

В.С. Пронин¹,
Г.А. Мельниченко^{1,2},
Е.М. Гитель¹,
Н.Н. Молитвослова²,
И.А. Иловайская²

¹ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова,
²ГУ Эндокринологический
научный центр РАМН, Москва

АКРОМЕГАЛИЯ: КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА И ВОЗРАСТА

Контакты: Вячеслав Сергеевич Пронин vspronin@yandex.ru

Цель. Выявить возрастные и половые особенности течения акромегалии.

Материалы и методы. Обследовано 163 больных с акромегалией. В зависимости от возраста дебюта заболевания все пациенты были разделены на 3 группы: с дебютом заболевания до 35 лет, от 36 до 50 лет и в возрасте старше 50 лет.

Результаты. Клинические различия между группами проявлялись в интенсивности секреторной активности, скорости развития опухолевого процесса, а также в характере и выраженности локальных и системных осложнений. Течение акромегалии у мужчин молодого возраста отличается более ранним началом и агрессивным характером развития, проявляющимся более интенсивной гормональной и пролиферативной активностью опухолевого процесса, а также быстрым развитием органных и системных нарушений, снижающих качество и продолжительность жизни.

Ключевые слова: акромегалия, возраст дебюта, половые различия

ACROMEGALY: CLINICAL COURSE IN RELATION TO GENDER AND AGE

V.S. Pronin¹, G.A. Melnichenko^{1,2}, Ye.M. Gitel¹, N.N. Molitvoslovova², I.A. Ilovayskaya²

¹ I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

² Endocrinology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Objective: to establish the age- and gender-related features of the course of acromegaly.

Materials and methods. 163 patients with acromegaly were examined. According to the age at the onset of the disease, all the patients were divided into 3 groups: 1) those aged under 35 years at the onset of the disease; 2) those aged 36 to 50 years; and 3) those aged over 50 years.

Results. Intergroup clinical differences were seen in the intensity of secretory activity, the rate of a tumorous process, and the pattern and severity of local and systemic complications. In young males, acromegaly is characterized by an early onset and aggressive development showing itself as a more intensive hormonal and proliferative activity of the tumorous process and as a rapid progression of organ and system dysfunctions that reduce the quality of life and its span.

Key words: acromegaly, age at the onset of disease, sexual differences

Введение

Акромегалия — нейроэндокринная патология, проявляющаяся диспропорциональным периастиальным ростом костей скелета, увеличением размеров внутренних органов и нарушением обмена веществ. Описанные изменения обусловлены продолжительной гиперпродукцией гормона роста (ГР), вызванной, как правило, формированием моноклональной опухоли гипофиза (соматотропиномы) с автономной гормональной секрецией. Клиническое течение акромегалии характеризуется ускоренным и генерализованным характером формирования системных и органных нарушений, существенно снижающих качество жизни пациентов и приводящих к ранней инвалидизации и преждевременной смерти. Прежде все-

го это связано с частым выявлением у пациентов сочетанных кардиоваскулярных, респираторных, костно-суставных, обменных и злокачественных заболеваний. В результате замедленного, подчас безболевого характера течения своевременная диагностика акромегалии, как правило, запаздывает на 5—10 лет и более, поэтому при постановке диагноза у больного нередко уже присутствуют множественные и необратимые осложнения, негативно влияющие на выживаемость [1—4].

Серьезные проблемы для больного связаны также с опухолевой экспансией. Агрессивно распространяющаяся опухолевая масса вызывает компрессию зрительного тракта, парез черепных нервов, головную боль, гидроцефалию, а также гипофизарную недостаточность. Известными

предикторами летального исхода являются высокий уровень гормона роста в крови, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность и сахарный диабет. Еще совсем недавно смертность при активной акромегалии в 4—10 раз превышала таковую в общей популяции [5, 6].

С появлением новых диагностических и лечебных технологий, предоставляющих возможность раннего выявления и эффективного лечения акромегалии, прогноз заболевания стал существенно улучшаться. В немалой степени этому способствовали современные международные соглашения, регламентирующие оптимальные алгоритмы диагностического поиска и лечебных пособий, а также образованные за последнее десятилетие во многих странах национальные регистры больных акромегалией, позволяющие обеспечивать пациентам доступную, оперативную и квалифицированную медицинскую помощь [7—9].

Однако, как показывает клинический опыт, трудности в лечении акромегалии все еще велики, и поэтому даже при оптимальном использовании новых медицинских технологий специалистам не всегда удается достичь клинко-биохимической ремиссии заболевания и добиться увеличения продолжительности жизни. В настоящее время большое внимание уделяется выявлению факторов, определяющих агрессивный, рецидивирующий и устойчивый к проводимому лечению характер заболевания. Среди них выделяют: молодой возраст пациентов при диагностике заболевания, увеличенную продолжительность активной стадии, большие размеры опухоли гипофиза, особенности ее гистологического строения, а также высокий уровень гормональной активности [5]. Принимая во внимание, что интенсивность секреторной и пролиферативной активности клеток организма имеет определенные возрастные и половые особенности, авторы поставили цель — изучить возможное влияние данных факторов на клиническое течение активной акромегалии.

