

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический
институт им. М.Ф. Владимирского

На правах рукописи

ТИТАЕВА Анастасия Андреевна

**ИЗМЕНЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ
АКРОМЕГАЛИЕЙ**

Специальность 14.01.28 – Гастроэнтерология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
профессор Белоусова Е.А.

Научный консультант:
доктор медицинских наук
Терещенко С.Г.

Москва, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. Обзор литературы.....	9
1.1 Акромегалия, этиология, диагностика, лечение	9
1.2 Соматотропный гормон, инсулиноподобный фактор роста-1, белок, связывающий инсулиноподобный ростовой фактор.....	13
1.3 Роль СТГ и соматостатина в функционировании пищеварительного тракта у больных акромегалией.....	17
1.4 Инфекция <i>Helicobacter pylori</i>	20
Глава 2. Материалы и методы.....	27
2.1 Характеристика обследованных групп больных акромегалией.....	27
2.2 Характеристика исследованных групп больных	29
2.3 Формирование контрольных групп.....	30
2.4 Количество и структура проведенных исследований верхнего и нижнего отделов ЖКТ.....	30
2.5 Характеристика методов исследования	34
2.6 Гистологическое исследование слизистой оболочки пищеварительного тракта	35
2.6.1 Патоморфологическое исследование.....	36
2.7. Статистическая обработка полученных данных.....	36
Глава 3. Результаты исследований.....	37
3.1 Характер изменений верхнего и нижнего отделов пищеварительного тракта при акромегалии	37
3.1.1 Результаты эндоскопических исследований верхнего отдела желудочно-кишечного тракта	37
3.1.2 Результаты эндоскопических исследований нижнего отдела желудочно-кишечного тракта	42
3.2 Динамика эндоскопических изменений верхних и нижних отделов ЖКТ у основной группы пациентов на фоне разных видов лечения.....	44

3.2.1 Верхний отдел пищеварительного тракта	44
3.2.2 Нижний отдел пищеварительного тракта	46
3.3 Динамика изменений ЖКТ в течении 5 лет на фоне лечения	48
3.3.1 Характер изменений верхнего отдела пищеварительного тракта в течении 5 лет после начала лечения	49
3.3.2 Характеристика изменений слизистой оболочки нижних отделов ЖКТ в течении 5 лет после начала лечения	53
3.4 Хеликобактерная инфекция слизистой оболочки желудка при акромегалии ..	56
3.4.1 Оценка частоты <i>Helicobacter pylori</i> у больных акромегалией	56
3.4.2 Анализ частоты хеликобактериоза у больных акромегалией, контрольной группы и в группах сравнения	57
3.4.3 Эрозивный процесс слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, ассоциированный с <i>H. pylori</i>	58
4. Разработка оптимальных алгоритмов диагностики и мониторинга изменений желудочно-кишечного тракта у больных акромегалией	60
Заключение	63
Выводы	76
Практические рекомендации	77
Клиническое наблюдение	78
Список сокращений	81
Список литературы	82

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Акромегалия – тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией соматотропного гормона (СТГ) опухолью гипофиза (98%) у лиц с завершенным физиологическим ростом. Чаще всего начало акромегалии приходится на возраст 20-40 лет, но наблюдается и в возрасте старше 50 лет. Распространенность акромегалии составляет 5-7 случаев на 100 тыс. Ежегодно фиксируется 0,3 – 0,4 новых случаев акромегалии на сто тысяч населения [12, 13, 14].

Поражение слизистой оболочки пищеварительного тракта при акромегалии носит сочетанный характер и обусловлено целым рядом патогенетических факторов, среди которых: повышение уровня СТГ, прогрессирующие гиперпластические изменения, длительность заболевания, хроническая декомпенсация углеводного обмена, снижение секреции соляной кислоты. Одной из основных причин неблагоприятного течения и сокращения жизни больных являются новообразования желудочно-кишечного тракта [12, 119-121].

В клинических рекомендациях по диагностике и лечению акромегалии Американской ассоциации эндокринологов из всех многообразных клинических проявлений акромегалии были выделены 12 наиболее характерных для данного заболевания признаков, среди которых назван и полипоз толстой кишки [87].

Однако, ни в отечественной, ни в зарубежной литературе не было уделено достаточно внимания диагностике поражений желудочно-кишечного тракта у больных акромегалией, в то время как они могут оказывать неблагоприятное влияние на течение основного заболевания.

В одном из первых исследований по оценке состояния толстой кишки частота полипоза при акромегалии составила 22% против 8% у лиц в популяции [65]. В других исследованиях у пациентов с акромегалией полипоз толстой кишки был обнаружен в 41% – 53% случаев против 8-14% случаев [55].

При акромегалии было показано повышение частоты колоректального рака, однако данные варьировали от 2-х до 14-кратного увеличения [60, 65, 106]. Таким

образом, становится очевидным, что точных данных о характере и частоте поражений толстой кишки у больных акромегалией до настоящего времени не выявлено.

Верхний отдел желудочно-кишечного тракта исследован недостаточно. Есть лишь единичные исследования, указывающие на то, что распространенность рака желудка у больных акромегалией не превышает общепопуляционную [121]. Однако, исходя из того, что основными препаратами для нормализации повышенных уровней гормона роста являются аналоги соматостатина, оказывающие непосредственное влияние на желудочную секрецию, представляется актуальным также решение вопроса о распространенности эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с аденомой гипофиза.

Результаты гистологического исследования материалов новообразований толстой кишки свидетельствуют о преобладании аденоматозных полипов, а также рака толстой кишки [120]. Данных о гистологических изменениях слизистых оболочек из верхних отделов желудочно-кишечного тракта при акромегалии не было найдено ни в отечественной, ни в зарубежной литературе.

Общеизвестна приоритетная роль инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в развитии воспалительно-дегенеративных изменений слизистой оболочки желудка. Международным агентством по изучению рака ВОЗ инфекция *H. pylori* была отнесена к канцерогенам первой группы по возникновению рака желудка [40]. Данных о частоте хеликобактериоза и его влиянии на развитие воспалительно-деструктивных и/или неопластических изменений в слизистой оболочке верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных акромегалией нами обнаружено не было.

Необходимым условием для статистически значимого анализа является использование регистров систематизированных баз данных о пациентах с аденомой гипофиза, в частности регистра Московской области больных акромегалией, который был создан в 2005 году [28].

С учетом вышеизложенного, профилактика изменений, прежде всего, неопластического характера со стороны желудочно-кишечного тракта у больных акромегалией, представляется весьма актуальной задачей. С этих позиций не менее важной является разработка оптимального алгоритма диагностики поражений желудочно-кишечного тракта у больных акромегалией.

Цель работы. Установить частоту и характер поражений верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта у больных акромегалией.

Задачи исследования:

1. Оценить частоту, характер и структуру неопластических и других изменений верхних и нижних отделов пищеварительного тракта при акромегалии.
2. Оценить динамику выявленных изменений на фоне различных видов лечения акромегалии (хирургического, медикаментозного, лучевого).
3. Изучить частоту хеликобактерной инфекции и ее влияние на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки при акромегалии.
4. Разработать алгоритмы эндоскопического обследования и мониторинга изменений верхнего и нижнего отделов желудочно-кишечного тракта при акромегалии.

Научная новизна. Впервые определены частота, структура и характер патологии верхнего и нижнего отделов пищеварительного тракта у больных акромегалией.

Изучена зависимость развития эрозивно-язвенных и неопластических изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у больных акромегалией от характера и длительности проводимого лечения.

Установлена более высокая частота хеликобактерной инфекции у больных акромегалией по сравнению с группой сравнения. Выявлено, что эрозивно-язвенные изменения могут быть обусловлены не только хеликобактерной инфекцией, но и основным заболеванием.

Разработаны алгоритмы эндоскопического обследования и мониторинга изменений желудочно-кишечного тракта при акромегалии.

Практическая значимость исследования. Установлено, что акромегалия ассоциируется с повышенной частотой эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки.

Неопластические образования желудка и толстой кишки имеют характер гиперпластических полипов, тубулярных аденом, злокачественных новообразований.

Определено, на возникновение эрозий может оказывать влияние как хеликобактерная инфекция, так и основное заболевание.

Выявлено, что на фоне всех видов лечения акромегалии остается риск возникновения неопластических и эрозивно-язвенных изменений желудочно-кишечного тракта.

Частота рецидивов эрозивно-язвенных и неопластических поражений при радикальном (хирургическом) ниже, чем при медикаментозном лечении. У больных, получающих только аналоги соматостатина, рецидив возникает на 1ом году после начала лечения, а при комбинированном лечении – через 4 года.

На основании временных интервалов появления эрозивно-язвенных и неопластических образований предложены алгоритмы эндоскопического обследования и мониторинга изменений желудочно-кишечного тракта при акромегалии.

Положения, выносимые на защиту.

1. Акромегалия ассоциируется с повышенной частотой эрозивно-язвенных изменений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, увеличивающихся при наличии хеликобактерной инфекции, а также дивертикулезом толстой кишки и долихосигмой.
2. У больных с аденомой гипофиза увеличена частота полиповидных образований верхнего и нижнего отделов пищеварительного тракта, в большей степени за счет гиперпластических полипов.
3. Частота возникновения патологии верхнего и нижнего отделов пищеварительного тракта при смешанном лечении акромегалии

(хирургическое, медикаментозное, лучевое в различных комбинациях) ниже, чем при монотерапии аналогами соматостатина.

Апробация работы и публикации

Официальная апробация диссертационной работы состоялась на совместном заседании секции «Терапия» Ученого совета, эндоскопического отделения, отделения гастроэнтерологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 25.12.2018 г.

Результаты работы были представлены на Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии» (ноябрь 2013 г., Москва), на XXII Объединенной российской гастроэнтерологической неделе (октябрь 2016 г., Москва), на заседаниях Московского областного общества эндоскопистов (февраль 2017 г., сентябрь 2018 г., Москва), на Научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии» (ноябрь 2017 г., Москва).

По теме работы было опубликовано 12 научных публикациях, среди которых 3 статьи в научных изданиях, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией, в том числе 1, входящим в международную базу цитирования Scopus, а также тезисы, опубликованные в сборниках европейских и российских конференций.

Объём и структура диссертации

Материалы диссертации изложены на 95 страницах машинописного текста. Работа включает: введение, 3 главы, выводы, практические рекомендации и список сокращений. Библиографический указатель содержит 137 источников литературы (38 отечественных и 99 зарубежных авторов). Диссертация иллюстрирована 9 таблицами и 25 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Акромегалия, этиология, диагностика, лечение

Акромегалия – нейроэндокринное заболевание, развивающееся вследствие хронической гиперпродукцией СТГ опухолью гипофиза у лиц с завершенным физиологическим ростом и характеризующееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, нарушением морфофункционального состояния сердечно-сосудистой, легочной системы, периферических эндокринных желез, различных видов метаболизма [13, 14, 31, 88].

Вследствие гиперпродукции СТГ при акромегалии происходит рост всех органов и тканей, что обуславливает появление главных клинических симптомов заболевания. Продуцируемый в избытке СТГ индуцирует повышенную секрецию факторов роста, в основном, инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), который в большом количестве вырабатывается в печени, а также местную продукцию других факторов роста и белков, связывающих ИФР-1 (БСИФР-1) и др. Гиперфункция оси СТГ—ИФР-1 приводит не только к вышеописанным изменениям, но и к повышению риска возникновения доброкачественных и злокачественных новообразований. Частота развития доброкачественных и злокачественных опухолей различной локализации у больных акромегалией превышает таковую в общей популяции [57, 60, 111].

Чаще всего начало акромегалии приходится на возраст 20-40 лет, но наблюдается и в возрасте старше 50 лет. Распространенность акромегалии составляет 5-7 случаев на сто тысяч населения. Ежегодно фиксируется 0,3 – 0,4 новых случая акромегалии на сто тысяч населения [13]. В Московского областном регистре больных акромегалией на конец 2017 года насчитывается 304 пациентов с данной патологией [15, 28].

Заболевание характеризуется высокой степенью ранней инвалидизации и смертности больных [79, 105, 107, 110]. В эпидемиологических исследованиях

было показано, что при акромегалии уменьшается продолжительность жизни. Если общепопуляционный стандартизированный уровень смертности принять за 1,0, то по данным мета-анализа 16 крупных исследований, средневзвешенный стандартизированный уровень смертности пациентов с акромегалией составляет 1,72 (95% доверительный интервал 1,62-1,83) [64]. При отсутствии контроля над секрецией СТГ и ИФР-1 среди пациентов с акромегалией отмечено повышение риска общей смертности на 32% по сравнению с общепопуляционными показателями [80]. Примерно 60% больных акромегалией умирают от сердечно-сосудистой патологии, 25% – от легочных осложнений и 15% – от онкологических заболеваний (рака толстой кишки, кожи, щитовидной железы) [60]. Поэтому своевременная диагностика акромегалии является актуальной проблемой.

Первоначально диагноз акромегалии основывается на клинической симптоматике, хотя вследствие медленного развития физикальных изменений, заболевание в течении многих лет может оставаться нераспознанным. Лабораторная диагностика акромегалии начинается с измерения показателей СТГ и ИФР-1. Уровни ИФР-1 подвергаются циркадным изменениям значительно в меньшей степени, чем уровни СТГ, поэтому определение этого гормона является надежным маркером для диагностики, мониторинга и скрининга акромегалии. При высоком уровне ИФР-1 необходимо провести анализ уровня гормона роста с применением орального глюкозотолерантного теста. Далее для подтверждения наличия опухоли используются инструментальные методы исследования, такие как МРТ головного мозга, при наличии противопоказаний к проведению данного исследования – компьютерную томографию головного мозга [14, 16].

