

СОСТОЯНИЕ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА У ПАЦИЕНТОВ С АКРОМЕГАЛИЕЙ

асп. А.С.ФЕДОТОВА^{1*}, к.м.н., в.н.с. Н.Н. МОЛИТВОСЛОВОВА¹, д.м.н. зав. лаб. Л.И.АЛЕКСЕЕВА²,
проф., д.м.н., зав. отд. Л.Я.РОЖИНСКАЯ¹

¹ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва (директор — академик РАН и РАМН профессор И.И.Дедов),

²ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва, (директор академик РАМН, профессор Е.Л.Насонов)

Федеральное государственное учреждение Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий
(Директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов), Москва

Несмотря на относительно небольшую распространенность акромегалии (60—70 случаев на 1 млн. жителей) данная нозология занимает особое место среди гетерогенной группы заболеваний, приводящих к поражению опорно-двигательного аппарата. Медленное нарастание клинических проявлений акромегалии и как следствие, поздняя постановка диагноза, являются причиной ранней инвалидизации и преждевременной смерти пациентов. С целью повышения качества жизни и социальной адаптации пациентов на сегодняшний день очевидна необходимость выявления групп больных акромегалией, требующих дополнительной терапии остеопороза и остеоартроза. Был проведен поиск медицинской литературы в библиографических базах MEDLINE и Cochrane Collaboration за период с 2000 по 2009 г. Поисковый запрос формировался по ключевым словам: акромегалия, акромегалия и артропатия, остеопороз и акромегалия, МПК и акромегалия, переломы и акромегалия. В настоящей статье представлены данные, касающиеся различных факторов риска развития поражения костно-суставного аппарата, динамики суставного синдрома и состояния костной ткани при акромегалии.

Ключевые слова: акромегалия, остеопороз, артропатия, костная ткань.



ВВЕДЕНИЕ

Акромегалия (от греч. *Akron*-конечность, *megali*-большой) — редкое заболевание, вызванное гиперсекрецией гормона роста (ГР), обусловленной аденомой гипофиза (соматотропиномой). Медленное нарастание клинических проявлений акромегалии, приводящее к поздней постановке диагноза, является причиной ранней инвалидизации и преждевременной смерти пациентов. Действие ГР и его периферического медиатора — инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) приводит к развитию изменений практически всех органов и тканей, в том числе и костно-суставной системы [1, 22, 68, 70, 5]. Одной из первых работ, в которой детально описаны изменения суставов при акромегалии, было исследование R. Bluestone и соавторов (1970г.), продемонстрировавших влияние длительного действия избытка ГР на периферические и межпозвоночные суставы у трех пациентов с акромегалией. В последующем, в целом ряде клинических исследований были приведены данные об изменениях костной и хрящевой ткани при соматотропиномах. Существующие данные о воздействии избыточного количества ГР и ИФР-1 на минеральную плотность кости (МПК) противоречивы [56, 60, 17, 31, 22, 38, 35, 59, 43, 40]. Эти разногласия зависят от многих факторов: области исследования в скелетной системе, используемого для диагностики, пола пациентов и состояния гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы [69]. Действительно, при акромегалии происходит как усиление костеобразования, так и повышение резорбции кости [12, 51]. Данные, полученные при исследовании костей с преимущественно кортикальным строением, в основном, свидетельствуют о нормальной, или даже повышенной МПК (в зависимости от состояния гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы), однако при исследовании губчатых костей получают другие результаты [12, 11]. Остается спорным, возможна ли регрессия артропатии при акромегалии в случае нормализации ГР и ИФР-1. Хирургическое вмешательство или медикаментозное лечение аналогами соматостатина сопровождается уменьшением симптомов и признаков артропатии при акромегалии [13, 3, 39, 24, 2]. Однако наблюдаемые обширные изменения в суставах и ограничения репаративных возможностей хон-

дроцитов препятствуют существенному улучшению у пациентов с акромегалией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был проведен анализ данных литературы, опубликованной к апрелю 2009 года. В основу положены данные Национальных рекомендаций (American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice, for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly 2004; Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), Health Care Guideline: Sixth Edition September 2008). Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. Проведен поиск в системе медицинской литературы в библиографических базах MEDLINE и Cochrane Collaboration за период с 2000 по 2009г.

Поисковый запрос формировался по следующим ключевым словам: акромегалия, акромегалия и артропатия, остеопороз и акромегалия, МПК и акромегалия, переломы и акромегалия.