Материалы и методы

Обследовано 163 больных акромегалией (35 мужчин и 128 женщин), включенных в Московский регистр, в возрасте от 18 до 80 лет (средний возраст $55,3 \pm 11,8$ года), как прошедших лечение, так и с впервые поставленным диагнозом. Оценивали возраст дебюта заболевания и постановки диагноза, длительность латентного (додиагностического) периода (ЛП), продолжительность активной стадии (ПАС) акромегалии. Всем больным проводилось комплексное клинко-инструментальное обследование, включавшее магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с контрастным усилением, ЭКГ, эхокардиографию, УЗИ щитовидной железы, органов брюшной

полости и малого таза, маммографию, колоноскопию, осмотр глазного дна и оценку полей зрения.

Диагноз активной стадии акромегалии основывался на выявлении клинической картины заболевания, гормональных признаках (увеличение в крови уровня ГР выше 2,5 нг/мл, инсулиноподобного фактора роста-I — ИФР-I — выше возрастной нормы и отсутствие подавления ГР на фоне приема 75 г глюкозы ниже 1 нг/мл), выраженности органных и системных нарушений.

Уровень ГР и ИФР-I в сыворотке крови определяли в отделении гормональных исследований ММА им. И.М. Сеченова с помощью хемилюминесцентного иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе Immulate 2000 (DPC, США).

Результаты исследования обработаны с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде средних арифметических значений и среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$). При сравнении двух связанных и несвязанных групп использовали критерии Вилкоксона и Манна—Уитни. Качественные показатели сравнивали с помощью критерия χ^2 . Анализ зависимости проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В обследованной группе больных средний возраст дебюта заболевания составил $41,1 \pm 10,0$ года, возраст постановки диагноза — $47,1 \pm 11,8$ года. Средняя продолжительность ЛП, измеряемого от возраста наиболее вероятного дебюта заболевания до момента его диагностики, составила $5,9 \pm 4,1$ года, ПАС заболевания — $13,0 \pm 7,8$ года. Средний уровень ГР в сыворотке крови у больных на момент диагноза составлял $44,2 \pm 43,2$ нг/мл, ИФР-I — $673,4 \pm 232,2$ нг/мл. У 70 больных при МРТ были выявлены микроаденомы гипофиза, у 93 пациентов — макроаденомы и гигантские аденомы гипофиза.

При проведении корреляционного анализа выявлена умеренная положительная корреляция между уровнем ГР и содержанием ИФР-I ($R=0,51$, $p<0,001$), а также между уровнем ГР и объемом аденомы гипофиза ($R=0,60$, $p<0,001$), что позволяет косвенно судить о размерах опухоли гипофиза, исходя из данных гормонального анализа. Установлена отрицательная корреляция между концентрацией ГР при дебюте заболевания и продолжительностью ЛП ($R=-0,21$, $p=0,007$). Это подтверждает известное положение: чем выше степень гормональной активности опухоли (и чем более выражены клинические проявления заболевания), тем скорее пациенты обращаются за врачебной помощью. При этом прослеживаются возрастные особенности клинического течения акромегалии, которые проявляются отрицатель-

ной корреляцией между исходным содержанием ГР (и ИФР-I) в крови и возрастом пациентов при дебюте заболевания ($R=-0,59$, $R=-0,32$ соответственно, $p<0,001$). Чем моложе пациент, тем выше гормональная активность опухоли. И наоборот, чем старше возраст пациента при дебюте заболевания, тем ниже интенсивность секреторной деятельности и тем больше величина ЛП ($R=0,3$, $p<0,001$).

Выявлена положительная корреляция между ПАС заболевания и выраженностью осложнений акромегалии: артериальной гипертензии ($R=0,24$, $p=0,002$), остеоартропатии ($R=0,21$, $p=0,0073$), кардиопатии ($R=0,36$, $p=0,0132$), неоплазии ($R=0,17$, $p=0,008$; табл. 1; рис. 1 и 2). В разряд неоплазии были включены выявленные у больных доброкачественные и злокачественные пролиферативные процессы: узловой (многоузловой) зоб, миомы матки, рак молочной железы, полипы кишечника, аденомы надпочечника, аденомы предстательной железы, опухоли гипофиза. Отмечено, что параллельно с увеличением ПАС возрастает

полиорганность поражения, которая регистрировалась по числу выявленных случаев неоплазии, приходящихся на одного больного. Так, при ПАС менее 5, от 5 до 10 и более 10 лет этот показатель составлял $2,2\pm 1,0$, $2,5\pm 1,0$ и $2,8\pm 1,1$ случая, соответственно ($p_{1-3}=0,004$, $p_{2-3}=0,034$). Показательно, что у больных с макроаденомами гипофиза выявляется более значимая корреляция ПАС с объемом опухоли гипофиза ($R=0,43$, $p=0,004$), а также с множественностью случаев неоплазий ($R=0,43$, $p=0,012$).