Цели лечения акромегалии включают в себя:

1. Нормализацию гормональных показателей:

- СТГ менее 2,5нг/мл (при лечении длительно действующими аналогами соматостатина);
- минимальный уровень СТГ\ОГГТ менее 1нг/мл (после аденомэктомии) [105];

- нормализация уровня ИФР-1 согласно половым и возрастным характеристикам [41, 65, 87].

2. Уменьшение объема опухоли.
3. Контроль системных осложнений и устранение обратимых симптомов заболевания.
4. Минимизация риска преждевременной смерти (что достигается нормализацией гормональных показателей и контролем осложнений акромегалии [73].

Лечение акромегалии включает в себя 3 метода:

- хирургическое лечение (транссфеноидальная аденомэктомия);
- медикаментозная терапия;
- лучевая терапия.

Транссфеноидальная аденомэктомия в качестве выбора первичного лечения применяется при:

- интраселлярных микроаденомах;
- неинвазивных макроаденомах;
- симптомах компрессии зрительных нервов, хиазмы;
- апоплексии гипофиза.

При экстраселлярной макроаденоме может быть назначена операция для уменьшения размеров опухоли.

В качестве медикаментозной терапии в настоящее время используется 3 класса препаратов:

- аналоги соматостатина;
- агонисты рецепторов дофамина;
- антагонисты рецепторов СТГ.

Аналоги соматостатина – препараты первой линии в качестве медикаментозной терапии акромегалии [14, 90]. В России зарегистрированы следующие препараты из группы аналогов соматостатина: октреотид и его аналоги, ланреотид и его аналоги. Также существуют пролонгированные формы данных препаратов.

Главным показанием для назначения аналогов соматостатина является дополнительная терапия при сохранении активности заболевания в исходе хирургического вмешательства. При макроаденоме и низкой вероятности эффективности операции, также при противопоказаниях к операции и для улучшения гормональных показателей перед операцией, возможно назначение аналогов соматостатина в качестве первичной лекарственной терапии [17, 116].

В группе препаратов агонистов дофамина доступны в настоящее время два представителя: каберголин и бромкриптин. Эти препараты могут быть назначены в качестве первичной медикаментозной терапии у пациентов с умеренным повышением уровня ИРФ-1 и/или в комбинации с аналогами соматостатина, а также у пациентов с сопутствующей гиперпролактинемией [57].

Антагонисты рецепторов к СТГ – пегвисомант и его аналоги показаны в случае резистентности к терапии длительнодействующими аналогами соматостатина.

Существует два основных типа лучевой терапии: фракционная радиотерапия и стереотаксическая радиотерапия. Сроки наступления ремиссии при проведении стереотаксической терапии составляют от 5 до 20 лет, фракционной радиотерапии- от 2 до 7 лет, что является очень длительным периодом, в течении которого могут дать о себе знать многочисленные осложнения, развивающиеся при акромегалии. Поэтому лучевая терапия назначается как первичный метод лечения при:

- невозможности проведения аденомэктомии;
- в случае неполного удаления аденомы;
- пациентам, резистентным к терапии аналогами соматостатина.

В остальных случаях лучевая терапия является дополнительным методом лечения после проведение хирургического лечения или в дополнение к лекарственной терапии [14].

1.2 Соматотропный гормон, инсулиноподобный фактор роста-1, белок, связывающий инсулиноподобный ростовой фактор

Соматотропный гормон, продуцируемый аденогипофизом, играет важную роль в регуляции метаболического гомеостаза. Соматотропин является основным гормоном, стимулирующим линейный рост. Он способствует росту костей в длину, росту и дифференцированию внутренних органов, развитию мышечной ткани. Основные эффекты соматотропина на уровне костной ткани состоят в стимуляции роста хряща.

Также он является ключевым регулятором метаболизма, осуществляющим свое действие в различных органах, тканях, системах в течение всей жизни. Считается, что основные эффекты соматотропина связаны с его влиянием на обмен веществ, приводящим к усилению липолиза и уменьшению массы жировой ткани, улучшению усвоения аминокислот и усилению синтеза белка [19, 80].

Существенная часть эффектов гормона роста опосредуется специальными гуморальными факторами печени, почек и костной ткани, получившими название инсулиноподобные факторы роста (ИФР-1, ИФР-2, соматомедины).

Свое название они получили, будучи структурно сходны с молекулой инсулина.

ИФР обладают выраженными иммуностимулирующими свойствами, способствуют нормализации метаболизма и играют существенную роль в контроле клеточного цикла и апоптоза [84, 97, 98, 104, 108, 135].

Помимо ИФР СТГ индуцирует также продукцию ИФР-связывающих белков (ИФРСБ), основным из которых является ИФРСБ-3. Главной функцией ИФРСБ-3 является регуляция активности ИФР-1. Он ограничивает эффекты последнего за счет связывания с ним вблизи мембраны в экстраклеточном матриксе [11, 80, 109, 114].

То есть, повышение ИФР-1 ассоциировано с ростом клеточной пролиферации, тогда как закономерное увеличение ИФРСБ-3 активирует апоптотическую активность [45, 84, 106, 118] (рисунок 1).

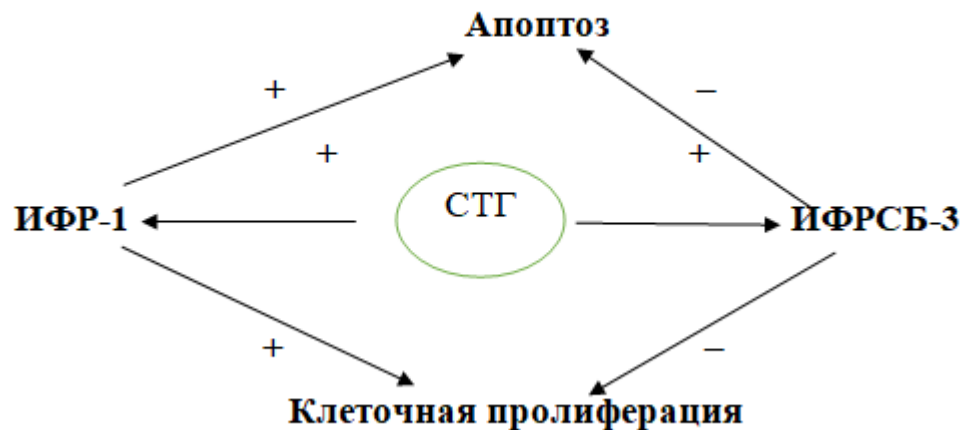


Рисунок 1– Влияние ИФР-1 и ИФРСБ-3 на клетки

Таким образом, дебют симптомов основного заболевания в тех или иных органах у больных акромегалией зависит от дисбаланса между ИФР-1 и ИФРСБ-3.

Также существует мнение, что развитие иммунной недостаточности при активной акромегалии ассоциировано со снижением концентрации внутриклеточных метаболических ферментов лимфоцитов, изменением реакций кислородзависимого метаболизма нейтрофилов периферической крови. При достижении ремиссии активируются компенсаторные возможности апоптоза, что подтверждает участие иммунологических расстройств в патогенезе развития неопластических осложнений акромегалии [21].

Однако, исходя из данных отечественной и зарубежной литературы, единого мнения об определенной зависимости уровня гормонов и патологии ЖКТ при акромегалии не существует.

Одной из причин смерти больных акромегалией является развитие неопластических процессов различной локализации, в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта [41, 44, 46, 64, 78, 88, 101, 117, 123, 135].

В литературе широко обсуждается распространенность и возможность озлокачествления у данной группы пациентов полипов толстой кишки, который, по данным клинических рекомендаций по диагностике и лечению акромегалии

Американской ассоциации эндокринологов-клиницистов, является одним из 12 наиболее характерных для данного заболевания проявлением [87].

Некоторые авторы не выявили повышенного риска злокачественных заболеваний у данной группы больных [121]. В то же время, другие исследования указывают на увеличение в 1,5–4 раза риска развития опухолей различной локализации, в том числе, желудочно-кишечного тракта, у больных акромегалией по сравнению с общей популяцией [44, 46, 49, 56, 86, 91, 110, 111, 117].

Исходя из результатов исследования D. Dworakovska и соавт. [69], уровень СТГ был повышен у пациентов с гиперпластическими полипами на первой колоноскопии, но разницы в уровне гормона роста при различных гистологических вариантах полипов не было. Из всех 254 пациентов уровень ИФР-1 у пациентов с аденомами толстой кишки значимо не отличался от уровней соматомедина при осмотре нормальной кишки.

В системном обзоре осложнений и заболеваний, ассоциированных с акромегалией, было показано, что при умеренно повышенных концентрациях ИФР-1 развиваются гиперпластические полипы толстой кишки, более высокие концентрации ИФР-1 ассоциированы с аденомами [58], что кажется вполне логичным. Аналогичные результаты получили и другие исследователи, сделавшие вывод, что ИФР-1 играет решающую роль в развитии злокачественных опухолей [86].

Однако, ряд авторов считает, что первоначальный уровень ИФР-1 никак не влияет на наличие или отсутствие опухолей, также как половая принадлежность и возраст. M. J. Wassenaar и соавт. [132], анализируя заключения 107 колоноскопий у пациентов с акромегалией, опубликовали следующие результаты: дивертикулы толстой кишки были найдены у 37% пациентов, долихоколон- у 34%, аденоматозные полипы – у 34%. Все показатели были повышены в сравнении с контрольной группой. При обнаружении дивертикулов толстой кишки гормон роста и ИФР-1 были повышены на момент постановки диагноза акромегалии. Долихоколон и аденоматозные полипы ассоциированы только с повышенным уровнем ИФР-1.

Авторы предполагают, что при акромегалии причиной дивертикулеза является неправильная регуляция внеклеточного матрикса, что является следствием повышенных уровней гормона роста и ИФР-1. Гормон роста вовлечен в регуляцию внеклеточного матрикса таким образом, что он повышает генную экспрессию матричной металлопротеиназы (ММП), которая может менять состав внеклеточного матрикса [48], подобно тем изменениям, которые находят в сердце и аорте у больных акромегалией [129].

ММП относятся к семейству внеклеточных протеиназ. Они являются ключевыми ферментами метаболизма компонентов соединительной ткани, участвуют в различных физиологических и патологических процессах, требующих пролиферации и миграции клеток, а также перестройки внеклеточного матрикса [48, 126]. Нарушение равновесия между активностью ММП и их ингибиторов может оказывать глубокое воздействие на состав межклеточного матрикса и влиять на различные функции клеток, включая адгезию, миграцию и дифференциацию [129].

Кроме того, одним из субстратов ММП является фермент, активно разрушающий ИФРСБ-3 [48]. Этот фермент экспрессируется в эпидермисе человека и играет роль в клеточной пролиферации и миграции и адгезии к коллагену I типа [134].

Отмечено, что повышенный уровень одного вида из семейства матричных металлопротеиназ – ММП-7- является плохим прогностическим фактором у больных колоректальным раком [126]. На мышинной модели рака кишечника было показано, что при отсутствии MMP-7 формирование опухоли уменьшалось на 67% [134].

Таким образом, СТГ повышает экспрессию ММП, а последние, в свою очередь, препятствуют разрушению ИФРСБ-3. Однако, на этом данные литературы о влиянии соматотропного гормона и ИФР-1 на клетки пищеварительной системы ограничиваются.

Кроме того, ни в одном исследовании нет данных, затрагивающих влияние повышенного уровня гормонов аденогипофиза на верхний отдел

пищеварительного тракта (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка), хотя очевидно, что патологическое увеличение СТГ И ИФР может затрагивать не только толстую кишку, но и желудок, и пищевод.

1.3 Роль СТГ и соматостатина в функционировании пищеварительного тракта у больных акромегалией

В норме функционирование пищеварительного тракта зависит, в том числе, и от действия системы «СТГ-соматостатин».

Посредством СТГ увеличивается выделение гастрина, серотонина, пепсина, желудочного сока, усиливается перистальтика желудка, кишечника.

Поражение слизистой оболочки пищеварительного тракта (ПТ) при акромегалии носит сочетанный характер и обусловлено целым рядом патогенетических факторов, среди которых: повышение уровня СТГ, прогрессирующие гиперпластические изменения, длительность заболевания, хроническая декомпенсация углеводного обмена, повышение секреции соляной кислоты.

Повышенный уровень СТГ, индуцирующий избыток ИФР-1, который обладает сильным пролиферативным и анаболическим эффектом [31], влияет на состояние всех органов и тканей. ПТ также подвергается действию ИФР-1.

Обеспечение постоянства клеточного состава слизистой оболочки желудка возможно при строгой координации процессов пролиферации и гибели клеток. Клеточное обновление регулируется следующим образом: на утрату части эпителиоцитов генеративная зона отвечает усиленным новообразованием клеток и ускорением их миграции [23].

Вероятно, клетки ЖКТ должны иметь определенную чувствительность к действию СТГ через ИФР-1. Соответственно, на интенсивность процессов апоптоза и пролиферации клеток ПТ влияют повышенные концентрации ИФР-1, что может играть роль в развитии неопластических процессов за счет подавления ингибирования белка Ki-67, отвечающего за митотическое деление клеток [30].

Известно, что антагонистом соматотропного гормона является соматостатин – пептидный гормон гипоталамуса. Вырабатывается он также D-клетками, располагающимися в островках Лангерганса поджелудочной железы, желудке и кишечнике.

