прогрессирующее снижение в выборке количества мужчин старше 61 года и женщин старше 70 лет (табл. 1). Такие особенности можно объяснить развитием к этому возрасту осложнений акромегалии, которые являются причиной преждевременной летальности, а также более низкой популяционной выживаемостью и агрессивным течением акромегалии у мужчин [8].

Пик манифестации акромегалии в общей выборке приходился на наиболее трудоспособный возраст (41,30±12,01) лет, у мужчин — (39,00±13,18) и у женщин — (42,76±11,04) лет. Полученные результаты сопоставимы с данным Российского регистра больных акромегалией, согласно которым пик манифестации заболевания приходится на возраст 31-50 лет (54,3% пациентов) [9]. По данным Испанского регистра акромегалии Me возраста на момент манифестации заболевания составляет у мужчин 42 и у женщин 46 лет [10]. Как известно, именно в возрастном периоде 40-50 лет в организме начинают преобладать инволюционные изменения в эндокринной системе, которые могут вызывать развитие полиорганных дистрофических и неопластических процессов.

Анализ структуры жалоб на момент манифестации заболевания показал, что кроме специфических для акромегалии жалоб на увеличение размеров кистей и стоп (60,2%) и изменения черт лица (42,3%), у больных также присутствовали и жалобы общего характера, такие как усталость (45,5%), слабость (43,9%), головная боль (43,9%) и потливость (42,3%). Это способствовало «смазыванию» клинической картины акромегалии и было одной из причин позд-

ней диагностики. Изменения внешности, которые являются специфическими морфологическими маркерами акромегалии, более 50% пациентов расценивались как возрастные и не вызывали беспокойства. Выявлены некоторые половые особенности манифестации акромегалии, а именно большая выраженность у женщин жалоб общего характера (усталость, слабость, головная боль, головокружение и потливость), а также жалоб, связанных с хроническими осложнениями акромегалии (артралгии, кардиалгии, ухудшение зрения и сухости во рту) (рис. 1). Анализ особенностей структуры жалоб больных в группах с учетом гормональной активности аденомы гипофиза не выявил значимых различий между ними. Как и в общей выборке частота специфических жалоб и жалоб общего характера в группах больных с СТ и СМТ была выше у женщин.

Рисунок 1. Структура жалоб больных акромегалией на момент манифестации заболевания с учетом пола

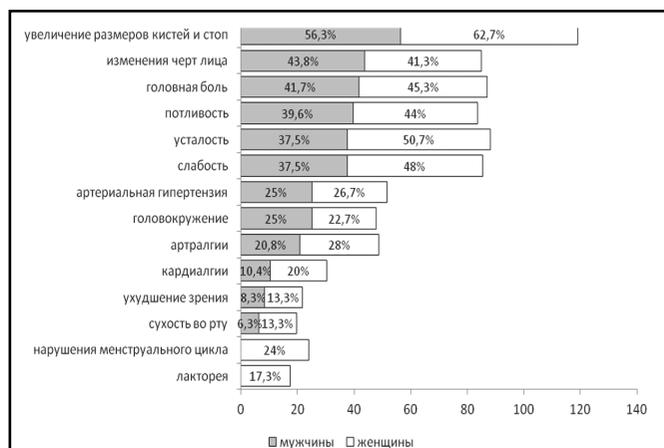


Таблица 3.
Характеристика больных акромегалией в возрастных группах

Показатель	Статистический показатель	Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=71)	Группа 3 (n=20)	H	P
Возраст, годы	\bar{X} Me s Min-Max	32,0 33,0 5,31 18,0-39,0	50,8 52,0 5,65 40,0-59,0	65,2 63,5 4,5 60,0-75,0	95,9	0,0001
Возраст при манифестации, годы	\bar{X} Me s Min-Max	29,1 30,0 7,3 12,0-39,0	43,1 41,5 9,1 23,0-59,0	54,0 53,5 10,1 27,0-71,0	55,9	0,0001
ДП, мес.	\bar{X} Me s Min-Max	40,59 36,0 32,8 1,0-117,0	76,44 54,0 75,09 1,0-360,0	70,58 48,0 62,14 1,0-232,0	5,07	0,08
ДЗ, мес.	\bar{X} Me s Min-Max	75,70 60,0 52,92 11,0-228,0	163,02 132,0 102,67 22,0-420,0	186,26 168,0 117,15 36,0-456,0	19,7	0,0005
СТГ, нг/мл	\bar{X} Me s Min-Max	68,4 31,9 155,2 5,6-837,0	23,04 14,0 22,3 2,73-95,8	20,39 9,3 17,3 3,9-50,0	10,2	0,006
ИРФ-1, нг/мл	\bar{X} Me s Min-Max	696,5 791,5 356,8 159,0-1271,0	581,1 520,5 402,4 101,0-1780,0	363,0 255,0 285,9 101,0-1165,0	8,4	0,02
ИРФ-1 _{UNL} , %	\bar{X} Me s Min-Max	244,3 288,2 86,9 106,2-383,0	323,7 309,4 139,76 108,8-670,7	232,7 189,6 140,8 117,9-549,5	6,5	0,04