У 50,7% больных выявлены различной степени выраженности респираторные нарушения, проявляющиеся хронической гиповентиляцией и развитием обструктивного апноэ во сне. Возникающая в результате этих процессов хроническая гипоксия является дополнительным фактором, способствующим поддержанию артериальной гипертензии и прогрессированию кардиопатии. У 64,5% пациентов обнаружен диффузный или узловой зоб. Акромегалоидная артропатия, проявляющаяся деформациями суставов, снижением их

Таблица 1. Влияние продолжительности активной стадии акромегалии на развитие осложнений

| Показатель | Продолжительность активной стадии, годы | | | Достоверность различий |
|--|---|---------------------------------|------------------------------|---|
| | ≤ 5 (1) ($3,4\pm 1,6$) | от 5 до 10 (2) ($6,2\pm 2,3$) | > 10 (3) ($17,1\pm 6,2$) | |
| Среднее значение ПАС ($M\pm SD$) | | | | |
| Артериальная гипертензия, % больных | 40 | 74 | 90 | $p_{1-2}=0,003$ $p_{2-3}=0,002$ $p_{1-3}<0,001$ |
| АД сист., мм рт. ст. | 140 ± 33 | 151 ± 29 | 153 ± 24 | $p_{1-2}=0,043$ $p_{1-3}=0,009$ $p_{2-3}=0,3$ |
| АД диаст., мм рт. ст. | 83 ± 14 | 89 ± 17 | 91 ± 13 | $p_{1-2}=0,0447$ $p_{1-3}=0,0028$ |
| Кардиопатия, % больных | 47 | 47 | 90 | $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ |
| Гипертрофия левого желудочка, % больных | 54 | 68 | 80 | $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,049$ |
| Размер межжелудочковой перегородки, см | $1,08\pm 0,13$ | $1,17\pm 0,15$ | $1,29\pm 0,21$ | $p_{1-3}=0,003$ $p_{1-2}=0,053$ $p_{2-3}=0,012$ |
| Размер задней стенки левого желудочка, см | $1,0\pm 0,15$ | $1,08\pm 0,12$ | $1,18\pm 0,13$ | $p_{1-3}=0,0004$ $p_{2-3}=0,0018$ |
| Нарушение углеводного обмена, % больных | 34 | 58 | 67 | $p_{1-3}=0,032$ |
| Узловой зоб, % больных | 61 | 68 | 70 | $p_{1-3}=0,041$ |
| Неоплазии, число выявленных случаев на одного больного | $2,2\pm 1,0$ | $2,5\pm 1,0$ | $2,8\pm 1,1$ | $p_{1-2}=0,078$ $p_{1-3}=0,004$ $p_{2-3}=0,034$ |
| Артропатия, % больных | 70 | 81 | 90 | $p_{1-3}=0,002$ |
| Апноэ, % больных | 26 | 50 | 60 | $p_{1-2}=0,018$ $p_{1-3}<0,001$ |

подвижности и арталгиями, отмечена у 93% больных. У 30% обследованных выявлялось нарушение толерантности к глюкозе или манифестный сахарный диабет. Нарушения липидного обмена с высоким коэффициентом атерогенности сыворотки выявлены у 43% больных с активной акромегалией и были более выражены при сопутствующем нарушении углеводного обмена.

У женщин миома матки, фиброзно-кистозная мастопатия, рак молочных желез зарегистрированы в 46, 40 и 5% случаев соответственно. В 15% случаев были выявлены полипы толстого кишечника. Отмечена прямая корреляция между числом и степенью выраженности представленных осложнений, ПАС акромегалии и содержанием ГР и ИФР-I в крови. Полученные нами данные подтверждают работы, доказывающие, что ПАС обратно взаимосвязана с качеством и продолжительностью жизни больных, причем выраженность системных осложнений подчас бывает настолько велика, что даже достижение биохимической ремиссии не гарантирует ожидаемого повышения выживаемости [10–12].

Таким образом, наш анализ подтверждает, что ведущими факторами в патогенезе полиорганной недостаточности, негативно влияющими на выживаемость больных акромегалией, являются повышенный уровень содержания ГР и ИФР-I в крови, высокая интенсивность пролиферативной активности опухоли гипофиза, характер и особенности ее распространения и собственно ПАС заболевания.

Для выяснения вопроса о возрастных особенностях течения заболевания мы разделили всех пациентов на 3 группы: с дебютом заболевания в возрасте моложе 35 (1-я группа), от 36 до 50 лет (2-я группа) и старше 50 лет (3-я группа). В 1-ю группу вошли 45 больных (14 мужчин, 31 женщина), во вторую — 87 (17 мужчин и 70 женщин), в 3-ю — 31 (4 мужчины и 27 женщин; табл. 2).

Как следует из представленных результатов, с возрастом независимо от половой принадлежности отмечается прогрессирующе-

е снижение гормональной и пролиферативной активности опухолей гипофиза. Однако это снижение не играет решающей роли, поскольку содержание ИФР-I в крови остается на уровне, существенно превышающем возрастную норму, и, следовательно, патологические изменения в различных органах и тканях продолжают интенсивно развиваться независимо от возраста пациента.

При исследовании влияния возрастного фактора на течение заболевания было выявлено, что в 1-й группе, несмотря на сравнительно короткий ЛП ($4,9 \pm 3,6$ года), у 69% больных при постановке диагноза определялась макроаденома гипофиза с экстракеллярным распространением, сопровождающимся развитием зрительных и неврологиче-