Соматостатин является ингибитором продуцируемых различных пептидов верхнего отдела пищеварительного тракта и серотонина. Соматостатин тормозит секрецию инсулина, глюкагона, гастрина, холецистокинина, вазоактивного интестинального полипептида, инсулиноподобного фактора роста-1. Содержание соматостатина и число клеток-продуцентов соматостатина в органах пищеварительной системы представлено в таблице 1 [29].

Таблица 1 – Количество вырабатываемого соматостатина в пищеварительном тракте

Отдел ЖКТ	Пищевод	Дно желудка	Антральный отдел желудка	ДПК	Тощая кишка	Подвздошная кишка	ТК	ПЖ
Содержание соматостатина, пмоль/г	0,1	89,0	310	210	11	40	2	24
Количество клеток-продуцентов соматостатина на мм ²	0	11–30	31	1–10	1–10	0	0	31

В отечественной и зарубежной литературе нами было найдено небольшое количество исследований, посвященных тому, как дисбаланс вышеописанных гормонов сказывается на функционировании желудочно-кишечного тракта.

В настоящее время установлена недостаточность при язвенной болезни интестинального гормона соматостатина, который тормозит секрецию гипофизом гормона роста, подавляет в норме пепсино- и кислотообразование в желудке и регулирует кровообращение в гастродуоденальной зоне путем ингибирования продукции гастрина. При недостаточности соматостатина нарушается микроциркуляция в слизистой оболочке и повышаются агрессивные свойства

желудочного сока, что также способствует язвообразованию. Закономерно повышается уровень ряда гормонов гипофиза (соматотропина, кортикотропина, тиротропина), что является отражением повышенной функции гипоталамуса. Повышается уровень гормона катаболического действия щитовидной железы – тироксина и снижается уровень физиологического стимулятора белково-синтетических процессов инсулина [2, 4, 20, 25].

Исходя из результатов исследования Ciobanu L. и Dumitrascu DL., которые изучали желудочно-кишечный тракт у больных акромегалией, клинически это заболевание ассоциировано с такими осложнениями, как запоры, высокая частота полипов и рака толстой кишки, также желчнокаменной болезни у больных, которые получают лечение соматостатином [43, 59].

S. Cheng и соавторы, обследуя 408 пациентов с акромегалией из трех медицинских центров Канады на предмет роли диабета и нарушенной толерантности к глюкозе в появлении неоплазий, отметили, что наиболее частой локализацией для новообразований является желудочно-кишечный тракт (11,5%). При этом, доброкачественные образования также чаще всего встречались в желудочно-кишечном тракте (62%), но отражения влияния гормонов на эти изменения в исследовании не нашлось [58].

В исследовании с 19 больными акромегалией, проведенном Fernanda Bolfi и соавторами, говорится о том, что наиболее явной в их работе стала корреляция между акромегалией и раком толстой кишки, что является, с их точки зрения, основанием рекомендовать скрининг рака толстой кишки у пациентов с акромегалией, как только им был поставлен диагноз [55]. Однако, данное исследование не является столь очевидным, ввиду небольшого количества пациентов.

D. Dworakovska и соавт. ретроспективно анализировали результаты проведенных за 16 лет эндоскопических исследований толстой кишки у 254 пациентов с акромегалией. В результате этой работы был сделан вывод, что обнаружение новообразований при первой колоноскопии достоверно определяло повышенный риск аденомы при последующих исследованиях: вторая

колоноскопия. Но для исследователей осталось непонятным, с чем это может быть связано: с повышением пролиферативной активности клеток или же, напротив, с уменьшением маркеров апоптоза, а также, какова роль ИФР-1 в данном процессе [68].

Суммируя результаты вышеописанных исследований, становится очевидно, что акромегалия действительно ассоциирована с повышенным риском опухолевых образований. Однако, данные литературы ограничиваются указаниями на риск развития опухолей толстой кишки при акромегалии.

Исследований, касающихся риска развития и частоты эрозивно-язвенных поражений СО верхних отделов ЖКТ у данной группы больных, нами найдено не было.

1.4 Инфекция *Helicobacter pylori*

В 1984 г. Б. Маршалл и Д. Уоррен обнаружили грамотрицательные бактерии в слизистой оболочке желудка человека и доказали их значение в патологии верхних отделов ЖКТ, за что в 2005 г. были удостоены Нобелевской премии [131]. Следует отметить, что, по мнению многих ученых, главным достижением научных исследований в области гастроэнтерологии XX века явилось изучение *H.pylori* и его роли в патогенезе заболеваний желудочно-кишечного тракта [5, 6, 7, 8, 128]. При этом *H. pylori* рассматривается как часть микробиоты человека и, в зависимости от конкретных условий, может выступать как в качестве комменсала, так и патогена [9].

Эпидемиологическими исследованиями установлено, что *H. pylori* - инфекция широко распространена в мире: до 50% популяции всех континентов планеты инфицировано *H. pylori* [83]. Этот показатель варьирует в зависимости от уровня социального развития страны, достигая 80% в России, по данным некоторых исследователей [22].

Международное агентство по изучению рака ВОЗ в 1994 году включило инфекцию *H. pylori* в группу риска по возникновению рака желудка [40, 42, 52, 53, 70, 82, 115].

В литературе встречаются работы, в которых установлена связь возникновения рака желудка с инфекцией *H. pylori* [18, 27, 39, 51, 52, 95].

Авторы указывают, что данная инфекция, поддерживая хроническое воспаление СОЖ, приводит к нарушению механизмов защиты и окислительному повреждению клетки, а эрадикационная терапия приводит к снижению активности воспаления и снижает риск развития рака желудка [10, 34, 137].

Другие исследователи придерживаются мнения, что *H. pylori* является составной частью микробиоценоза желудка, и организм человека и *H. pylori* изначально были комменсалами [35, 36, 51, 52, 53, 71].

Взаимосвязь хронического гастрита и рака желудка была доказана рядом научных исследований как за рубежом, так и в России в 50-70-х годах прошлого века. Еще в тот период было отмечено, что необходимыми условиями для возникновения рака являются нарушения клеточного обновления – кишечная метаплазия и атрофия слизистой оболочки, создающие предпосылки для дисплазии эпителия – предракового состояния [32, 50]. Таким образом, *H. pylori*, хронический гастрит, кишечная метаплазия, атрофия и рак желудка – звенья одной цепи, в которой иницилирующую роль играет микроорганизм.

В ответ на инвазию *H. pylori* у человека развивается хронический воспалительный процесс в слизистой оболочке, сопровождающийся дисрегенераторными изменениями эпителия, создающими, в свою очередь, фон для развития рака желудка кишечного типа.

Данный каскад патологических явлений в качестве модели развития рака желудка предложил в 1988 г. Р. Correa, однако в то время в этой модели не нашлось места для *H. pylori*. Только двумя годами позже автор ввел *H. pylori* в качестве этиологической причины гастрита и, соответственно, рака желудка [62, 63].

Указанная последовательность патологических явлений стала широко

известна и получила название парадигмы желудочного канцерогенеза (рисунок 2).

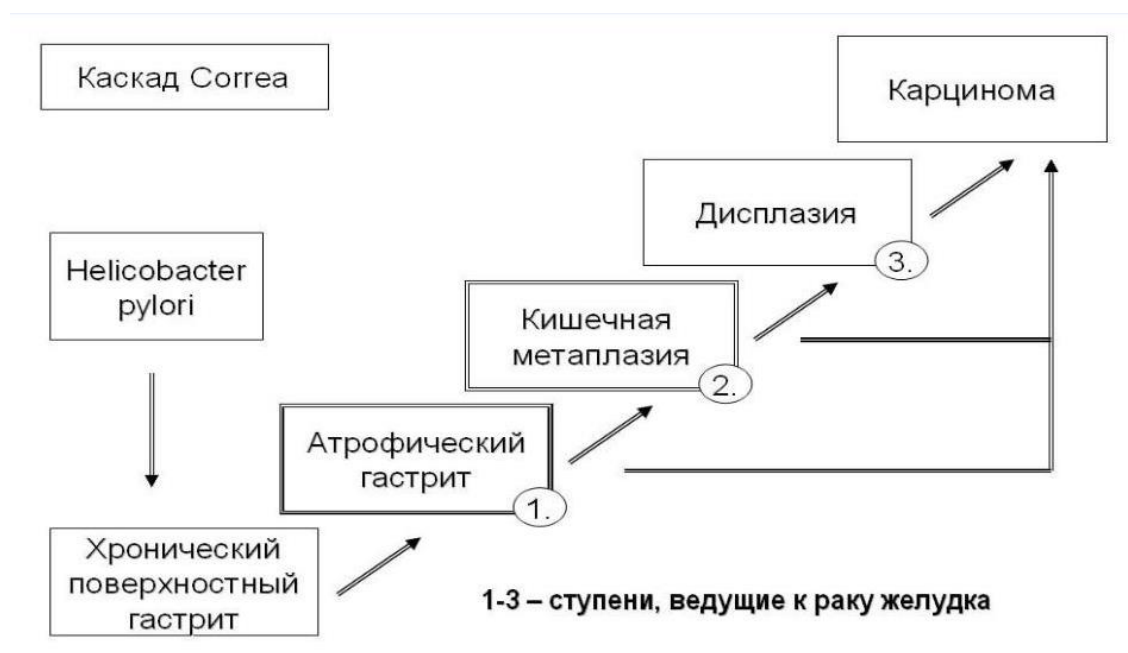


Рисунок 2 – Каскад Correa

Молекулярных изменений, которые возникают при инфекции *H. pylori* и способны привести к развитию рака желудка, не установлено. Действительно, сведений, достоверно подтверждающих синтез или секрецию *H. pylori* мутагенных или канцерогенных субстанций нет. Имеются отдельные экспериментальные исследования, показывающие способность *H. pylori* стимулировать *in vitro* рост культуры, опухолевых клеток [54].

Поэтому современные представления состоят в том, что *H. pylori* действует в качестве промотора, чем инициатора желудочного канцерогенеза. При инфицировании *H. pylori* возникает воспалительная реакция в слизистой оболочке желудка, сопровождающаяся нарушением клеточного обновления.

Первоначально избыточная пролиферативная активность эпителиоцитов СОЖ компенсируется пропорциональным нарастанием апоптоза, а затем – пролиферативный потенциал эпителиоцитов значительно преобладает над апоптозом [93, 95, 115].

При акромегалии соматотропный гормон аналогичным образом увеличивает пролиферацию клеток. Тем самым, можно предположить, что у больных с

аденомой гипофиза наличие хеликобактериоза, действуя самостоятельно в аналогичном направлении, усиливает пролиферативный эффект на слизистую оболочку желудка.

Существует мнение о влиянии *H. pylori* на моторику ЖКТ, за счет нарушения функции водителя ритма желудка, что может сопровождаться нарушением антродуоденальной координации с развитием дуоденогастрального рефлюкса что, в свою очередь, также способствует развитию кишечной метаплазии [29].

Также в последнее десятилетие большое внимание уделяется изучению роли *H. pylori* в развитии гормонально-метаболических нарушений [67, 128]. Высказывается предположение, что длительное персистирование бактерии в организме выступает в роли фактора, запускающего каскад реакций, стимулирующих воспалительные и пролиферативные изменения в стенках сосудов, вызывающих эндотелиальную микроваскулярную дисфункцию и усугубляющих метаболические нарушения [70].

Что касается исследуемой нами эндокринной патологии, то в настоящее время известно, что у человека *H. pylori* ингибирует синтез и экспрессию соматостатина желудочными D-клетками. При хроническом хеликобактерном гастрите отмечается сокращение антральной плотности D-клеток с их нормализацией после эрадикации *H. pylori*. Вследствие *H. pylori*-индуцированного ингибирования синтеза и выделения соматостатина плотность G-клеток и гастрина значительно увеличивается. Результат всех вышеуказанных гормональных изменений – повышение желудочной кислотной секреции без изменений чувствительности париетальных клеток к гастрину. Экзокринная панкреатическая секреция, как известно, ингибируется соматостатином, однако паракринный эффект снижения экспрессии соматостатина в слизистой желудка вряд ли может влиять на панкреатическую секрецию [124].

В эксперименте [67], проведенном с участием 19 здоровых добровольцев (11 - *H. pylori*-позитивных, 8 - *H. pylori*-негативных), было выявлено, что

постпрандиальная и межпищеварительная секреция гастрина была выше у инфицированных исследуемых.

Таким образом, у больных акромегалией влияние соматотропного гормона на слизистую оболочку верхнего отдела пищеварительного тракта может усугубляться также наличием обсемененности *H. pylori*. Исходя из данных литературы данное влияние может осуществляться за счет следующих однонаправленных факторов:

- увеличение содержания гормона роста в крови;
- снижение выработки соматостатина;
- увеличение продукции гастрина;
- как следствие, понижение pH желудочного сока.

С высоким уровнем доказательности Маастрихтским V консенсусом, Трансатлантической декларацией, Киотским Протоколом для снижения риска развития рака желудка рекомендуется проведение эрадикационной терапии *H. pylori* у инфицированных лиц [102]. Ввиду этого, своевременная диагностика инфекции является необходимым условием профилактики рака желудка у больных акромегалией.

В настоящее время одним из наиболее достоверных способов обнаружения *H. pylori* в СОЖ является гистологическое исследование биопсийного материала слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [33].

Данных о частоте хеликобактериоза и его влиянии на развитие воспалительно-деструктивных и/или неопластических изменений в слизистой оболочке верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных акромегалией в отечественной и зарубежной литературе не было установлено.

Однако, можно предположить, что вероятность малигнизации патологических образований у больных акромегалией повышается ввиду исходящей из патогенеза заболевания склонности к образованию неопластических образований, а также возможной обсемененности *H. pylori*, касаясь верхних отделов ПТ. Однако, подтверждения или опровержения данной гипотезы в литературе нам найти не удалось.