Последовательность отбора данных представлена на рис. 1.

Двумя экспертами было проанализировано качество полученных статей по «Опроснику качества статей».

Таким образом, систематический анализ был проведен на основании вышеперечисленных клинических рекомендаций (2 источника), а также 70 статей включающих 1 мета-анализ и 15 клинических исследований.

Артропатия.

Остеоартикулярные осложнения характерны для акромегалии [19, 36, 39, 63]. Уже на ранних стадиях болезни можно выявить вовлечение суставов в патологический процесс [13]. Временной интервал между началом самой болезни и суставными изменениями составляет в среднем около 10 лет, однако он может широко варьироваться от 0 до 27,5 лет [16]. Артропатия при акромегалии встречается как в аксиальных, так и периферических суставах. Боль в шее и спине беспокоит более половины пациентов, но нарушения при инструментальном обследовании обнаруживаются в 20-25% случаев [39, 54]. Поражаются также коленные суставы (наиболее часто), плечевые, тазобедренные, локтевые,

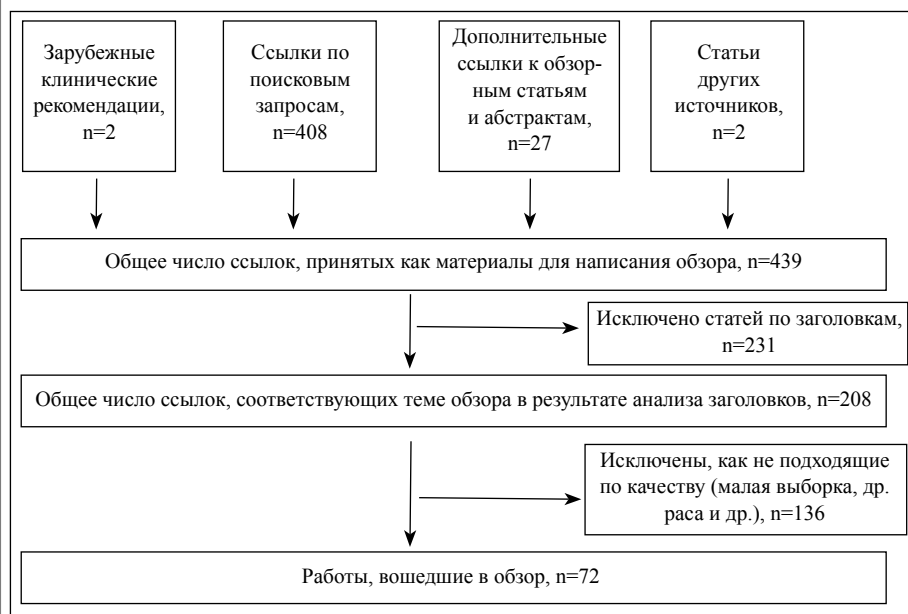


Рис. 1.
Поиск литературы, вошедшей в систематический обзор

суставы кисти [39, 16, 4]. Для акромегалии характерны ригидность и увеличение в размерах суставов. ГР стимулирует функции соединительнотканых клеток, что приводит к росту периапартулярных структур. В течение некоторого времени капсула сустава увеличивается, расширяется суставной промежуток, и как следствие, изменяется нормальная геометрия сустава [19]. Диспропорциональное утолщение хряща при акромегалии приводит к механической дисфункции и развитию вторичного остеоартрита [41]. Артропатия носит невоспалительный характер [16, 32] признаки остеоартрита часто развиваются на более поздних стадиях болезни [36, 16, 4, 32, 67, 34]. При изучении аспирата синовиальной жидкости установлено, что выпот носит дегенеративный характер без воспаления или отложения кристаллов [36, 16, 4]. Встречающиеся гиперподвижность (15-30% случаев) или ограничения суставной подвижности (16-27% случаев) зависят от продолжительности болезни [41]. При рентгенологическом исследовании можно обнаружить расширение суставного пространства и гипертрофию околосуставных мягких тканей. Эта стадия артропатии обратима при условии нормализации уровней ГР и ИФР-1 [41, 2]. При прогрессировании акромегалии на поверхности хряща образуются трещины, в более тяжелых случаях они могут распространяться до субхондральной пластинки кости, что способствует образованию эрозий суставного хряща [41, 52]. Регенеративный соединительно-тканый хрящ часто кальцифицируется, что заканчивается образованием остеофитов. Ускорено костное обновление и формирование субхондральных кист [21, 37, 15, 27, 28, 29, 30, 38, 46]. Суставной хрящ становится тонким на фоне сужения суставного пространства. На этой стадии развивается дегенеративный остеоартрит.