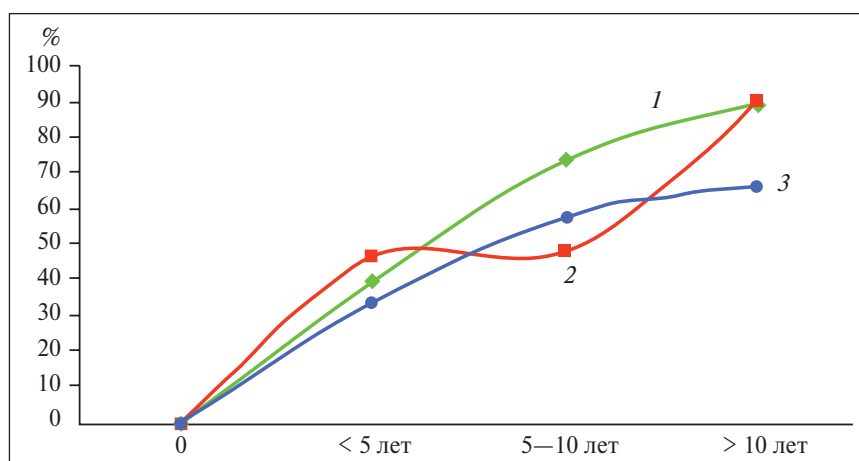


Рис. 1. Влияние ПАС на распространенность артериальной гипертензии (1), кардиопатии (2) и нарушений углеводного обмена (3) среди больных акромегалией

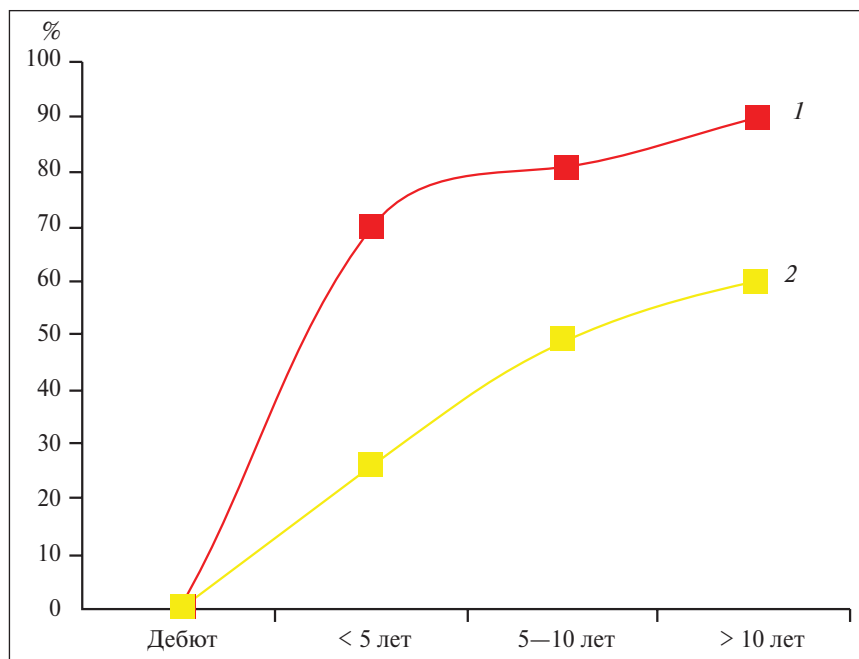
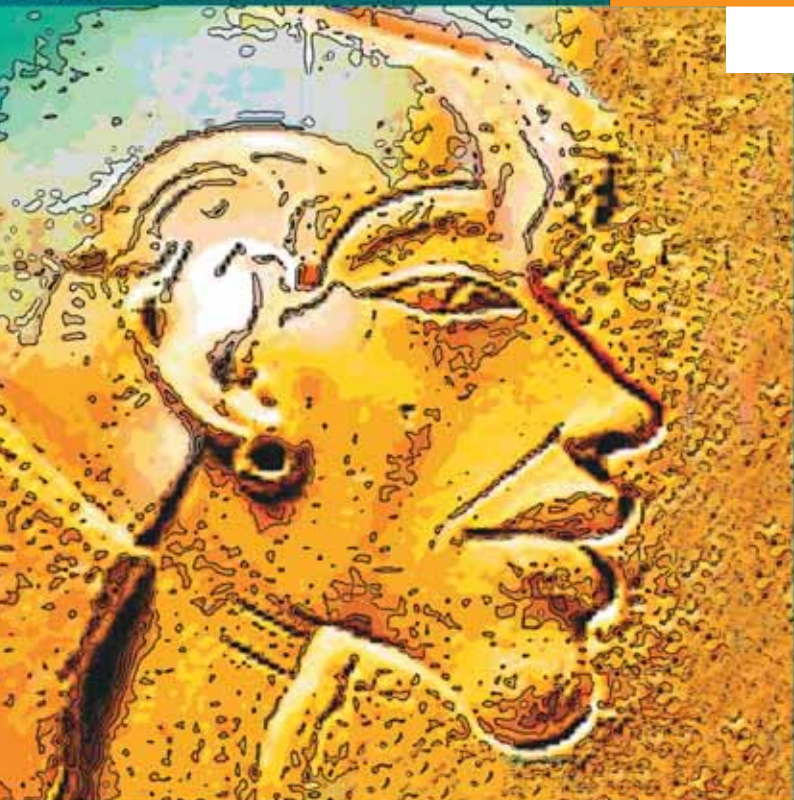


Рис. 2. Влияние ПАС на распространенность артропатии (1) и обструктивного апноэ (2) у больных акромегалией

Сандостатин ЛАР



**международно
признанный
стандарт терапии
акромегалии**

- **Доказанная
эффективность
и безопасность:**
 - ◆ эффективно снижает
уровни как ГР, так и ИФР-1
 - ◆ стабильная, длительная
нормализация ГР
у 70% пациентов
- **Доказанное
уменьшение
размеров опухоли**
- **Удобное применение -
1 раз в месяц**