По данным IARS (International Agency for Research on Cancer), в структуре онкологических заболеваний рак желудка занимает четвертое место, по смертности – второе место [3, 75].

Трудности ранней диагностики малигнизированных участков обусловлены тем, что озлокачествление может располагаться в различных отделах патологических образований и быть очень небольшого размера, а также иметь мультицентрический рост [24, 72, 76, 77].

В 2012 году были предложены рекомендации по ведению пациентов с предраковыми состояниями и изменениями слизистой оболочки желудка (Guidelines for the Management of Precancerous Conditions and Lesions in Stomach), разработанные специалистами Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии, Европейской группы по изучению *Helicobacter* и Европейским обществом патологоанатомов [66].

В связи с этим совершенствование ранней диагностики рака желудка является важной медицинской проблемой. В настоящее время для этой цели применяется обширный комплекс диагностических методик.

Эндоскопический метод является ведущим в дифференциальной диагностике различной патологии слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, в том числе и связи с возможностью получать фрагменты ткани для патоморфологического исследования во время проведения эндоскопической процедуры. Это достоинство обоснованно определяет его в качестве ведущего в лечебно-диагностическом комплексе. Использование во время проведения исследования таких дополнительных методов, как хромокопия, увеличительная эндоскопия (zoom, магнификационная), NBI, дает возможность повышать эффективность определения раннего рака до 94%, а чувствительность и специфичность – 98 и 86% соответственно [85, 89, 136].

В литературе описаны макроскопические визуальные критерии малигнизации язвы: неправильная полигональная форма язвы, неровность и бугристость краев язвы, полиповидные разрастания различной формы и величины, наличие уплотненных, зернистых утолщений в ее краях, стойкую

конвергенцию складок к одному из краев язвы, наличие инфильтративного вала, бугристость дна, расширение или сглаженность складки периульцерозной слизистой, хрупкость, кровоточивость или ригидность краев язвы при биопсии [38].

Риск повышенной малигнизации полипов имеют пациенты с аденоматозными неоплазиями желудка [3, 37, 92]. К изменениям также предшествующим раку желудка относят хроническую атрофию слизистой оболочки желудка, кишечную метаплазию, семейный аденоматозный полипоз [72]. Многие специалисты сходятся во мнении, что имеет место повышенный риск возникновения рака желудка на фоне фовеолярной гиперплазии при хроническом гастрите и язве [1, 38, 128]. По мнению других, больные, у которых диагностирована фовеолярная гиперплазия, не требуют дальнейшего наблюдения [125].

Низкая частота заболеваемости акромегалией делает оценку состояния какой – либо системы при данной патологии довольно трудной, ввиду отсутствия крупных исследований. Остается не до конца изученным влияние избыточной продукции СТГ, действие ИФР-1 на ткани, клеточные структуры ЖКТ.

В 2005 году в Московской области был создан регистр больных акромегалией [28]. Материалы регистра позволили проанализировать данные результатов обследования ЖКТ, что легло в основу настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристика обследованных групп больных акромегалией

Для решения поставленных задач с 2006 по 2018 гг. было обследовано 155 больных акромегалией (таблица 2).

Все пациенты проходили стационарное лечение в отделении терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (руководитель отделения д.м.н., профессор Древаль А.В.). Распределение больных акромегалией по возрасту представлено на рисунке 3.

Таблица 2 – Характеристика больных акромегалией

Критерии	Основная группа
Возраст	58 [49; 5; 65; 5]
Пол абс.(%) Мужчины Женщины	33 (21; 3%) 122 (78; 7%)
Уровень СТГ(нг/мл)	1; 555 [0; 38; 4; 2]
Уровень ИФР-1	295 [200; 651]

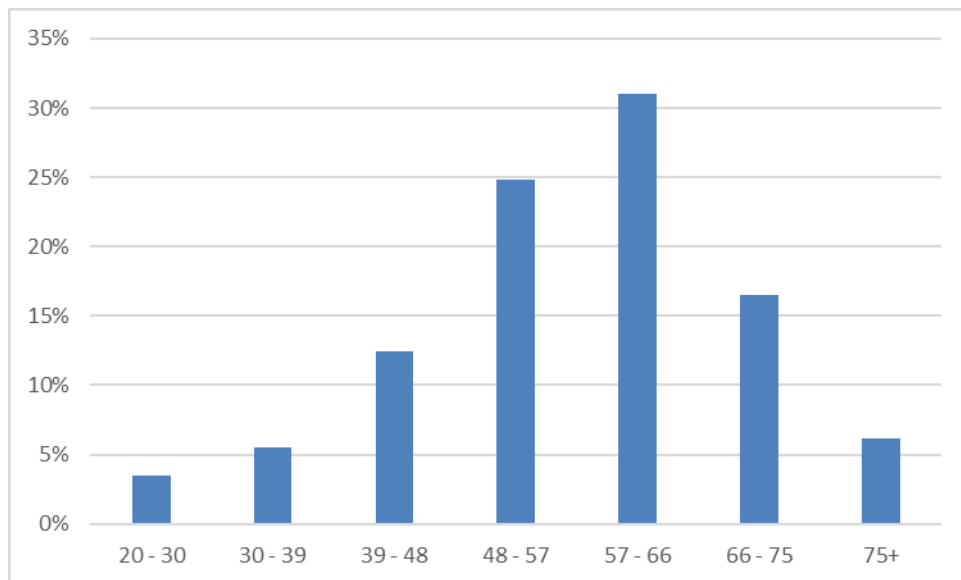


Рисунок 3 – Распределение больных акромегалией по возрасту

Длительность заболевания от первых проявлений составляла 12,97 лет (среднее квадратичное отклонение: 9,39; Ме:10). Структура сопутствующих заболеваний представлена на рисунке 4.



Рисунок 4 – Сопутствующие заболевания у больных акромегалией

2.2 Характеристика исследованных групп больных

Для решения задачи о влиянии проведенного лечения акромегалии на структуру патологии верхнего и нижнего отделов пищеварительного тракта пациенты были разделены на 3 группы (рисунок 5):

В I группу вошли 40 (25,8%) больных акромегалией, которым был впервые поставлен диагноз и которые не получали никакого лечения.

II-я группа – 42 (27,2%) больных акромегалией, лечение которым проводилось только пролонгированными формами аналогов соматостатина.

III-я группа- 73(47,0%) пациента, лечение основного заболевания которым проводилось смешанным методом (хирургическая, консервативная, лучевая терапия в различных комбинациях).

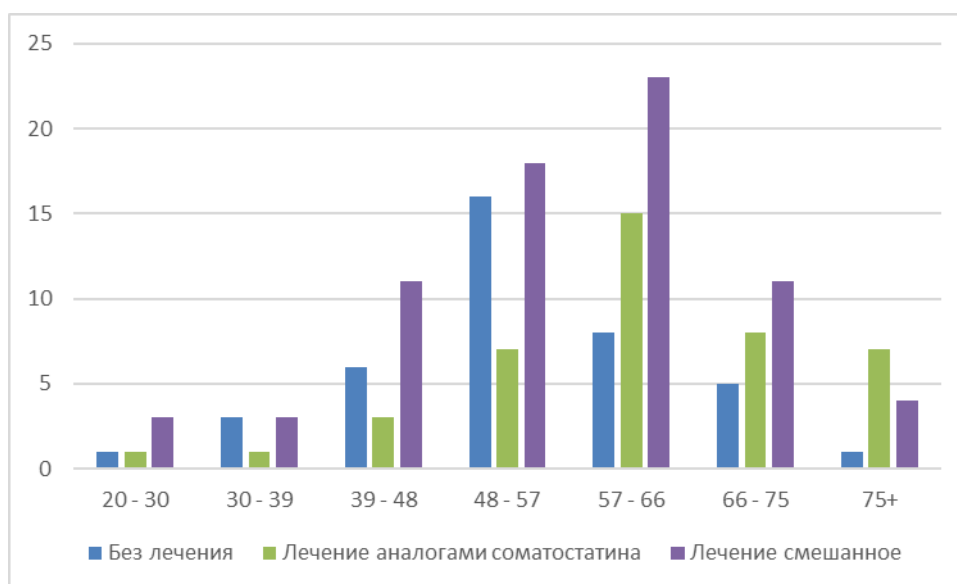


Рисунок 5 – Распределение больных по возрасту в исследуемых группах

Для оценки динамики изменений верхнего и нижнего отделов пищеварительного тракта в процессе лечения в течении 5 лет была проанализирована группа без лечения на основании ретроспективных данных, а пациенты II и III групп разделены на 5 подгрупп в зависимости от длительности и типа получаемой терапии.

Выполнен расчет относительного риска развития патологических изменений верхнего и нижнего отделов ПТ отдельно в группе пациентов, леченных аналогами соматостатина (группа II) и получавшими другие виды лечения (группа III).

2.3 Формирование контрольных групп

Для оценки состояния слизистой оболочки верхнего отделов ЖКТ нами была сформирована контрольная группа, в которую вошли 250 пациентов без акромегалии, которые проходили эндоскопические исследования верхнего и нижнего отдела ПТ в условиях отделения.

Аналогичная группа, состоящая из 197 пациентов, была создана для сравнения данных по толстой кишке.

В вышеописанных группах пациентам были проведены эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии по стандартным методикам. Оценка состояния СО ВОПТ и толстой кишки проводилась аналогично основной группе.

Для определения уровня статистической значимости степени обсемененности *Helicobacter pylori* СОЖ у больных акромегалией была сформирована контрольная группа, в которую вошло 157 пациента без аденомы гипофиза. Взятие биоптатов на предмет степени обсемененности Нр в основной и контрольной группе было одинаковым.

2.4 Количество и структура проведенных исследований верхнего и нижнего отделов ЖКТ

Во время проведения исследования было проведено 141 эзофагогастродуоденоскопия.

Однократно верхний отдел ЖКТ был обследован у 53 пациентов, в динамике- у 88 больных акромегалией.

Распределение больных по количеству проведенных исследований верхнего отдела пищеварительного тракта в динамике ежегодно и каждые два года представлено на рисунках 6, 7.



Рисунок 6 – Количество повторных ЭГДС с интервалом в 1 год



Рисунок 7 – Количество повторных ЭГДС с интервалом в 2 года

Во время проведения исследований проводилась визуальная оценка слизистой пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки. Оценка состояния вышеуказанных отделов основывалась на следующих критериях: цвет слизистой оболочки, наличие эрозивно-язвенных изменений, полиповидных образований.

При описании изменений пищевода использовали эндоскопическую классификацию эзофагитов по Savary-Miller (1978 г.):

0 степень – изменений нет;

I степень – отдельные не сливающиеся эрозии и/или эритема дистального отдела пищевода;

II степень – сливающиеся, но не захватывающие большую часть слизистой оболочки эрозии;

III степень – эрозивные поражения нижней трети пищевода, сливающиеся и охватывающие всю поверхность слизистой оболочки пищевода.

IV степень – хроническая язва пищевода, цилиндрическая (желудочная или кишечная) метаплазия слизистой оболочки пищевода (пищевод Баррета).

Желудок, двенадцатиперстная кишка – наличие гиперемии, отека слизистой оболочки складок, эрозивных, язвенных изменений, а также в двенадцатиперстной кишке – наличие симптома «манной крупы» - лимфоангиэктазии в слизистой оболочке.

Острыми эрозиями желудка считали дефект слизистой оболочки овальной или округлой формы, размером 0,2-0,4см в диаметре, вокруг которого мог наблюдаться венчик гиперемии. В дне эрозий лежал или фибрин или гематин. Подавляющее большинство эрозий было локализовано в антральном отделе и фундальном отделах.

Хронические («полные», воспалительно-гиперпластические) эрозии диагностировали при наличии выбухания в слизистой оболочке желудка округлой или овальной формы, размером 0,3-0,7см в диаметре с пупковидным вдавлением и изъязвлением на вершине, покрытым фибринозным налетом.

За время исследования было проведено 110 обследований нижнего отдела ЖКТ. Однократно колоноскопию прошел 61 пациент, в динамике

было осмотрено 57 человек, из них ежегодно двукратно было осмотрено – 25 пациентов, трехкратно ежегодно – 10, четырехкратно – 4.

Каждые два года двукратно колоноскопии подверглось 10 больных акромегалией, трехкратно – 8 пациентов.

Распределение больных, прошедших колоноскопию, представлено на рисунках 8.



Рисунок 8 – Количество повторных КС с интервалом в 1 год

При эндоскопическом осмотре оценивалось: состояние слизистой оболочки (цвет, блеск, состояние сосудистого рисунка), тонус кишки, наличие эрозивных и язвенных изменений, полиповидных образований, дивертикулов, а также ход сигмовидной кишки, ее относительная длина и петлистость.

2.5 Характеристика методов исследования

Для определения состояния слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта больным акромегалией эзофагогастродуоденоскопия проводилась следующими аппаратами:

- видеогастроскоп Pentax EG-290Кр с видеопроцессором медицинским эндоскопическим Pentax EG-100р, производства «Хоя Корпорейшн», Япония;

- фиброгастроскопом Pentax FG-29V, производства «Хоя Корпорейшн», Япония;
- фиброгастроскопом Olympus GIF XQ 40, производства «Olympus Europa SE & CO. KG».

Все вышеуказанные аппараты являются эндоскопами с торцевым расположением оптики и инструментальным каналом для проведения биопсийных щипцов, катетеров, эндоскопических игл и т.д. Осмотр верхних отделов ЖКТ проводился по общепринятой методике под местной анестезией.