Ремоделирование костной ткани.

Цитокины являются эндогенными медиаторами, которые могут синтезироваться практически всеми ядросодержащими клетками организма, причем гены

некоторых цитокинов экспрессируются во всех без исключения клетках организма. К цитокинам относятся простые полипептиды, более сложные молекулы с внутренними дисульфидными связями и белки, состоящие из двух и более одинаковых либо разных субъединиц, с молекулярной массой от 5 до 50 кДа. К системе цитокинов в настоящее время относят около 200 полипептидных веществ. В ремоделировании костной ткани принимают участие следующие цитокины: интерлейкин-1-бета (ИЛ-1β); интерлейкин-6 (ИЛ-6); интерлейкин-4 (ИЛ-4); интерлейкин-11 (ИЛ-11); интерлейкин-10 (ИЛ-10); интерферон-γ (ИФ-γ); фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α); трансформирующий фактор роста бета (TGF-β); колоние-стимулирующие факторы [58, 9]. Повышенная концентрация

цитокинов рассматривается как маркер увеличения резорбции кости при ряде заболеваний, ассоциируемых с остеопорозом (гиперпаратиреоз, гипогонадизм) [20, 25, 26, 53, 59]. Longobardi S. и коллеги выявили у пациентов с акромегалией нормальные уровни TNF-α и ИЛ-1, однако они предположили, что повышенная концентрация ГР может вызывать активацию костного обмена, индуцируя повышение активности цитокинов благодаря паракринным/аутокринным механизмам [43]. Bolanowski M. и коллегами была изучена сывороточная концентрация ИЛ-6, ИЛ-1β, TNF-α и TGF-β в зависимости от активности акромегалии, состояния гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и изменений МПК у 62 пациентов [6, 7]. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В исследовании было показано, что у мужчин в активной стадии акромегалии достоверно выше сывороточная концентрация TGF-β по сравнению с оперированными мужчинами, достигшими ремиссии акромегалии ($p=0,044$) (табл. 2). При этом достоверных корреляций между сывороточной концентрацией ИЛ-1β, ИЛ-6, TNF-α и активностью акромегалии, а так же функцией половых желез не было найдено. Уровень ИЛ-1β достоверно ниже у пациентов с увеличением МПК в ультрадистальной части и дистальной 1/3 лучевой кости ($p=0,007$ и $p=0,009$ соответственно) (табл. 3) TGF-β значимо ниже у пациентов с приростом МПК дистальной 1/3 лучевой кости ($p=0,077$).

В отличие от других цитокинов, TGF-β действует местно, ингибируя резорбцию костной ткани [49, 57]. Это доказывает найденная положительная связь между концентрацией TGF-β и МПК большого вертела. В исследованиях *in vitro* было отмечено, что TGF-β обладает анаболическим и антирезорбтивным эффектами: ингибирует образование остеокластов, активирует апоптоз остеокластов, стимулирует образование костной ткани [57, 45].

У мужчин и женщин в активной стадии акромегалии увеличена сывороточная концентрация щелочной фосфатазы (ЩФ) и C-концевого телопептида колла-

гена 1 типа (СТХ) по сравнению с прооперированными пациентами, что говорит о повышении активности костного обмена [6, 7]. Особенно высокие концентрации СТХ найдены у женщин с гипогонадизмом в активной стадии акромегалии. Концентрация остеокальцина достоверно выше у женщин и мужчин с активной акромегалией по сравнению с контролем.

Сывороточная концентрация остеокальцина значительно выше у пациенток с гипогонадизмом, чем у эугонадных пациенток. Однако не было найдено никакой связи между состоянием гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и маркерами костного метаболизма у мужчин.

Минеральная плотность кости.

ГР и ИФР-1 наиболее важные анаболические гормоны для костной ткани. Хроническое повышение ГР, ИФР-1 может приводить к повышенному обновлению костной ткани (увеличению частоты активаций циклов костного ремоделирования) и риску развития остеопороза [23, 61].