НОВАЯ ФОРМА

**Новый
предварительно
заполненный шприц
и размер иглы
делают процесс
смешивания
и введения проще**

Полную информацию о препарате можно получить
в представительстве Новartis Фарма Сервисез Инк.:
123104 Москва, Б. Палашевский пер., 15
Тел.: (495) 967 1270 Факс: (495) 967 1268
www.novartis.ru

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

Таблица 2. Характеристика обследованных групп больных с акромегалией

| Показатель | 1-я группа, n=45 (1) | 2-я группа, n=87 (2) | 3 группа, n=31 (3) | Достоверность различий |
|---|-------------------------|-------------------------|-----------------------|--|
| Мужчины/женщины | 14/31 | 17/70 | 4/27 | |
| Возраст пациентов, годы | | | | |
| при поступлении | 44,9±9,9 | 56,0±9,3 | 67,9±6,6 | $p_{1-2}, 2-3, 1-3 < 0,001$ $p_{1-2}, 2-3, 1-3 < 0,001$ |
| при постановке диагноза | 33,2±6,6 | 48,5±6,1 | 63,3±5,2 | |
| при дебюте заболевания | 28,2±5,2 | 42,8±4,2 | 54,8±2,5 | |
| Продолжительность, годы | | | | |
| латентного периода | 4,9±3,6 | 5,5±4,0 | 8,4±4,2 | $p_{1-2}=0,4$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-2}=0,045$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,019$ |
| активной стадии | 14,3±9,2 | 12,5±7,8 | 12,3±5,8 | |
| периода резистентности | 9,5±8,9 | 7,0±7,5 | 4,0±4,4 | |
| ГР, нг/мл | 64,3±41,6 | 43,7±46,3 | 17,7±10,2 | |
| | | | | |
| ИФР-I, нг/мл | 745,7±226 | 671±238 | 551±174 | $p_{1-2}=0,072$ $p_{1-3}=0,005$ $p_{2-3}=0,072$ |
| Объем аденомы гипофиза, см ³ | 2,7±4,6 | 2,0±4,1 | 0,37±0,44 | $p_{1-2}=0,1877$ $p_{1-3}=0,0032$ $p_{2-3}=0,0148$ |

ских нарушений. При этом отмечалась положительная корреляция между размерами опухоли и степенью ее гормональной активности. Так, уровень ГР у больных с макроаденомой составлял 95,6±25,6 нг/мл, тогда как у пациентов с микроаденомой гипофиза — 21,5±6,3 нг/мл ($p<0,05$).

Во 2-й группе ЛП составил 5,5±4,0 года. Макроаденома гипофиза была выявлена у 57% пациентов, микроаденома — у 43%. Уровень ГР у больных с макроаденомой составлял 43,3±7,7 нг/мл, у больных с микроаденомой гипофиза — 38,2±9,5 нг/мл.

У больных 3-й группы ЛП составил 8,4±4,2 года независимо от массы опухоли гипофиза ($p_{1-3}, 2-3<0,001$). Несмотря на статистически значимое увеличение ЛП по сравнению со 2-й группой, число больных с выявленной макроаденомой гипофиза в старшей возрастной группе было достоверно ниже — 57 и 35% соответственно ($p=0,002$). Также следует отметить, что в 3-й группе отсутствовали различия по уровню ГР между больными с макро- и микроаденомами гипофиза (20,2±4,7 и 20,6±4,9 нг/мл соответственно).

Показательно, что по мере старения увеличивается промежуток времени, необходимый для развития макроаденомы гипофиза. В 1-й группе этот период составил 4,7±3,1 года, во 2-й группе — 5,4±4,0 года, в 3-й — 9,3±7,6 года ($p_{1-3}=0,005, p_{2-3}=0,014$), что также, на наш взгляд, свидетельствует о возрастном снижении скорости роста опухолей гипофиза. Подтвержде-

нием сказанного является статистически значимое ($p=0,002$) снижение в старшей возрастной группе числа больных с макроаденомами гипофиза (рис. 3).