Для исследования слизистой оболочки толстой кишки проводилась колоноскопия следующими аппаратами:

- видеоколоноскоп Olympus CF165L, производства «Olympus Europa SE & CO. KG».
- фиброколоноскопом Olympus CF 30L , производства «Olympus Europa SE & CO. KG».

Важным этапом проведения данного исследования является подготовка толстой кишки к колоноскопии для оптимальной очистки слизистой оболочки. За 3 дня до исследования больному назначается бесшлаковая диета, при которой полностью исключают из меню продукты, богатые клетчаткой, или вызывающие брожение в кишечнике.

В день предшествующей колоноскопии разрешается легкий завтрак, с 12.00 дня больному необходимо выпить одно из предложенных препаратов для очистки толстой кишки (касторовое масло, фортранс, флит, пикопреп, мовипреп, лавакол) согласно инструкции фирмы-производителя.

Колоноскопия проводилась «ротационным» методом. Этот метод основан на использовании фиксированных участков кишки в качестве опоры для прибора, позволяющей при ротации и сбиривании продвигаться по кишке. Таким образом, колоноскоп продвигается вперед, а стенки кишки движутся в противоположном направлении, нанизываясь на аппарат.

2.6 Гистологическое исследование слизистой оболочки пищеварительного тракта

В процессе исследования из верхнего отдела пищеварительного тракта была взята 141 биопсия, из которых все биоптаты были исследованы на инфицированность слизистой оболочки желудка бактерией *Helicobacter pylori*.

36 биоптата желудка и 54 биоптата толстой кишки были взяты из полиповидных образований. При определении морфологической структуры неопластических образований мы руководствовались классификацией Всемирной организации здравоохранения (2000г.), согласно которой принято выделять две основные формы: истинные полипы (папиллярная, тубулярная и папиллотубулярная аденомы) и гиперпластические полипы (опухолеподобные образования, возникающие вследствие дисрегенераторных процессов) [40].

2.6.1 Патоморфологическое исследование

Для исследования биоптатов слизистой оболочки желудка и толстой кишки проводилось их извлечение биопсийными щипцами, затем биоптаты фиксировались в 10% нейтральном забуференном формалине, заливали парафином по общепринятой методике. Гистологическое исследования взятых биоптатов проводилось в отделении патологической анатомии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (руководитель отделения – д.м.н., профессор Казанцева И.А.).

2.7. Статистическая обработка полученных данных

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 и Excel. Для сравнения цифровых данных в двух выборках применялся альтернативный двусторонний анализ Фишера и χ^2 .

В случае множественных сравнений применяли поправку Бонферрони. Различия считали достоверными на уровне значимости 95% при $p < 0,05$.

Вероятность появления тех или иных изменений пищеварительного тракта в процессе лечения было рассчитано при помощи относительного риска (ОР).

Для оценки развития изменений в ЖКТ в ходе динамического наблюдения рассчитывали показатели относительного риска, инцидентности (incidence rate) и отношение инцидентности (incidence rate ratio) с двусторонними 95% доверительными интервалами. Различия считали достоверными на уровне значимости 95% при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Согласно поставленным задачам, проведение эндоскопических исследований верхнего и нижнего отделов ЖКТ больным акромегалией позволило расширить представления о характере изменений слизистой оболочки у данной группы пациентов.

3.1 Характер изменений верхнего и нижнего отделов пищеварительного тракта при акромегалии

Для решения первой поставленной задачи были проведены эндоскопические исследования верхнего и нижнего отделов ЖКТ у данной группы пациентов.

Также для более детального анализа полученных данных, нами было проведено сравнение результатов эндоскопических исследований верхнего и нижнего отделов ЖКТ по основным выявленным патологиям у больных акромегалией и соответствующих данных в контрольной группе пациентов без акромегалии, проходивших обследование в эндоскопическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

3.1.1 Результаты эндоскопических исследований верхнего отдела желудочно-кишечного тракта

Всем 155 больным акромегалией, как с впервые выявленным диагнозом, так и получавшим различные виды лечения, были выполнены 141 эзофагогастродуоденоскопии. В качестве контроля были проанализированы данные 250 ЭГДС пациентов без акромегалии, выполненным в эндоскопическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

По данным эндоскопических исследований верхнего отдела желудочно-кишечного тракта в основной группе были получены следующие изменения, представленные в таблице 3.

Таблица 3 – Структура патологии верхнего отдела пищеварительного тракта у больных акромегалией

Характеристика изменений	Больные акромегалией (n=141)	Контрольная группа (n=250)
Эзофагит (I,II,III ст.)	42 (29,8%)*	32 (12,8%)
Недостаточность кардии	104 (74%)*	70 (27,9%)
Острые эрозии желудка	34 (24,1%)*	13 (5,3%)
Хронические эрозии желудка	24 (17%)*	7 (2,7%)
Язва желудка	1 (0,07%)	3 (1,2%)
Неопластические образования желудка, в том числе:	36 (25,5%)*	6 (2,4%)
Гиперпластические полипы	33 (23,4%)*	4 (1,6%)
Тубулярные аденомы	2 (1,4%)	2 (0,8%)
Недостаточность привратника	62 (44%)*	29 (11,8%)
Эрозии луковицы ДПК	23 (16,3%)*	9 (3,6%)
Язва луковицы ДПК	0	4 (1,4%)

*- $p < 0,001$

Как видно из таблицы 3, изменения пищевода встречались, в общей сложности, у 29,8% больных и не были клинически значимы.

Обращает на себя внимание, у ¼ больных были обнаружены острые эрозии СОЖ, воспалительно-гиперпластические эрозии встречаются реже. Сочетание острых и хронических эрозий отмечено у 1 пациента (рисунок 9).

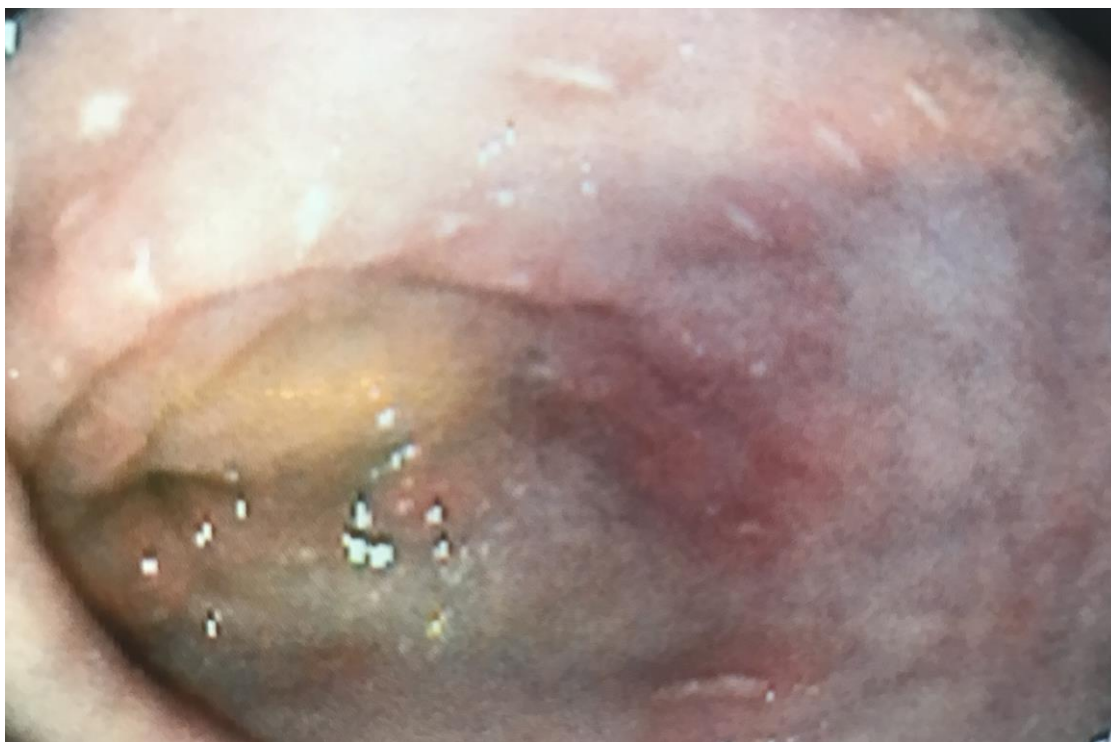


Рисунок 9 – Эрозии желудка.

В одном случае был выявлен рак желудка, который был первично расценен как язва желудка, неопластический характер которой был выявлен гистологически.

Кроме того, у значительного числа (25,5%) пациентов были выявлены полиповидные образования желудка, которые локализовались во всех отделах (кардиальный отдел, тело и антральный отдел) желудка. Среди этих образований обнаружены 2 гистологических типа: гиперпластические полипы у 23,4%, 1,4%-тубулярные аденомы. Соотношение этих образований у мужчин и женщин не были статистически достоверны.

Основными изменениями луковицы ДПК оказались эрозии, встречающиеся в 26,3% случаев.

При сравнении основной и контрольной групп обращает на себя внимание, что большая часть выявленных изменений у больных акромегалией встречается с достоверно более высокой частотой, чем в контрольной группе.

Это касается изменений пищевода (эзофагит и недостаточность кардии), где частота и тех, и других изменений, в 3-4 раза выше, чем в контрольной группе.

Эрозии, как острые, так и воспалительно-гиперпластические, также встречаются значительно чаще у больных акромегалией.

Общая частота полиповидных образований (рисунок 10) в основной группе в 10 раз превышает таковую в контроле. Наиболее значимая разница отмечается в частоте гиперпластических полипов в основной и контрольной группе, где их частота 23,4% и 1,6% соответственно.



Рисунок 10 – Гиперпластический полип желудка

Статистически значимой разницы по частоте тубулярных аденом у пациентов с акромегалией и без нее выявлено не было (рисунок 11).



Рисунок 11 – Тубулярная аденома желудка

При гистологическом исследовании биоптатов, взятых из полиповидных образований основной группы, были верифицированы следующие изменения, представленные на рисунке 12.

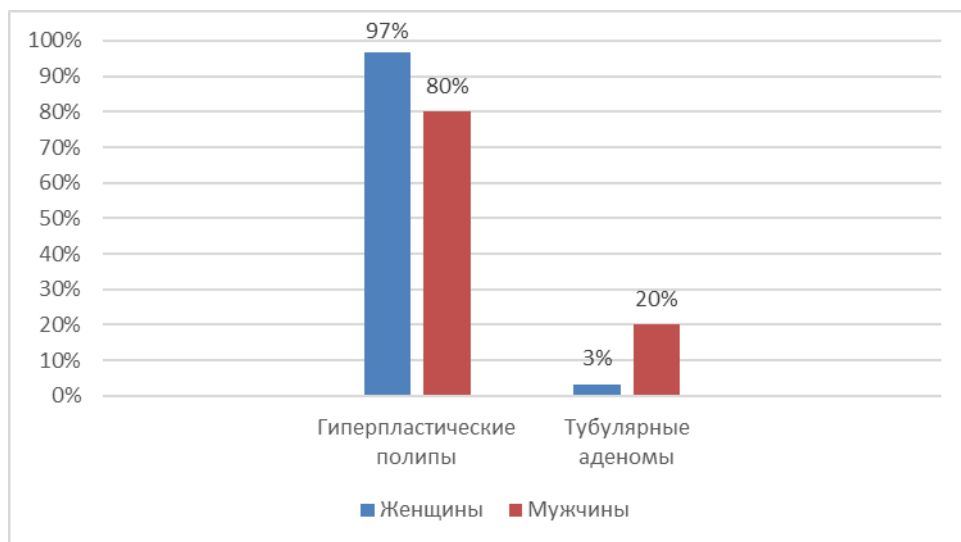


Рисунок 12 – Гистология полипов желудка у больных акромегалией

3.1.2 Результаты эндоскопических исследований нижнего отдела желудочно-кишечного тракта

За время проведения данного исследования было проведено 110 исследований толстой кишки.

В качестве контроля было взято 197 пациентов без акромегалии, проходивших колоноскопию в условиях эндоскопического отделения (таблица 4).

Таблица 4 – Структура патологии нижнего отдела пищеварительного тракта у больных акромегалией

Характеристика изменений	Больные акромегалией (n=110)	Контрольная группа (n=197)
Долихосигма	64(58,1%)*	47(23,8%)
Дивертикулы	49(44,5%)*	49(25%)
Неопалстические образования толстой кишки	54(49,1%) *	27(13,7%)
Гиперпластические полипы	33 (30%)**	15(7,6%)
Тубулярные аденомы	16 (14,5%)	17(8,6%)
Аденокарцинома толстой кишки	5 (4,5)	6(3%)

*- $p < 0,001$

** $p < 0,05$

Из таблицы 4 видно, что в толстой кишке было выявлено 3 группы изменений, частота которых была одинакова. Более $\frac{1}{2}$ больных страдали долихосигмой, дивертикулы толстой кишки и полиповидные образования толстой кишки встречались почти у $\frac{1}{2}$ из обследуемых пациентов.

Гистологически полиповидные образования разделились следующим образом: 30% – гиперпластические полипы, 14,5% – тубулярные аденомы, 5% – аденокарцинома толстой кишки (рисунок 13). Статистически достоверно чаще в сравнении с контрольной группой встречались гиперпластические полипы,

различия в частоте тубулярных аденом и аденокарциномы толстой кишки выявлено не было (рисунок 14).