Riggs BL. и коллеги [56] первыми описали повышение костной минерализации в трубчатых костях дистальной части предплечья. Повышение плотности трубчатых, но не губчатых костей предплечья было также отмечено Diamond T. и коллегами [17]. При этом Seeman E. с коллегами [60] продемонстрировали, что остеопороз нечасто наблюдается при акромегалии, и предположили, что его развитие обусловлено гипогонадизмом, развивающимся у части пациентов.

Kotzmann H. и соавт. [38] изучили влияние хронического повышения концентрации ГР в крови на метаболизм костной ткани и МПК у 16 пациентов с активной акромегалией (10 женщин, 6 мужчин) в возрасте $49,1 \pm 13,2$ лет (33-68 лет). Группу контроля составили 16 практически здоровых лиц сопоставимых по демографическим показателям. МПК измеряли в поясничном отделе позвоночника и в проксимальном отделе бедра. У пациентов с акромегалией средний уровень концентрации ГР в плазме составил $30,1 \pm 11,1$ мкг/л, средняя концентрация соматомедина С — $6,5 \pm 1,5$ Ед/л. Содержание остеокальцина в сыворотке крови в исследуемой группе составило $14,3 \pm 1,1$ нг/мл, в то время как в контрольной — $7,2 \pm 0,4$ нг/мл ($p < 0,001$), экскреция гидроксипролина с мочой также была достоверно выше у пациентов с акромегалией ($8,8 \pm 1,4$ мг/2 часа), чем в контрольной группе ($2,7 \pm 0,3$ мг/2 часа) ($p < 0,0001$). У пациентов с акромегалией МПК оказалась достоверно выше: в шейке бедра ($1,06 \pm 0,05$ по сравнению с $0,86 \pm 0,03$ г/см², $p < 0,05$) и треугольнике Варда ($0,92 \pm 0,06$ по сравнению с $0,76 \pm 0,03$ г/см², $p < 0,02$), в то время как МПК поясничного отдела позвоночника не отличалась от таковой в контрольной группе. У пациентов с акромегалией была отмечена положительная корреляция между сывороточной концентрацией остеокальцина, с одной стороны, и экскрецией гидроксипролина ($r = 0,7$, $p < 0,004$) и МПК проксимального отдела бедренной кости ($r = 0,64$, $p < 0,007$), с другой стороны [38].

Таблица 1.
Клинические характеристики пациентов с акромегалией
(по Bolanowski M. 2006)

Группа	N	Возраст (лет)	Рост (см)	Вес (кг)	ИМТ (кг/м ²)	Продолжительность болезни (лет)
Женщины:	40	$48,2 \pm 11,7$	$163,3 \pm 7,0$	$75,6 \pm 11,6$	$28,4 \pm 4,3$	$10,2 \pm 6,2$
ремиссия	18	$47,2 \pm 11,4$	$165,6 \pm 6,4$	$80,2 \pm 10,6$	$29,3 \pm 3,8$	$10,5 \pm 6,6$
активная стадия	22	$49,0 \pm 12,1$	$161,5 \pm 7,1$	$72,1 \pm 11,3$	$27,7 \pm 4,6$	$10,0 \pm 6,1$
эугонадные	16	$41,1 \pm 8,1$	$165,2 \pm 7,0$	$74,5 \pm 10,6$	$27,3 \pm 3,9$	$9,9 \pm 4,5$
гипогонадные	24	$52,7 \pm 11,5$	$162,1 \pm 6,9$	$76,3 \pm 12,3$	$29,1 \pm 4,5$	$10,4 \pm 7,2$
контроль	20	$43,9 \pm 14,3$	$164,7 \pm 6,5$	$72,4 \pm 15,8$	$26,7 \pm 5,5$	—
Мужчины:	22	$46,5 \pm 11,9$	$178,4 \pm 7,9$	$91,3 \pm 14,0$	$28,6 \pm 3,8$	$10,6 \pm 6,6$
ремиссия	10	$51,7 \pm 9,1$	$176,8 \pm 4,9$	$87,3 \pm 16,0$	$27,8 \pm 4,2$	$11,3 \pm 5,9$
активная стадия	12	$42,2 \pm 12,5$	$179,8 \pm 9,7$	$94,6 \pm 11,7$	$29,3 \pm 3,5$	$9,9 \pm 7,3$
эугонадные	10	$45,5 \pm 12,5$	$175,5 \pm 6,5$	$90,1 \pm 16,4$	$29,1 \pm 4,3$	$8,7 \pm 7,0$
гипогонадные	12	$47,3 \pm 11,8$	$180,8 \pm 8,4$	$92,2 \pm 12,3$	$28,2 \pm 3,4$	$12,1 \pm 6,1$
контроль	10	$50,6 \pm 15,0$	$173,3 \pm 5,5$	$81,6 \pm 10,3$	$27,1 \pm 3,0$	—