У больных 1-й группы ПАС положительно коррелировала с артериальной гипертензией

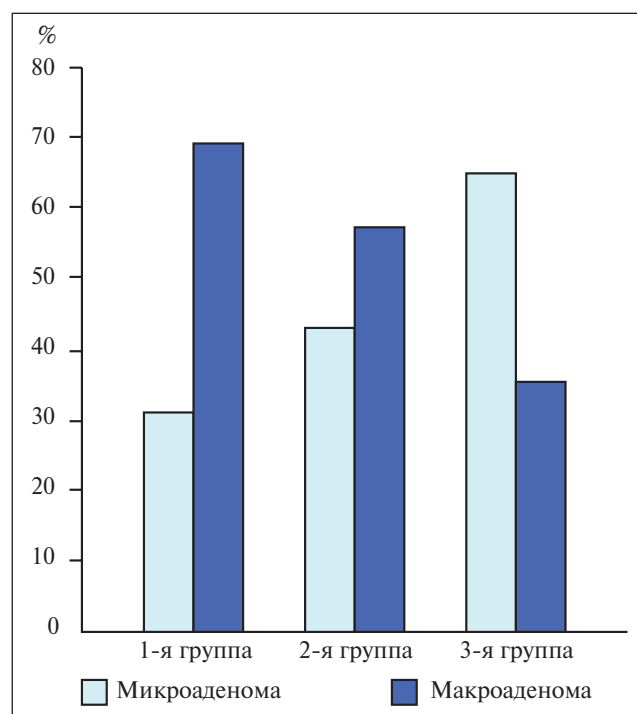


Рис. 3. Представленность микро- и макроаденом в различных возрастных группах

($R=0,43$, $p=0,003$), гипертрофией левого желудочка ($R=0,45$, $p=0,009$), неоплазиями ($R=0,35$, $p=0,016$), артропатией ($R=0,3$, $p=0,046$). Во 2-й группе отмечена корреляция ПАС с кардиоомегалией ($R=0,43$, $p=0,002$) и неоплазиями ($R=0,25$, $p=0,020$). Как и ожидалось, в 3-й группе отмечалась наиболее тесная корреляция между ПАС и кардиальными нарушениями ($R=0,74$, $p=0,014$). Кардиопатия проявлялась концентрической гипертрофией левого и правого желудочков, развитием клапанной недостаточности, признаками ишемии миокарда с нарушением ритма и проводимости, снижением фракции выброса. Доказано, что в основе развития кардиомиопатии лежит продолжительная гиперсекреция ГР и ИФР-I, приводящая к увеличению размеров и числа кардиомиоцитов с последующим их интерстициальным фиброзом в результате усиленного апоптоза [13–15].

При межгрупповом сравнении было отмечено, что индекс массы миокарда левого желудочка значительно повышается у пациентов старших возрастных групп с большей продолжительностью заболевания. У 60% больных обнаружена ишемическая кардиомиопатия с дилатацией сердечных камер и развитием относительно клапанной недостаточности. Поскольку выраженность поражения клапанного аппарата сердца положительно коррелирует с ПАС заболевания, то неудивительно, что эти изменения представлены главным образом у больных 3-й группы.

Сходная работа была проведена I.M. Holdaway и соавт. [5], которые оценивали выживаемость больных акромегалией различных возрастных

групп (20–39, 40–54 и старше 54 лет). В результате проведенного многофакторного анализа было выявлено, что ведущими независимыми предикторами летального исхода являются конечный уровень ГР (ИФР-I), возраст, продолжительность ЛП и ПАС. Причиной смерти в 50% случаев были кардиоваскулярные нарушения, в 24% — неоплазии и в 11% — цереброваскулярные заболевания. Группа умерших пациентов отличалась более старшим возрастом при постановке диагноза, более длительным ЛП (107 лет), имела выраженные проявления артериальной гипертензии и сахарного диабета [5].

Поскольку общая ПАС акромегалии включает в себя две составляющие — ЛП и период неэффективного лечения, представляет интерес оценка степени резистентности к проводимой терапии в зависимости от возраста и полового состава пациентов. Наблюдаемая неэффективность проведенного лечения может объясняться либо неадекватностью лечебного пособия, либо повышенной устойчивостью к нему, например в результате большого объема и высокой гормональной активности опухоли. Так, наиболее длительный «резистентный» период ($9,5 \pm 8,9$ года) с рецидивирующим течением наблюдался в 1-й группе, несмотря на то что пациенты этой группы подвергались наиболее активному (нередко повторному) хирургическому и лучевому лечению. Наши выводы согласуются с данными литературы, указывающими, что у пациентов с дебютом заболевания в молодом возрасте отмечаются относительно большие размеры опухоли гипофиза с инвазивным ростом и высоким уровнем секреции ГР [16].

Таблица 3. Половые различия в особенностях развития и гормональной активности микро- и макроаденом гипофиза у больных с акромегалией

| Показатель | Мужчины | | Женщины | | Достоверность различий |
|---|------------------|------------------|------------------|------------------|--|
| | микроаденомы (1) | макроаденомы (2) | микроаденомы (3) | макроаденомы (4) | |
| Возраст дебюта заболевания, годы | $40,2 \pm 12,0$ | $36,6 \pm 8,8$ | $45,8 \pm 9,3$ | $38,7 \pm 9,3$ | $p_{1-2} < 0,19$ $p_{3-4} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,040$ |
| Возраст при постановке диагноза, годы | $47,3 \pm 15,4$ | $41,5 \pm 10,1$ | $52,3 \pm 10,9$ | $44,3 \pm 10,8$ | $p_{3-4} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,098$ |
| Латентный период, годы | $7,0 \pm 5,6$ | $4,6 \pm 2,7$ | $6,4 \pm 4,1$ | $5,5 \pm 3,8$ | $p_{1-2} = 0,043$ $p_{3-4} < 0,1$ |
| Объем опухоли гипофиза, см ³ | $0,27 \pm 0,29$ | $4,85 \pm 5,7$ | $0,15 \pm 0,13$ | $2,53 \pm 4,45$ | $p_{1-3} = 0,0148$ $p_{2-4} = 0,0211$ |
| Уровень ГР, нг/мл | $25,8 \pm 16,8$ | $87,4 \pm 60,1$ | $25,4 \pm 16,1$ | $48,3 \pm 43,5$ | $p_{1-3} = 0,47$ $p_{2-4} = 0,005$ |
| Уровень ИФР-I, нг/мл | 770 ± 112 | 886 ± 294 | 588 ± 173 | 629 ± 198 | $p_{1-3} = 0,006$ $p_{2-4} = 0,001$ |
| Уровень пролактина, нг/мл | $197,5 \pm 75,1$ | 325 ± 329 | 175 ± 100 | 403 ± 705 | $p_{1-2} = 0,14$ $p_{3-4} = 0,018$ |