У двух больных (1,6%) акромегалия была диагностирована в структуре редких генетических синдромов, частота которых, по данным зарубежных регистров, составляет 0,08-0,96% [11-13]. У одного больного 40 лет акромегалия была диагностирована в структуре синдрома МакКьюна – Олбрайта – Брайтцева, верифицированного при гистологическом исследовании биопсийного материала по диффузным изменениям трубчатых и плоских костей, характерных для полиоссальной фиброзной дисплазии. У другой больной 29 лет – в структуре синдрома множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (синдрома Вермера), компонентами которого были аутоиммунный тиреоидит с гипотиреозом, первичный гиперпаратиреоз, СМТ и карциноид левого главного бронха.

Продолжительность ДП в общей выборке составила от 1 до 360 мес., в среднем (61,33±6,36) мес. и свидетельствовала о поздней диагностике акромегалии. Сравнительный анализ длительности ДП у мужчин и женщин в общей выборке, а также в группах больных с СТ и СМТ не выявил

значимых межгрупповых различий. Выявленные колебания продолжительности ДП в общей выборке, по-видимому, обусловлены особенностями клинического течения заболевания у каждого конкретного больного, а также информированностью специалистов относительно клинических проявлений и методах диагностики данной патологии в отдельно взятых лечебных учреждениях. Выявлена ассоциация длительности ДП и возрастом больного ($r=0,26$; $P=0,005$). Так, в возрастной группе больных ≥ 50 лет акромегалию диагностировали значимо позже, чем в возрастной группе моложе 30 лет (ДП 12,3 и 6,0 лет соответственно).

На момент обследования в общей выборке в структуре жалоб больных доминировали жалобы, связанные с хроническими осложнениями акромегалии, такими как сахарный диабет, артериальная гипертензия, кардиомиопатия и артропатия. На артралгии предьявляло жалобы 65,9% пациентов, кардиалгии – 48,8%, сухость во рту – 42,3%, высокое артериальное давление

ние — 51,2% и одышку — 50,4%. Увеличение по сравнению с манифестацией заболевания частоты таких жалоб, как изменения черт лица (42,3 vs 75,6%), увеличение размеров кистей и стоп (60,2 vs 74,8%), головная боль (43,9 vs 70,7%) и нарушения зрения (11,4 vs 52,8%) указывало на дальнейшее прогрессирование акромегалии.

Анализ состояния клинико-гормонального контроля акромегалии у больных в общей выборке показал, что у 3,1% он был адекватным (ремиссия), у 27,6% — неадекватный (неполная ремиссия) и у 69,3% — плохой (активная форма) (табл. 2).

На следующем этапе исследования проводили анализ возрастных особенностей манифестации и клинического течения, результаты которого представлены в табл. 3.

Анализ соотношения больных с СТ и СМТ в возрастных группах не выявил межгрупповых различий (2,2:1, 2,5:1 и 3:1 соответственно). Доля больных с активной формой акромегалии в группе 1 составила 90,6%, в группе 2 — 67,6% и в группе 3 — 50%. Обращало на себя внимание прогрессирующее снижение представленности мужчин в группах 2 и 3, на что указывало соотношение мужчины/женщины (1:1, 1:1,7 и 1:2,3 соответственно).

На группы 1 и 2 приходилось 78,3% всех случаев акромегалии *de novo* (37,5 и 40,8% соответственно). Данные таблицы 3 позволяют заключить, что течение акромегалии в возрастной группе 3 можно охарактеризовать как доброкачественное, на что указывали значимо больше по сравнению с группой 1 ДЗ и меньший уровень СТГ и концентрации ИРФ-1 в крови. И наоборот, значимо меньшая по отношению к группе 3 ДЗ и выше уровень СТГ и концентрация ИРФ-1 в крови у больных группы 1 указывали на «злокачественное» (агрессивное) течение акромегалии. У 84,4% больных группы 1 при постановке диагноза выявляли макроаденому гипофиза, а доля больных с активной формой заболевания, несмотря на проведенные лечебные мероприятия, составила 90,6%.