Таблица 2.
Сывороточные концентрации ИЛ-1β, ИЛ-6, TNF-α, TGF-β у пациентов с акромегалией: у женщин и мужчин, в зависимости от активности болезни и функций половых желез, по сравнению с контрольной группой (по Bolanowski M. 2006)

Группа	ИЛ-1β (пг/мл)	ИЛ-6 (пг/мл)	TNF-α (пг/мл)	TGF-β (пг/мл)
Женщины:	$4,04 \pm 7,24$	$23,89 \pm 35,71$	$9,25 \pm 10,6$	$42,32 \pm 7,74$
ремиссия	$5,36 \pm 9,44$	$20,49 \pm 34,78$	$10,81 \pm 14,51$	$40,96 \pm 7,81$
активная стадия	$2,71 \pm 4,29$	$27,81 \pm 37,78$	$7,55 \pm 3,09$	$43,56 \pm 7,79$
эугонадные	$1,01 \pm 0,84$	$15,44 \pm 25,99$	$7,02 \pm 3,63$	$40,44 \pm 5,52$
гипогонадные	$6,46 \pm 9,20$	$31,21 \pm 41,91$	$11,7 \pm 14,90$	$44,04 \pm 9,23$
контроль	$4,20 \pm 4,10$	$35,26 \pm 32,09$	$12,26 \pm 12,96$	$38,83 \pm 8,57$
Мужчины:	$4,51 \pm 6,69$	$35,91 \pm 36,55$	$11,05 \pm 14,12$	$39,99 \pm 9,84$
ремиссия	$4,66 \pm 7,52$	$25,03 \pm 35,28$	$7,58 \pm 3,76$	$35,93 \pm 7,16$ *
активная стадия	$4,37 \pm 6,46$	$46,79 \pm 37,56$	$13,22 \pm 17,88$	$45,67 \pm 10,97$ *
эугонадные	$5,78 \pm 7,42$	$37,64 \pm 41,23$	$7,78 \pm 5,44$	$38,53 \pm 8,78$
гипогонадные	$3,88 \pm 6,73$	$35,05 \pm 36,99$	$13,09 \pm 17,68$	$41,02 \pm 11,10$
контроль	$1,53 \pm 2,65$	$27,19 \pm 38,70$	$5,85 \pm 0,92$	$32,88 \pm 3,60$

*- $p < 0,05$ — между подгруппами пациентов.

Таблица 3.
Связь между изменениями МПК (прирост или снижение) и концентрацией цитокинов у пациентов с акромегалией
(по Bolanowski M. 2006)

Место измерения МПК	Цитокины	Уровень при снижении BMD	Уровень при приросте BMD	p
Большой вертел	ИЛ-6	$16,67 \pm 29,67$	$40,86 \pm 38,59$	$p = 0,062$
	TNF-α	$6,25 \pm 2,91$	$12,28 \pm 13,27$	$p = 0,098$
Ультрадистальная часть лучевой кости (RUD)	ИЛ-1β	$9,82 \pm 9,79$	$0,99 \pm 0,86$	$p = 0,007$
Дистальная 1/3 лучевой кости (R33)	ИЛ-1β	$9,74 \pm 9,87$	$1,05 \pm 0,87$	$p = 0,009$
	TGF-β	$46,34 \pm 7,66$	$40,22 \pm 8,53$	$p = 0,077$
Все тело	ИЛ-6	$15,54 \pm 19,3$	$39,37 \pm 44,47$	$p = 0,059$

Scillitani A. и соавт. изучили показатели МПК в поясничном отделе позвоночника и бедра у 23 женщин в активной стадии акромегалии, независимо от состояния гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы [59]. Исследователи отметили повышение МПК тел позвонков и бедра. Однако при разделении на подгруппы в зависимости от состояния гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, только у пациенток с эугонадизмом значения МПК в поясничном отделе позвоночника были выше, чем в контрольной группе. Все эти данные подтверждают, что избыток ГР и ИФР-1 инду-

Таблица 4.