При анализе полового состава больных с акромегалией привлекает внимание относительно малое число мужчин. По нашим данным, соотношение мужчин и женщин составило 1:3,6, причем доля мужчин прогрессивно снижается в старших возрастных группах. Так, среди больных моложе 40 лет она составила 38,5%, в группе от 40 до 60 лет — 28%, тогда как в группе старше 60 лет — только 9,3% ($p_{1-3}<0,05$, $p_{2-3}<0,02$). Это обстоятельство, по-видимому, обусловлено более агрессивным течением акромегалии у мужчин и меньшей по сравнению с женщинами продолжительностью жизни мужского населения в РФ. Не исключается фактор низкой обращаемости мужчин в лечебные учреждения по сравнению с женщинами. При межгрупповом анализе также отмечается поступательное уменьшение числа мужчин, статистически значимое при сравнении 1-й и 3-й возрастных групп. В 1-й группе доля мужчин составила 31%, во 2-й — 19,5%, в 3-й — 12,9% ($p_{1-2}=0,061$, $p_{1-3}=0,0368$, $p_{2-3}=0,19$).

Как показал сравнительный анализ, дебют заболевания у мужчин возникает несколько раньше, чем у женщин ($38,0\pm9,9$ и $41,6\pm9,9$ года соответственно; $p=0,036$). Средний возраст мужчин при постановке диагноза составляет $44,0\pm12,5$ года, женщин — $47,9\pm11,6$ года ($p=0,016$). У мужчин размеры как микро-, так и макроаденом гипофиза гораздо больше. Опухоли гипофиза объемом более 2 см^3 у мужчин представлены в 79,2% случаев, тогда как у женщин — в 27,1% ($p<0,001$). Объем опухоли более 3 см^3 у мужчин выявлен в 42% случаев, у женщин — в 17% ($p=0,007$).

Сходные половые различия наблюдаются и при оценке гормональной активности опухолей (табл. 3). Содержание ГР у мужчин с макроадено-

мами гипофиза статистически значимо выше, чем у женщин, что сопровождается соответствующими различиями в уровнях ИФР-I. Также обращает на себя внимание наблюдаемое у больных с макроаденомами гипофиза повышение уровня пролактина, наиболее значимое у женщин, что, по-видимому, обусловлено увеличением встречаемости у данной категории больных смешанных аденом (соматопрولاктином). Интенсивная гормональная продукция и более выраженные клинические проявления заболевания у мужчин приводят к сравнительному уменьшению продолжительности ЛП, длительность которого обратно пропорциональна концентрации ГР в сыворотке крови.

У мужчин 1-й группы отмечались наибольшие размеры аденомы гипофиза, статистически значимо отличающиеся от таковых у женщин. (В 3-й группе половое различие по этому показателю недостоверно.) Кроме того, в 1-й группе отмечалась умеренная положительная корреляция ($R=0,51$, $p=0,0047$) между большим объемом опухоли гипофиза у мужчин и частотой зрительных нарушений. У мужчин выявляются более выраженные кардиальные нарушения — гипертрофия левого предсердия, желудочков ($R=0,36$, $p=0,0176$) и межжелудочковой перегородки ($R=0,32$, $p=0,0409$). Показательно, что в ряде эпидемиологических исследований подтверждено негативное влияние наличия мужского пола на выживаемость [17, 18]. По данным С. Rajasoorya и соавт. [19], у мужчин существенно повышен риск смерти от кардиоваскулярных, цереброваскулярных и злокачественных заболеваний. В работе J.D. Nabarro [16] также упоминается о более ранней смерти мужчин по сравнению с женщинами (до 55 лет).

Таблица 4. Половые различия гормональной и пролиферативной активности

| Показатель | 1-я группа | | 2-я группа | | 3-я группа | | Достоверность |
|--------------------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---|
| | мужчины (1) | женщины (2) | мужчины (3) | женщины (4) | мужчины (5) | женщины (6) | межгрупповых различий |
| ГР, нг/мл | 81,1 \pm 55,5 | 56,7 \pm 31,8 | 68,9 \pm 62,0 | 37,2 \pm 39,1 | 18,8 \pm 16,3 | 17,5 \pm 9,4 | $p_{1-5}=0,045$ $p_{2-4}=0,016$ $p_{2-6}<0,001$ $p_{4-6}=0,011$ |
| | $p_{1-2}=0,033$ | | $p_{3-4}=0,006$ | | $p_{5-6}=0,382$ | | |
| ИФР-I, нг/мл | 856 \pm 254 | 698 \pm 201 | 890 \pm 289 | 593 \pm 169 | 686 \pm 272 | 522 \pm 179 | $p_{2-6}<0,001$ $p_{2-4}=0,008$ $p_{4-6}=0,071$ |
| | $p_{1-2}=0,039$ | | $p_{3-4}<0,001$ | | $p_{5-6}=0,070$ | | |
| Объем аденомы, см ³ | 4,8 \pm 7,3 | 1,8 \pm 2,4 | 3,0 \pm 3,0 | 1,75 \pm 4,4 | 0,36 \pm 0,47 | 0,37 \pm 0,45 | $p_{1-3}=0,18$ $p_{1-5}=0,12$ $p_{3-5}<0,05$ $p_{2-4}=0,49$ $p_{2-6}=0,002$ $p_{4-6}<0,05$ |
| | $p_{1-2}=0,0216$ | | $p_{3-4}=0,12$ | | | | |

При исследовании интенсивности гормональной секреции в зависимости от возраста дебюта заболевания выявлено поступательное ее снижение по мере старения (табл. 4). Содержание ИФР-I, несмотря на отсутствие достоверных межгрупповых различий (из-за малых размеров мужской выборки), превышало возрастную норму.