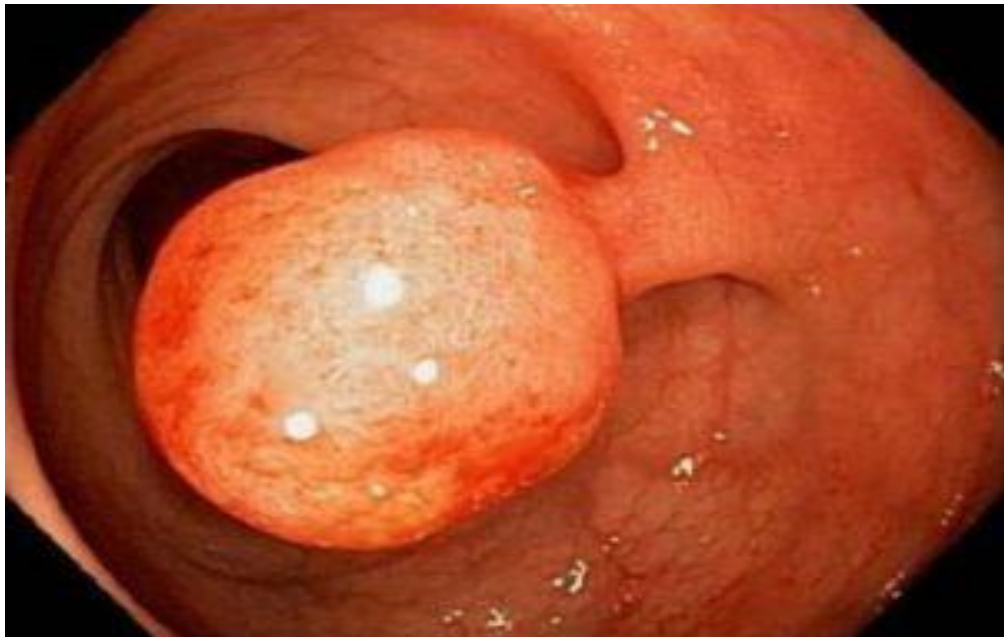


Рисунок 13 – Гиперпластический полип толстой кишки

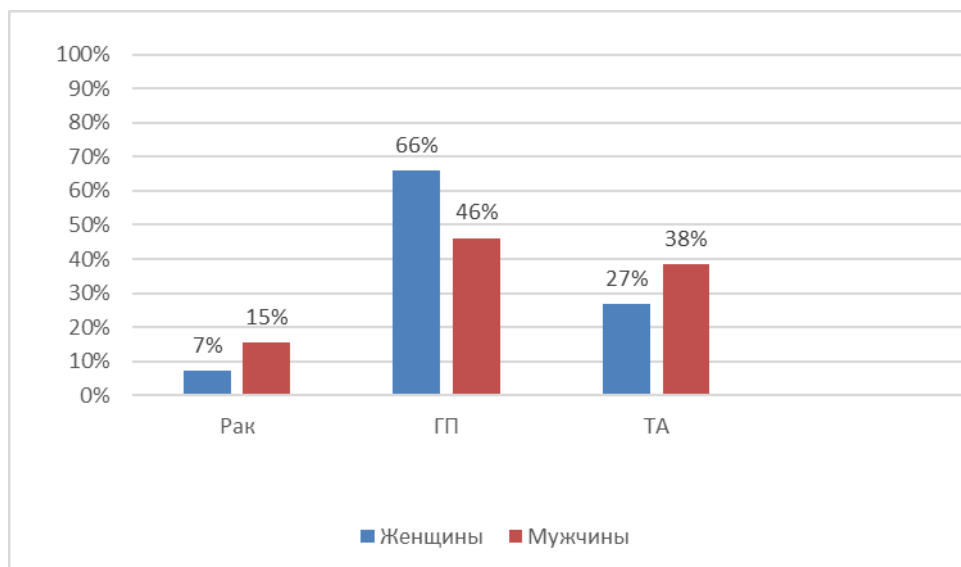


Рисунок 14 – Гистология полипов толстой кишки

3.2 Динамика эндоскопических изменений верхних и нижних отделов ЖКТ у основной группы пациентов на фоне разных видов лечения

Для решения третьей и четвертой поставленных задач был проведен анализ различия числа выявленной патологии желудочно-кишечного тракта у пациентов между I, II, III группами и контрольной группой.

3.2.1 Верхний отдел пищеварительного тракта

Результаты сравнения частоты выявления патологии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта в сопоставляемых группах представлены в таблице 5.

Из приведенной таблицы видно, что частота встречаемости недостаточности кардии в группе больных до лечения в 1,5 раза ниже, чем у больных после различных видов лечения. В то же время, больные акромегалией страдают данной патологией чаще в 2-3 раза, чем пациенты контрольной группы.

Таблица 5 – Характеристика эндоскопических изменений ВОПТ

Эндоскопические изменения	I группа N=40	II группа N=42	III группа N=73	Контрольная группа (n=250)	P1 ½	P2 1/3	P3 ¼	P4 2 /4	P5 ¾	P6 2/3
Эзофагит 1ст.	23%	33%	26%	24,8%	0,276	0,678	0,754	0,244	0,832	0,405
Недостаточность кардии	50%	71%	74%	27,9%	0,047 *0,282	0,011 *0,066	0,006 *0,036	<0,001	<0,001	0,768
Острые Эрозии желудка	50%	21%	15%	5,3%	0,007 *0,042	<0,001	<0,001	<0,001	0,005 *0,03	0,387
Полные эрозии желудка	3%	24%	18%	2,7%	0,00722 *0,043	0,01788 *0,10728	>0,05	<0,001	<0,001	0,439
Язва желудка	3%	0	0	1,2%			<0,001	<0,001	<0,001	0,075
Полипы желудка	15%	36%	21%	2,4%	0,032 *0,192	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01	>0,05 0,129
- гиперпластические полипы	15%	33%	20,5%	1,6%	0,054	0,469	<0,001	<0,001	<0,001	
- тубулярные аденомы	0	2,5%	0	0,8%	-	-	-	<0,05	-	-
Эрозии луковицы ДПК	54,8%	14%	4,1%	3,6%	<0,001	<0,05	<0,001	0,004 *0,024	0,840	0,0654
Язва луковицы ДПК	0	0	0	1,4%	-	-	-	-	-	-
Дуоденит	90%	93%	93%	60,2%	0,644	0,555	<0,001	<0,001	<0,001	0,953

* – значение p с поправкой Бонферрони.

Что касается эрозивно-язвенного поражения желудка и луковицы ДПК, достоверно чаще в группе пациентов, не получавших лечение, встречаются острые эрозии желудка и луковицы ДПК по сравнению с пациентами II группы.

В сравнении с группой контроля: острые эрозии желудка встречались у всех больных акромегалией достоверно чаще; эрозии луковицы ДПК – только при отсутствии лечения и лечении АСС.

Воспалительно-гиперпластические эрозии желудка статистически значимо чаще встречались у больных акромегалией после всех вариантов лечения в сравнении с пациентами без лечения, так же как и при сравнении с контрольной группой.

Полипы желудка статистически значимо чаще встречались у больных акромегалией во всех группах в сравнении с группой контроля.

При сопоставлении пациентов до лечения и после него было выявлено, что при лечении АСС количество полипов статистически не отличается от группы впервые выявленных больных, в то время как в группах больных со смешанным лечением и контроля полипов значимо меньше.

При гистологическом исследовании количество гиперпластических полипов при акромегалии статистически достоверно было обнаружено больше, чем в группе контроля. В группах больных акромегалией статистически достоверной разницы выявлено не было.

Тубулярные аденомы были выявлены достоверно чаще у больных, принимающих АСС (5%), по сравнению с контрольной группой (0,8%).

3.2.2 Нижний отдел пищеварительного тракта

Результаты сравнения патологии нижнего отдела желудочно-кишечного тракта в сопоставляемых группах представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Характеристика эндоскопических изменений НОПТ

Характеристика изменений	I группа N=40	II группа N=42	III группа N=73	IV группа N=197	P1 $\frac{1}{2}$	P2 $\frac{1}{3}$	P3 $\frac{1}{4}$	P4 $\frac{2}{4}$	P5 $\frac{3}{4}$	P6 $\frac{2}{3}$
Долихосигма	15%	33%	38%	23,8%	0,054	0,01 *0,06	0,221	0,201	0,019 *0,114	0,591
Дивертикулы	20%	45%	30%	25%	0,016 *0,096	0,244	0,511	0,008 *0,048	0,383	0,104
Полипы толстой кишки	28%	48%	32%	13,7%	0,061	0,657	0,066	<0,001	<0,001	0,086
Гиперпластические полипы	15%	33,3%	23,3%	7,6%	0,054	0,296	0,134	<0,001	<0,001	0,243
Тубулярные аденомы	12,5%	14,3%	8,2%	6%	0,813	0,463	0,153	0,068	0,534	0,306
Аденокарцинома толстой кишки	2,5%	4,8%	2,7%	3%	1,0000	1,0000	>0,05	>0,05	>0,05	0,622

* – значение p с поправкой Бонферрони.

Анализируя данные таблицы 6, можно сказать, что долихосигма реже встречается у больных акромегалией до лечения (15,0%) и в группе контроля (23,8%), чем при смешанном лечении (38,0%).

Дивертикулы толстой кишки достоверно чаще встречаются при лечении акромегалии АСС (45,0%), чем в группе без лечения (20,0%) и в группе контроля (25,0%).

Полипы толстой кишки обнаруживаются у всех пациентов с акромегалией статистически значимо чаще, чем в группе контроля. Разницы в количестве неоплазий в толстой кишке между изучаемыми группами больных с аденомой гипофиза выявлено не было.

Количество гиперпластических полипов в контрольной группе (7,6%) было статистически значимо ниже, чем у больных до лечения (30,0%) и при лечении АСС (23,8%). При этом, количество ГП при лечении АМ смешанным методом (15,0%) не отличалось статистически с данными группы контроля.

Количество тубулярных аденом и аденокарцином толстой кишки в исследуемых группах статистически не отличались.

3.3 Динамика изменений ЖКТ в течении 5 лет на фоне лечения

Была проведена оценка динамики изменений ЖКТ в течении 5 лет на фоне лечения. Для анализа взята группа пациентов, которым эндоскопическое обследование проводилось до лечения и в динамике (N=40). Оценивали процентную долю изменений во временных интервалах от 1 до 5 лет в следующих группах:

- больные до лечения;
- больные, леченные аналогами соматостатина;
- больные, получавшие смешанное лечение (аналоги соматостатина + оперативное лечение).

3.3.1 Характер изменений верхнего отдела пищеварительного тракта в течении 5 лет после начала лечения

Результаты представлены в таблице 7 и на рисунках 15 и 16.

Таблица 7 – Динамика изменений верхних отделов ЖКТ

Эндоскопические изменения	До лечения N=40	Через 1 год		Через 2 года		Через 3 года		Через 4 года		Через 5 лет	
		АС С N=9	Смешанное лечение N=2	АС С N=5	Смешанное лечение N=3	АС С N=6	Смешанное лечение N=2	АС С N=6	Смешанное лечение N=4	АС С N=3	Смешанное лечение N=5
Эрозивно-язвенные изменения	15%	11,1%	0	60%	0	33,3%	0	66,7%*	50%	33,3%	100%*
Воспалительно-гиперпластические эрозии	5%	11,1%	50%	40%	0	50%*	0	33,3%	25%	0	0*
Гиперпластические полипы желудка	20%	11,1%	50%	40%	0	50%	0	33,3%	25%	0	20%
Тубулярные аденомы желудка	10%	0	0	40%	0	16,7%	0	0	0	0	20%

* – $p < 0,05$ - с группой больных до лечения.

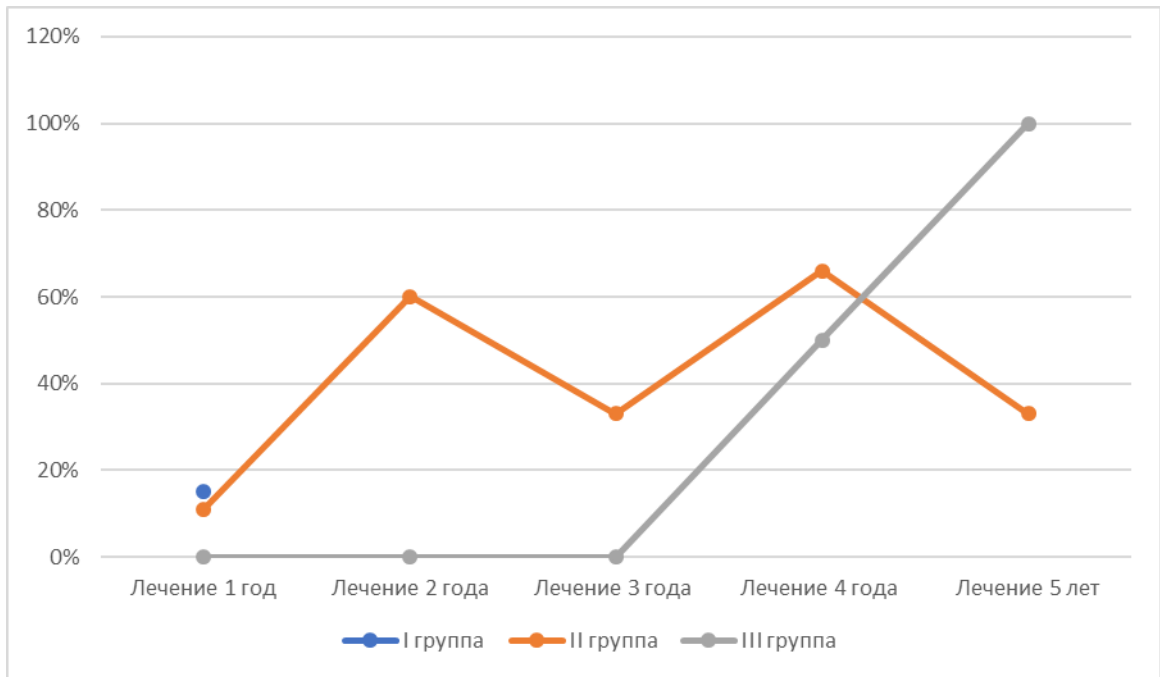


Рисунок 15 – Частота выявления острых эрозивно-язвенных поражений ВОПТ при динамическом наблюдении в течении 5 лет