Данные пациентов с акромегалией (мужчины)
в зависимости от наличия переломов позвонков
(по Mazziotti G. 2008)

	Пациенты без переломов	Пациенты с переломами	P
N	17	23	
ИФР-1 (нг/мл)	195 (92—631)	336 (104—945)	0,02
Продолжительность гипогонадизма	0,5 (0,2—1,5)	3 (0,5—2)	0,04
Продолжительность активной стадии бо- лезни (лет)	2,0 (1—8)	9,2 (3—17)	<0,001
Возраст (лет)	46 (34—71)	48 (24—85)	0,50
МПК L ₁ —L ₄ Z-score (SD)	-1,1(-2,9±1,4)	+0,5(-2,3±2,8)	0,60
МПК проксимально- го отдела бедренной кости Z-score (SD)	0,45(-1,7±1,20)	0,55(-0,7±4,4)	0,50
Тестостерон (нг/мл)	3,2 (0,7—5,4)	3,0 (3,25—12,0)	0,6
СТГГ (нмоль/л)	17,9 (7,9—69)	18,5 (8—61)	0,9
Тестостерон биоак- тивный (пг/мл)	81,2 (21—123)	83,5(32,5—120)	0,9
Гипогонадизм (%)	23,5%	39,1%	0,30
Гипотиреоз (%)	52,9%	47,8%	0,70
Гипокортизолемиа (%)	47,0%	65,2%	0,25

Таблица 5.

МПК позвонков и лучевой кости у пациентов
с акромегалией в зависимости от активности болезни и
функционирования половых желез
(по Bolanowski M. 2006)

Группа	L ₂ —L ₄ (г/см ²)	RUD (г/см ²)	R33 (г/см ²)	Все тело
женщины: n=40	1,209±0,226	0,396±0,073	0,638±0,108	1,100±0,080
ремиссия n=18	1,242±0,243	0,385±0,069	0,627±0,113	1,112±0,047
активная стадия n=22	1,185±0,214	0,427±0,083	0,670±0,095	1,095±0,092
эугонад- ные n=16	1,332±0,183***	0,421±0,057**	0,714±0,121*	1,145±0,052*
гипогонад- ные n=24	1,134±0,220	0,385±0,078	0,607±0,088*	1,066±0,082*
контроль n=20	1,171±0,129	0,341±0,039	0,649±0,081	1,115±0,050
мужчины: n=22	1,291±0,252	0,490±0,055	0,749±0,077	1,194±0,119
ремиссия n=10	1,255±0,250	0,485±0,069	0,755±0,098	1,152±0,117
активная стадия n=12	1,320±0,260	0,495±0,050	0,744±0,068	1,236±0,112
эугонад- ные n=10	1,372±0,234	0,504±0,063	0,743±0,081	1,240±0,082***
гипогонад- ные n=12	1,193±0,248	0,473±0,046	0,754±0,082	1,118±0,138*
контроль n=10	1,187±0,242	0,443±0,078	0,712±0,094	1,128±0,096

Примечание:

*— $P < 0,05$ между подгруппами пациентов;

**— $P < 0,05$ в сравнении с контрольной группой;

***— $P < 0,01$ в сравнении с контрольной группой.

цирует повышение МПК в трубчатых костях независимо от состояния гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у женщин, в то время как гипогонадизм препятствует анаболическим эффектам ГР на губчатые кости [14].

В табл. 5. представлены результаты исследования Bolanowski M. и коллег [6]. Изучена МПК поясничного отдела позвоночника (L₂—L₄), предплечья (ультрадистальная часть RUD и дистальная треть лучевой кости- R33) и всего тела в зависимости от пола, активности болезни, и функции половых желез у 62 пациентов. В исследовании не было найдено различий среди подгрупп пациентов с акромегалией по значениям МПК в L₂—L₄. Этот показатель был выше ($p=0,001$) у пациенток с акромегалией и эугонадизмом по сравнению с контрольной группой. Было обнаружено более высокое значение R33 МПК ($p=0,035$) у женщин с эугонадизмом, чем при гипогонадизме (независимо от активности заболевания). Эугонадные пациентки имели выше RUD МПК ($p=0,016$) в сравнении с группой контроля. Общая МПК всего тела выше у эугонадных пациенток с акромегалией, чем у пациенток с гипогонадизмом ($p=0,039$). У мужчин без гипогонадизма этот показатель был выше по сравнению с контрольной группой ($p=0,019$). В табл. 6 представлены результаты, полученные при исследовании МПК в шейке бедра, треугольнике Варда и большим вертеле. Статистически значимых различий между подгруппами пациенток с акромегалией найдено не было. У мужчин с эугонадизмом и акромегалией МПК в шейке бедра ($p=0,01$) и большом вертеле ($p=0,031$) выше по сравнению с контрольной группой. При разделении пациентов (мужчин) в зависимости от активности основного заболевания были найдены схожие результаты. Значение МПК в шейке бедра ($p=0,018$) и большим вертеле ($p=0,041$) выше у пациентов с эугонадизмом по сравнению с гипогонадными. В табл. 7 представлены изменения маркеров формирования (ЩФ и остеокальцин) и резорбции (СТХ-С) костной ткани в данном исследовании.