В общей выборке соотношение микро-/макроаденома составило 1:31,7. Не выявлено ассоциации V гипофиза и длительностью ДП, кото-

рый составил у больных с микро- (39,67±14,33), с макро- (68,32±7,25) и гигантской аденомой (52,57±17,15) мес. соответственно ($P=0,66$). Больные с гигантскими аденомами были значимо моложе, чем с микро- и макроаденомами ((32,66±4,33), (46,33±7,84) и (49,06±1,17) лет соответственно) ($P=0,0008$). В общей выборке V гипофиза ассоциировался, как с возрастом больного на момент манифестации заболевания ($r=-0,41$; $P=0,006$), так и с уровнем СТГ в крови ($r=0,37$; $P=0,046$). Выявлено, что у больных с СМТ V гипофиза был значимо большим чем у больных с СТ (Me 5,21 и 2,42 см³, соответственно) ($H=9,76$; $P=0,002$) и ассоциировался с уровнем СТГ ($r=0,53$; $P=0,03$), но не с уровнем ПРЛ в крови.

Таким образом, проведенный анализ особенностей манифестации и клинического течения акромегалии в исследуемой выборке показал, что акромегалия наиболее часто встречается в возрастной группе 31-60 лет (76,5% случаев), а пик манифестации заболевания приходится на наиболее трудоспособный возраст ((41,30±12,01) лет). Основными причинами поздней диагностики акромегалии у 86% больных были индивидуальные особенности клинического течения у каждого конкретного больного и выраженность жалоб общего характера независимо от гормональной активности аденомы гипофиза. Клиническое течение акромегалии в возрастной группе 60 и более лет можно охарактеризовать как доброкачественное, на что указывают незначительное повышение уровня СТГ и концентрации ИРФ-1 в крови и значительная длительность заболевания (Me 168 мес.). В возрастной группе 18-39 лет особенностями клинического течения акромегалии были незначительная длительность заболевания (Me 60 мес.), высокие уровень СТГ и концентрация ИРФ-1 в крови и отсутствие у 90,6% больных ответа на проведенные лечебные мероприятия, что указывало на «злокачественное» (агрессивное) течение заболевания. Отсутствие адекватного клинико-гормонального контроля у 96,9% больных в исследуемой выборке обосновывает необходимость разработки индивидуальных лечебных стратегий с учетом возрастного-половых особенностей клинического течения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Outcome of transphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience [Text] / S. Ahmed, M. Elsheikh, R.C.L. Page, C.B. Adams [et al.] / *Clinical. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 50, № 5. — P. 561-567.
2. Cazabat L. Germline inactivating mutations of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in a large cohort of sporadic acromegaly: mutations are found in a subset of young patients with macroadenomas [Text] / L. Cazabat, R. Libe, K. Perlemoine [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 157, № 1. — P. 1-8.
3. Ben-Shlomo A., Melmed S. Acromegaly [Text] / Ben-Shlomo A., Melmed S. // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* — 2008. — Vol. 37, № 1. — P. 101-122.
4. Holdaway I.M., Rajasoorya C. / *Epidemiology of acromegaly [Text] // Pituitary* — 1999. — Vol. 2, № 1. — P. 29-41.
5. Giustina A. Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement [Text] / A. Giustina, A. Barkan, F. Casanueva et al. / *Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2000. — Vol. 85, № 2. — P. 526-529.
6. Melmed S. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline [Text] / S. Melmed, F. F. Casanueva, A. R. Hoffman [et al.] / *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 96, № 2. — P. 273-288.
7. Di Chiro G., Nelson K.B. The volume of the cella turcica // *Am. J. Radiol.* — 1962. — Vol. 87. — P. 989-1008.
8. Пронин В.С. Особенности клинического течения акромегалии и лечебной тактики в зависимости от возраста пациентов при начале

заболевания [Текст] / В.С. Пронин, С.Э. Агаджанян, Е.П. Гитель [и др.] / *Пробл. эндокринологии.* — 2006. — Т. 52, № 3. — С. 33-40.

9. Молитвослова Н.Н. Акромегалия: особенности клинической картины, осложнений, эффективность различных методов лечения [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01/ Молитвослова Наталья Николаевна; ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России. — М., 2011. — 48 с.

10. AcroBel — the Belgian registry on acromegaly: A survey of the „real-life“ outcome in 418 acromegalic subjects [Text] / M. Bex, R. Abs, G. T`Sjoen, J. Mockel, B. Velkeniers, K. Muermans, D. Malter / *Eur. J. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 157, № 4. — P. 399-409.

11. A case of McCune-Albright syndrome associated with Gs alpha mutation in the bone tissue [Text] / H. Sargin, H. Gozu, R. Bircan [et al.] / *Endocr. J.* — 2006. — Vol. 53, № 1. — P. 35-44.

12. A kindred of familial acromegaly without evidence for linkage to MEN-I locus [Text] / Y. Tamura, S. Ishibashi, T. Gotoda et al. / *Endocr. J.* — 2002. — Vol. 49, № 4. — P. 425-431.

13. Mestron A. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA) [Text] / A. Mestron, S. Webb, R. Astorga [et al.] / *Europ. J. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 151, № 4. — P. 439-446.

14. Nabarro J.D. Acromegaly [Text] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 1987. — Vol. 26, № 4. — P. 481-512.