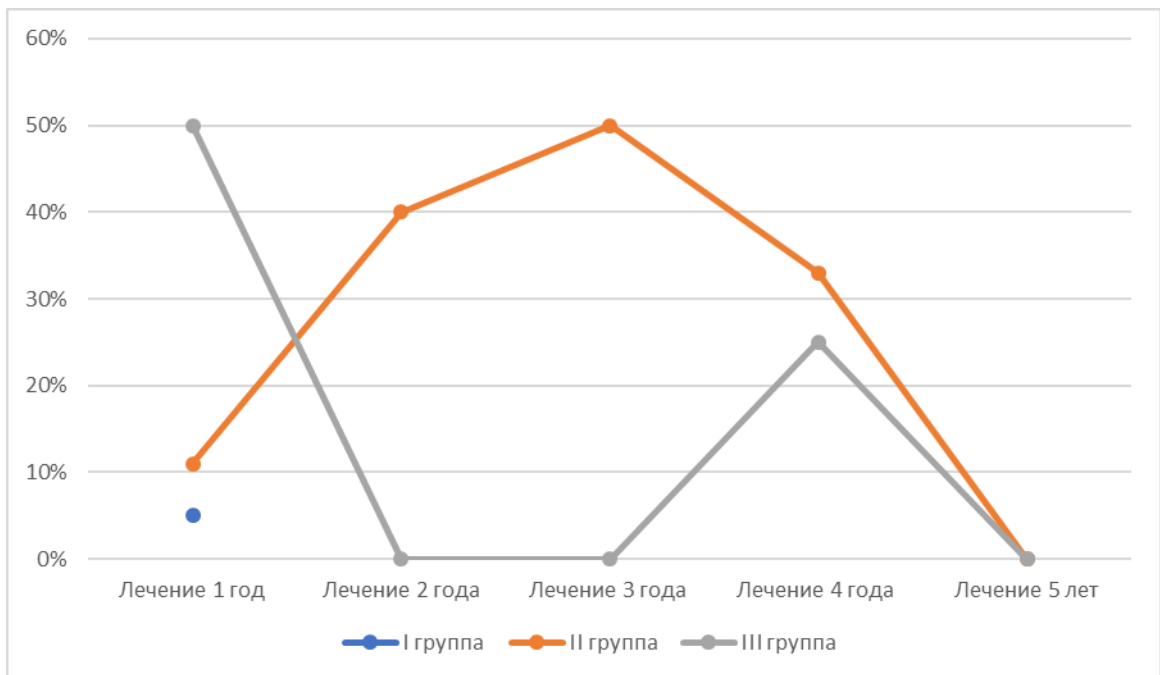


Рисунок 16 – Частота выявления хронических эрозий желудка при динамическом наблюдении в течении 5 лет

На рисунках 15, 16 видно, что у больных, получавших лечение только АСС, частота развития эрозивно-язвенных изменений, включая воспалительно-гиперпластические эрозии, сохраняется на протяжении всего периода наблюдения (5 лет) и даже превышает частоту изменений до лечения.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что частота эрозивно-язвенного поражения желудка и ДПК через один год после начала лечения ниже как при назначении АСС (ОР=0,741, ДИ:0,101; 5,417), так и при смешанном лечении (хирургическом, медикаментозном, лучевом).

Впоследствии, начиная со второго года наблюдения после начала лечения, АСС частота эрозивно-язвенного поражения верхних отделов выше по сравнению с показателями до лечения (ОР=2,667, ДИ:0,725; 9,810).

Через 3 года после начала лечения АСС частота хронических эрозий становится статистически значимо выше, чем у пациентов до лечения, а через 4 года- острых эрозий ($p < 0,05$).

В то же время у больных, получающих смешанное лечение, то есть с удалением аденомы гипофиза и последующим назначением гормональной или лучевой терапии, эрозивно-язвенные изменения встречаются реже. Его позитивное влияние на возможность развития эрозивно-язвенного процесса сохраняется в течении трех лет от начала лечения. В группе больных на смешанном лечении через 1, 2, 3 года язвы и эрозии верхних отделов не встречались (см. табл. 7).

Однако, с позиций поражения желудка и ДПК ситуация меняется с 4ого года наблюдения на смешанном лечении. Мы отметили, что частота выявления данной патологии через 4 года составляет 50%, что выше по сравнению с данными до лечения (ОР=3,333, ДИ: 0,978; 11,366), а через 5 лет частота обнаружения эрозивно-язвенного процесса достигает статистически значимо чаще встречается у больных, получавших комбинированную терапию ($p < 0,05$; ОР=6,667, ДИ:3,188; 13,941).

Таким образом, риск развития эрозивно-язвенных изменений желудка и ДПК сохраняется после любого вида лечения во всех временных интервалах, хотя они реже встречаются на смешанном лечении.

Анализируя полученные данные о частоте неопластических образований желудка (рисунки 17,18), становится очевидным, что в плане их развития смешанное лечение имеет безусловное преимущество.

Прежде всего, это касается частоты тубулярных аденом, которые отсутствуют в группе больных смешанного лечения в каждом временном интервале от 1 до 4 лет. То есть, после смешанного лечения рецидива тубулярных аденом желудка у больных акромегалией не отмечено. Что касается гиперпластических полипов, то преимущество смешанного лечения отмечено в интервале от 2 до 4 лет.

Среди больных, получавших только АСС, рецидив тубулярных аденом и гиперпластических полипов отмечен через 2, 3, 4 года. Таким образом, радикальное оперативное лечение с удалением аденомы гипофиза снижает частоту возникновения опухолеподобных и предраковых новообразований, что не наблюдается при лечении только АСС.

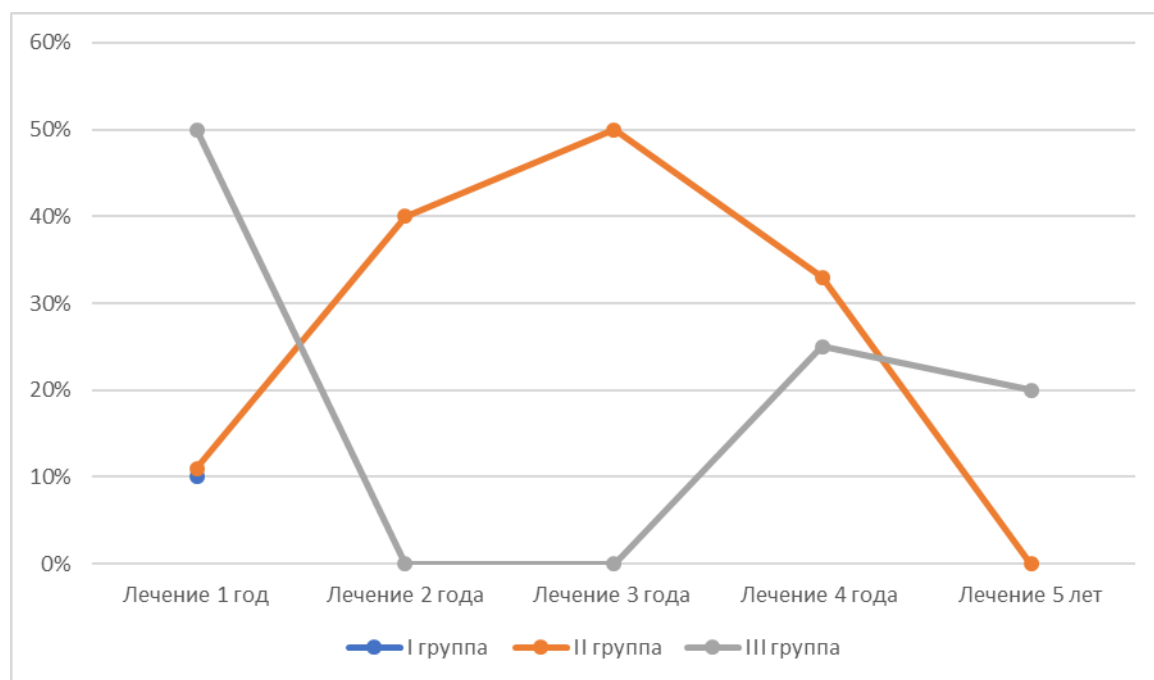


Рисунок 17 – Частота выявленных гиперпластических полипов желудка при динамическом наблюдении в течение 5 лет

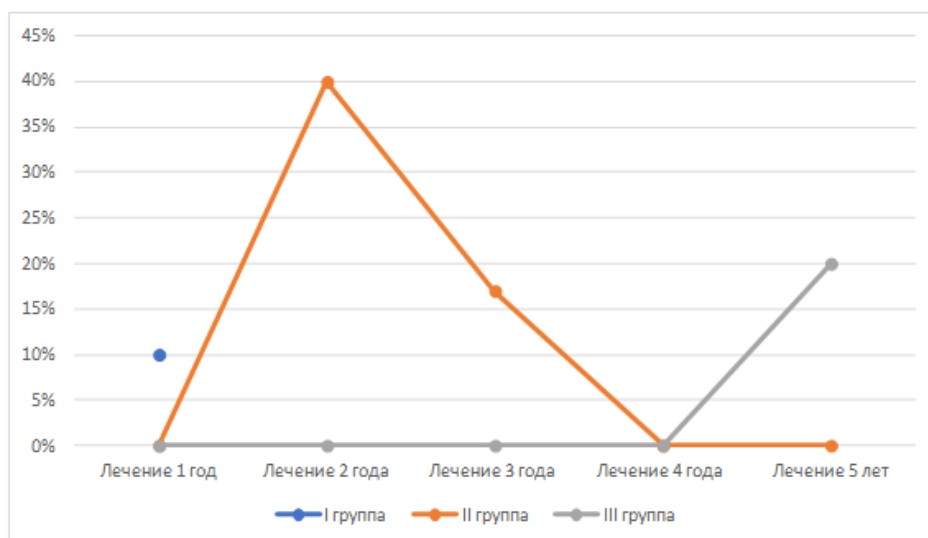


Рисунок 18 – Частота выявленных тубулярных аденом желудка при динамическом наблюдении в течении 5 лет

3.3.2 Характер изменений нижнего отдела пищеварительного тракта в течении 5 лет после начала лечения

При исследовании патологии толстой кишки в процессе лечения акромегалии были изучены гиперпластические полипы и тубулярные аденомы толстой кишки (рисунки 19, 20; таблица 8).

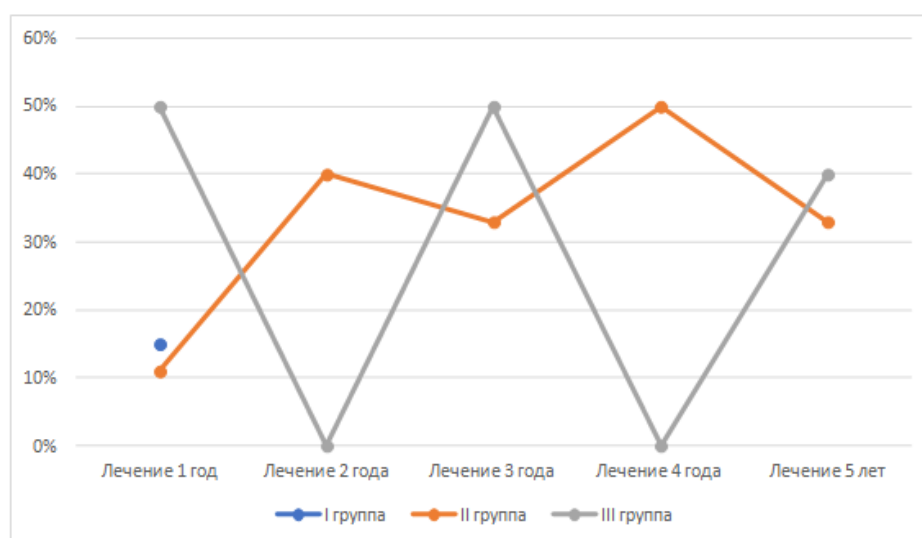


Рисунок 19 – Частота выявленных гиперпластических полипов толстой кишки при динамическом наблюдении в течении 5 лет