Суммируя результаты представленного исследования, можно сделать следующее заключение: при акромегалии развитие гипогонадизма влияет преимущественно на МПК дистальной трети лучевой кости у женщин, проксимальный отдел бедренной кости (шейка бедра и большой вертел) у мужчин, а на МПК всего тела независимо от пола.

Переломы.

Переломы костей — опасное проявление и осложнение остеопороза [42, 55, 33, 18]. В исследовании Bonadonna S. и коллег было отмечено, что у пациенток в постменопаузе при активной фазе акромегалии переломы тел позвонков наблюдаются и при нормальной МПК, в то время как при достижении ремиссии переломы наблюдаются только при измененной МПК [8]. Известно, что высокая частота распространенности переломов позвонков при акромегалии наблюдается у пациентов с гипогонадизмом, хотя также переломы встречаются у пациентов с нормальной функцией половых желез. Чем длиннее период нелеченного гипогонадизма, тем выше встречаемость переломов позвонков, однако часто это замаскировано продолжительностью активной акромегалии [65, 47, 62, 66, 10]. В исследовании Mazziotti G. и коллег оценивалась распространенность рентгенологических признаков переломов

позвонков у 40 мужчин с акромегалией [48]. Средний возраст пациентов составил 47 лет (24-85). 25 пациентов в ремиссии заболевания и 15 пациентов с активной стадией акромегалии. Контрольная группа состояла из 31 мужчины, сопоставимых по возрасту и состоянию гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы с основной группой. Частота переломов позвонков была выше у пациентов с акромегалией по сравнению с контрольной группой (57,5% по сравнению с 22,6%, $p=0,003$). Однако не было найдено различий в МПК (Z-score) между пациентами с акромегалией и контрольной группой: ни в поясничном отделе позвоночника (-0,7, диапазон от -2,9 до +2,8 по сравнению с -1,1, диапазон от -2,6 до +1,5 SD), ни в проксимальном отделе бедренной кости (+0,2, диапазон от -1,7 до 4,4 SD по сравнению с -0,1, диапазон от -1,0 до +0,9 SD).

Наиболее часто переломы позвонков встречаются у пациентов (мужчин) с акромегалией в активной стадии болезни и с сопутствующим гипогонадизмом (85,7%) [48]. У пациентов с нормальной половой функцией в активной стадии болезни частота переломов немного ниже (75%). Частота возникновения переломов позвонков ниже у пациентов в стадии ремиссии, по сравнению с пациентами в активной стадии болезни не зависимо от функции гонад. У пациентов в стадии ремиссии с нормальной половой функцией частота переломов остается достоверно выше по сравнению с лицами с эугонадизмом в контрольной группе (42,1% по сравнению с 5%, $p<0,001$).

У пациентов с акромегалией и переломами уровень ИФР-1 был достоверно выше ($p=0,02$) и продолжительность активной стадии болезни дольше ($p<0,001$), чем у пациентов без переломов. Действительно, переломы позвонков чаще встречаются у пациентов с активной акромегалией по сравнению с теми пациентами, у которых течение болезни контролируется лечением (80% по сравнению с 44%, $p=0,03$). Продолжительность нелеченного гипогонадизма была достоверно больше у пациентов с переломами, по сравнению с пациентами без переломов позвонков ($p=0,04$), хотя не было найдено различий в уровне тестостерона ($p=0,6$) и встречаемостью гипогонадизма ($p=0,3$) в этих двух группах пациентов с акромегалией. В описываемых группах пациентов не было найдено достоверных различий в возрасте и МПК (Z-score). У пациентов с гипогонадизмом и нормальной половой функцией не было найдено различий в частоте переломов.