У женщин выявлены достоверные различия уровня ГР между всеми возрастными группами, уровня ИФР-I — между 1-й и 3-й, а также 1-й и 2-й группами (см. табл. 4). В отличие от 3-й группы, в 1-й и 2-й группах выявлены статистически значимые половые различия по ГР, ИФР-I, объему опухоли гипофиза (см. табл. 4).

Заключение

В результате проведенного ретроспективного анализа можно выделить различные клинические варианты течения акромегалии в зависимости от возраста дебюта заболевания. При *дебюте заболевания в возрасте моложе 35 лет* ведущим патогенетическим фактором является повышенная гормональная и пролиферативная активность, способствующая прогрессивному увеличению клеточной массы тканей с развитием выраженных скелетных деформаций, органических и метаболических изменений. Для данного сценария развития событий характерным является быстрое увеличение объема опухоли гипофиза с экспансивным и инвазивным ростом и развитием зрительных и неврологических нарушений. Агрессивный ха-

рактер развития опухолевого процесса существенно снижает процент достижения клинико-биохимической ремиссии при проведении хирургического или лучевого лечения.

Напротив, при *дебюте акромегалии в возрасте старше 50 лет* доминирующим фактором в сценарии развития патологических событий становится ПАС акромегалии, которая и вносит свой негативный вклад в развитие системных и органических осложнений, проявляющихся гипертензионным, кардиоваскулярным, гиповентиляционным, суставным, обменным, неопластическим и тому подобными симптомокомплексами.

Течение акромегалии у мужчин молодого возраста отличается ранним началом и агрессивным характером развития, проявляющимся интенсивной гормональной и пролиферативной активностью опухолевого процесса, а также быстрым развитием органических и системных нарушений, снижающих качество и продолжительность жизни.

К факторам, усугубляющим течение акромегалии, относятся возраст дебюта заболевания, продолжительность ЛП и ПАС, большие размеры опухоли гипофиза с высокой гормональной активностью, а также мужской пол. Выявленные нами возрастно-половые особенности течения акромегалии позволяют осуществлять более рациональную лечебную стратегию и дифференцированно подходить к оценке прогноза заболевания у конкретного больного.

ЛИТЕРАТУРА

- Holdaway I.M., Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. Pituitary 1999;2(1):29—41.
- Bengtsson B.A., Eden S., Ernest I. et al. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. Acta Med Scand 1988;223(4):327—35.
- Orme S.M., McNally R.J., Cartwright R.A., Belchetz P.E. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. J Clin Endocrinol Metab 1998;83(8):2730—4.
- Kauppinen-Makelin R., Sane T., Reunanen A. et al. A nationwide survey of mortality in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(7):4081—6.
- Holdaway I.M., Rajasoorya R.C., Gamble G.D. Factors influencing mortality in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(2):667—74.
- Puder J.J., Nilavar S., Post K.D., Freda P.U. Relationship between disease-related morbidity and biochemical markers of activity in patients with acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(4):1972—8.
- Giustina A., Barkan A., Casanueva F.F. et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab 2000;85(2):526—9.
- Mestron A., Webb S.M., Astorga R. et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). Eur J Endocrinol 2004;151(4):439—46.
- Stewart P.M. Acromegaly databases — time for European unification. Eur J Endocrinol 2004;151(4):431—2.
- Biermasz N.R., Dekker F.W., Pereira A.M. et al. Determinants of survival in treated acromegaly in a single center: predictive value of serial insulin-like growth factor I measurements. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(6):2789—96.
- Colao A., Ferone D., Marzullo P., Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. Endocr Rev 2004;25(1):102—52.
- Besser G.M., Burman P., Daly A.F. Predictors and rates of treatment-resistant tumor growth in acromegaly. Eur J Endocrinol 2005;153(2):187—93.
- Bihan H., Espinosa C., Valdes-Socin H. et al. Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(11):5308—13.
- Bogazzi F., Russo D., Locci M.T. et al. Apoptosis is reduced in the colonic mucosa of patients with acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf) 2005;63(6):683—8.
- van der Lely A.J., Beckers A., Daly A.F. et al. Acromegaly (Pathology, Diagnosis and Treatment), London, Taylor & Francis Group, 2005.
- Nabarro J.D. Acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf) 1987;26(4):481—512.
- Alexander L., Appleton D., Hall R. et al. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. Clin Endocrinol (Oxf) 1980;12(1):71—9.
- Etxabe J., Gaztambide S., Latorre P., Vazquez J.A. Acromegaly: an epidemiological study. J Endocrinol Invest 1993;16(3):181—7.
- Rajasoorya C., Holdaway I.M., Wrightson P. et al. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf) 1994;41(1):95—102.