Не было найдено различий в концентрации сывороточного кальция и паратгормона между пациентами с акромегалией и контрольной группой. Гиповитаминоз D был найден у 47,2% пациентов с акромегалией и 15,4% в контрольной группе ($p=0,04$). У пациентов с акромегалией отсутствовала достоверная корреляция между частотой переломов и сывороточной концентрацией 25-гидроксивитамина D (OR 0,9, С.И. 95% 0,89-1,01, $p=0,08$) и наличием гиповитаминоза D (OR 2,9, С.И. 95% 0,9-9,7, $p=0,07$). Продолжительность активной стадии болезни у пациентов, у которых оценивался метаболизм кальция, достоверно коррелировала с частотой переломов позвонков после коррекции гиповитаминоза D (OR 1,1, С.И. 95% 1,02-1,15, $p=0,006$).

В исследовании Mazzioti G. и соавторов у пациентов (мужчин) с акромегалией и нормальной МПК были выявлены переломы тел позвонков [48]. Эти данные подтверждают, что МПК является слабым

Таблица 6.

МПК проксимального отдела бедренной кости у пациентов с акромегалией в зависимости от активности болезни и функционирования половых желез (по Bolanowski M, 2006)

Группа	Шейка бедра (г/см ²)	Треугольник Варда (г/см ²)	Большой вертел (г/см ²)
женщины:	0,982±0,135	0,811±0,161	0,831±0,120
ремиссия	1,007±0,137	0,844±0,167	0,855±0,134
активная стадия	0,966±0,134	0,790±0,158	0,815±0,110
эугонадные	0,980±0,117	0,839±0,128	0,853±0,141
гипогонадные	0,983±0,147	0,795±0,179	0,818±0,107
контроль	0,980±0,134	0,805±0,115	0,868±0,090
мужчины:	1,064±0,187	0,871±0,185	0,967±0,127
ремиссия	0,989±0,144	0,794±0,175	0,913±0,111
активная стадия	1,138±0,201**	0,948±0,168	1,020±0,125**
эугонадные	1,153±0,167***	0,939±0,180	1,020±0,118***
гипогонадные	0,955±0,154*	0,789±0,163	0,902±0,112*
контроль	0,971±0,167	0,781±0,193	0,870±0,157

Примечание: * $P < 0,05$ между подгруппами пациентов;

** $P < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Таблица 7.

Сывороточная концентрация ЩФ, остеокальцина и СТХ у женщин и мужчин с акромегалией в зависимости от активности болезни и функционального состояния гонад по сравнению с контрольной группой (по Bolanowski M, 2006)

Группа	ЩФ (U/L)	Остеокальцин (нг/мл)	СТХ (пмоль/л)
женщины:	43,36±32,77	35,87±19,97	6064,9±4176,7
ремиссия	28,40±15,13***	26,50±17,62*	4262,0±3405,0*
активная стадия	54,05±37,83	44,69±18,33***	7667,5±4225,5*
эугонадные	33,29±21,03	25,07±11,56**	4895,5±3513,0
гипогонадные	49,77±37,49	44,87±21,26**	6988,1±4510,5
контроль	52,08±32,70	26,04±6,25	4580,0±2467,7
мужчины:	34,47±37,57	34,23±22,34	6725,9±4235,3
ремиссия	18,67±8,57	19,51±8,83**	4143,6±2732,0*
активная стадия	45,00±45,96	48,94±22,25*****	8533,6±4254,0*
эугонадные	46,50±55,16	40,11±24,35	6118,7±4121,5
гипогонадные	26,44±19,69	29,52±20,63	7151,0±4480,8
контроль	37,00±2,31	26,28±4,72	4541,6±1578,6

Примечание: * $P < 0,05$ между подгруппами пациентов;

** $P < 0,01$ между подгруппами пациентов;

*** $P < 0,05$ в сравнении с контрольной группой;

**** $P < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

предиктором риска переломов при различных формах вторичного остеопороза [65, 47, 62, 66, 10, 50]. Действительно МПК позвонков и бедра не различалась у пациентов с акромегалией и в контрольной группе. Приведенные результаты подтверждают предыдущее исследование, в котором мужчины с акромегалией также имели схожие результаты МПК, минеральный состав кости с контрольной группой [64].

Переломы тел позвонков чаще встречаются у пациентов с активной акромегалией по сравнению с теми пациентами, у которых достигнута ремиссия терапевией аналогами соматостатина. Остается непонятным свя-