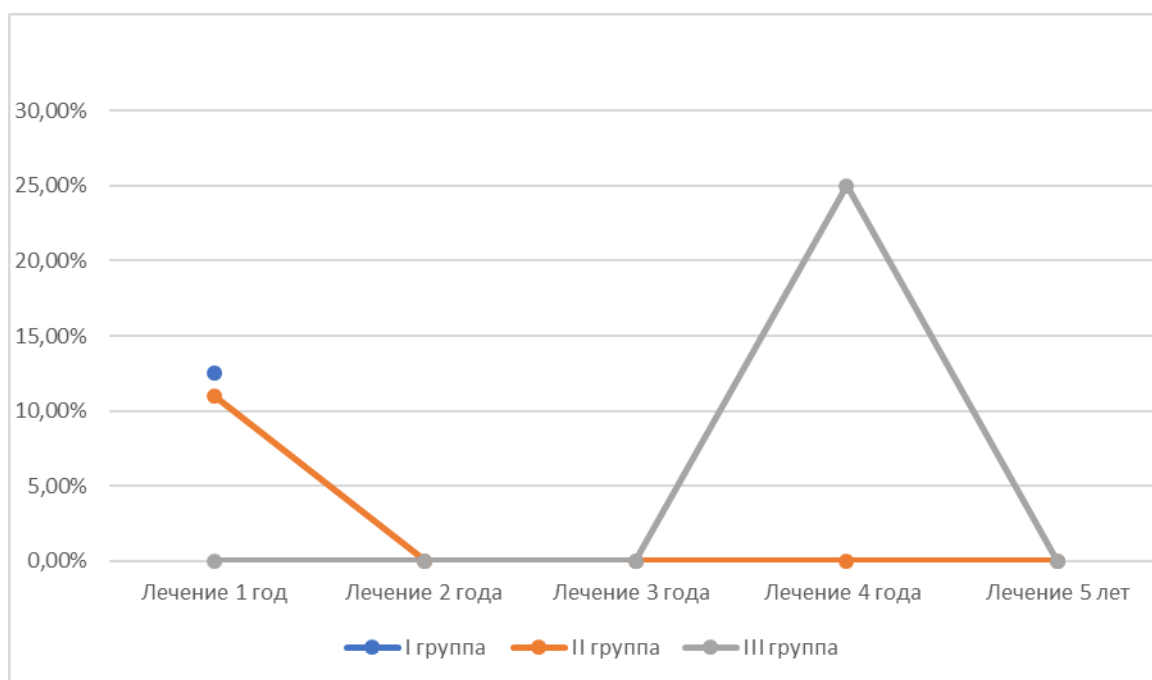


Рисунок 20 – Частота выявленных тубулярных аденом толстой кишки при динамическом наблюдении в течении 5 лет

Таблица 8 – Динамика изменений нижних отделов ЖКТ

Характер изменений	До лечения	Через 1 год		Через 2 года		Через 3 года		Через 4 года		Через 5 лет	
	N=40	АС С N=9	Смешанное лечение N=2	АС С N=5	Смешанное лечение N=3	АС С N=6	Смешанное лечение N=2	АС С N=6	Смешанное лечение N=4	АС С N=3	Смешанное лечение N=5
Гиперпластические полипы толстой кишки	37,5 %	11,1 %	50%	40 %	0	33,3 %	50%	50 %	0	33,3 %	40%
Тубулярные аденомы толстой кишки	7,5%	11,1 %	0	0	0	0	0	0	25%	0	0

Данные вышепредставленных таблицы и рисунков свидетельствуют о том, что статистически достоверной разницы между частотой различной патологии толстой кишки в изучаемых группах найдено не было.

По сравнению с группой пациентов до лечения (37,5%) доброкачественные новообразования ТК встречаются реже при лечении АСС через 1, 3 и 5 лет после начала терапии (11,1%, 33,3%, 33,3%; ОР= 0,296, ДИ:0,045; 1,963; ОР=0,889, ДИ:0,268; 2,952; ОР=0,889, ДИ:0,171; 4,627 соответственно), тогда как через 2 и 4 года их количество становится больше (40% и 50% соответственно).

У пациентов, получавших смешанное лечение, напротив, ГП не было обнаружено через 2 и 4 года, а через 1, 3 и 5 лет их частота возникновения выше, чем в группе до лечения. (50%, 50% и 40% соответственно).

Также следует отметить, что ГП через 2 и 4 года при смешанном лечении не встречаются, а при лечении АСС встречаются во всех исследуемых интервалах.

Что касается ТА, то частота их образования у больных, принимающих АСС через 1 год после начала терапии выше, чем до начала лечения (ОР=1,481, ДИ:0,174; 12,650). У больных, получавших сочетанное лечение, через 4 года от начала терапии АМ частота возникновения ТА также выше, чем у впервые выявленных больных (ОР=5,333, ДИ:1,156; 24,599). Во всех других исследуемых интервалах ТА верифицированы не были.

При расчете относительного риска возникновения различных изменений ЖКТ не было выявлено границ доверительного интервала, позволяющих говорить о статистической значимости исследуемых показателей.

Ввиду этого для определения риска возникновения эрозивно-язвенной патологии неопластических образований желудка и ТК в зависимости от проведенного лечения в динамике, был проведен анализ инцидентности частоты исследуемых показателей. В результате были получены следующие данные, представленные в таблице 9.

Таблице 9 – Анализ инцидентности показателей в зависимости от лечения

	Смешанное лечение		Аналоги соматостатина		IRR	ДИ
	IR	ДИ	IR	ДИ		
Полипы желудка	2,759	0,7422 – 7,062	2,299	0,2582 – 8,299	1,2	0,2129 – 9,367

Продолжение таблицы 9

Полипы кишки	9,375	1,885 – 27,39	2,381	0,03114 – 13,25	3,937	0,4197 – 103,7
Эрозии ВОПТ	4,032	1,3 – 9,409*	11,57	6,321 – 19,41*	2,869	1,064 – 8,886*

IR – Incidence Rate

IRR – Incidence Rate Ratio

ДИ – Доверительный интервал

* – статистически значимый ДИ

Из таблицы видно, что риск возникновения эрозивно-язвенного процесса при применении комбинированного метода лечения акромегалии статистически значимо ниже, чем при терапии только АСС.

3.4 Хеликобактерная инфекция слизистой оболочки желудка при акромегалии

В развитии эрозивно-язвенного поражения СОЖ и луковицы ДПК первостепенное значение имеет инфекция *Helicobacter pylori*. Учитывая высокую частоту эрозивно-язвенного процесса у больных АМ было проведено исследование частоты хеликобактериоза в СОЖ по сравнению с контрольной группой (157 пациентов без АМ).

3.4.1 Оценка частоты *Helicobacter pylori* у больных акромегалией

В результате проведенного исследования было обнаружено следующая частота обсемененности инфекцией у пациентов с акромегалией и распределение по полу, представленное на рисунке 21.

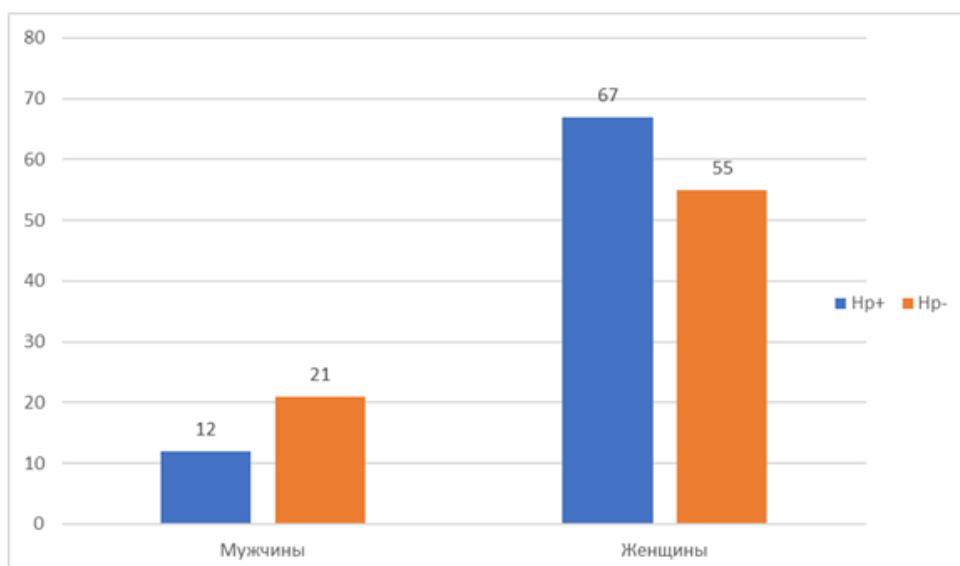


Рисунок 21 – Частота встречаемости инфекции *Helicobacter pylori* у больных акромегалией

3.4.2 Анализ частоты хеликобактериоза у больных акромегалией, контрольной группы и в группах сравнения

При сравнении с данными контрольной группы, в которой частота встречаемости инфекцией составила 42,7%, обсемененность слизистой оболочки желудка у больных акромегалией (56,0%) оказалась статистически значимо выше ($p < 0,05$).

Для решения задачи о влиянии проведенного лечения основного заболевания на инфицированность *Helicobacter pylori* было проведено сравнение количества больных акромегалией, которых лечили одним из трех вышеуказанных методов лечения (пациенты без лечения, лечение только аналогами соматостатина, смешанное лечение) (рисунок 22).

Инфицированность Hr с впервые выявленной акромегалией и у больных на фоне лечения статистически достоверно не отличается. Также становится очевидным, что характер проведенного лечения не оказывает влияния на инфицированность слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori*.

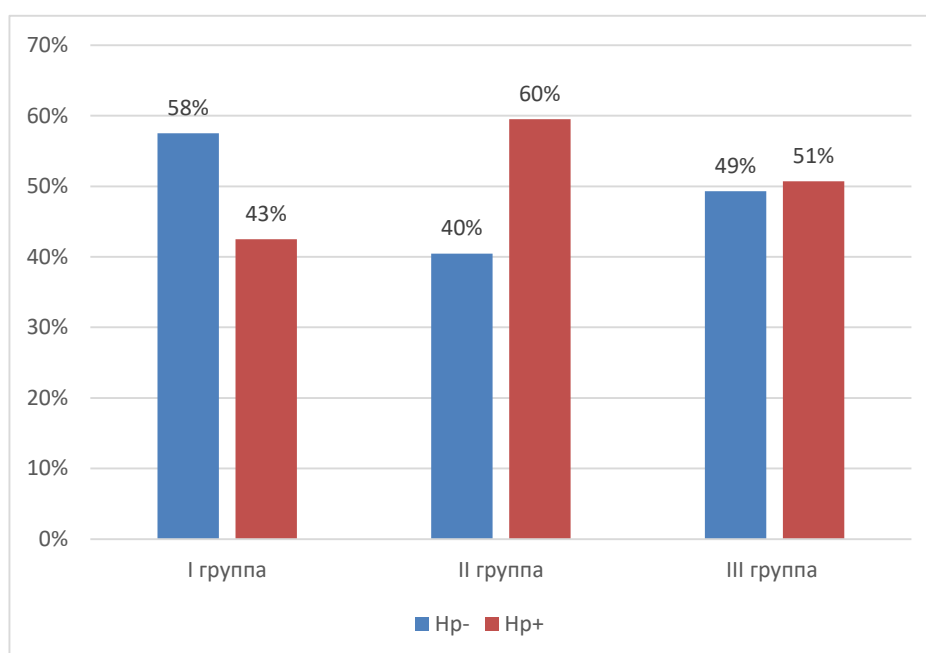


Рисунок 22 – Частота выявления *H. pylori* в СОЖ больных акромегалией в зависимости от проведенной терапии

3.4.3 Эрозивный процесс слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта, ассоциированный с *Helicobacter pylori*

Общепринятой является теория о том, что инфекция *Helicobacter pylori* является главным этиологическим фактором возникновения эрозий желудка и луковицы ДПК.

Нами был проведен анализ зависимости наличия эрозий у больных акромегалией от обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori*. Результаты представлены на рисунке 23.

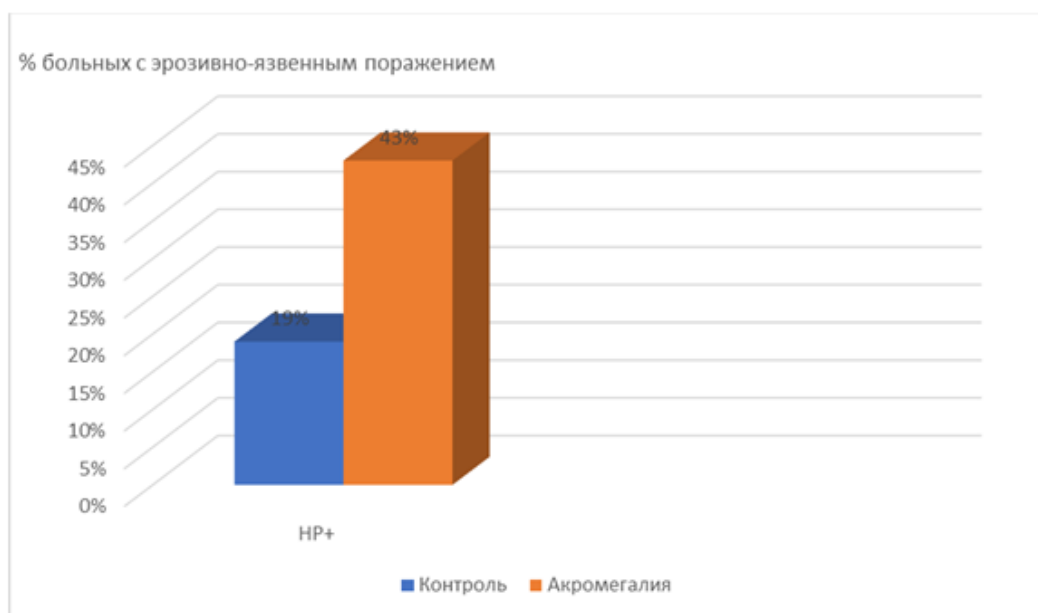


Рисунок 23 – Зависимость эрозивного процесса ВОПТ от наличия инфекции *H. pylori*

Из рисунка видно, что подавляющее большинство эрозий у больных АМ ассоциированы с *H. pylori* (43%), что статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов контрольной группы. При этом, сравнение частоты эрозий без сопутствующего хеликобактериоза в двух группах не показало статистически значимого различия.

4. Разработка оптимальных алгоритмов диагностики и мониторинга изменений желудочно-кишечного тракта у больных акромегалией

На основании полученных результатов проведенного исследования нами были сформированы алгоритмы обследования верхнего и нижнего отделов пищеварительного тракта у больных акромегалией, представленные на рисунках 24, 25

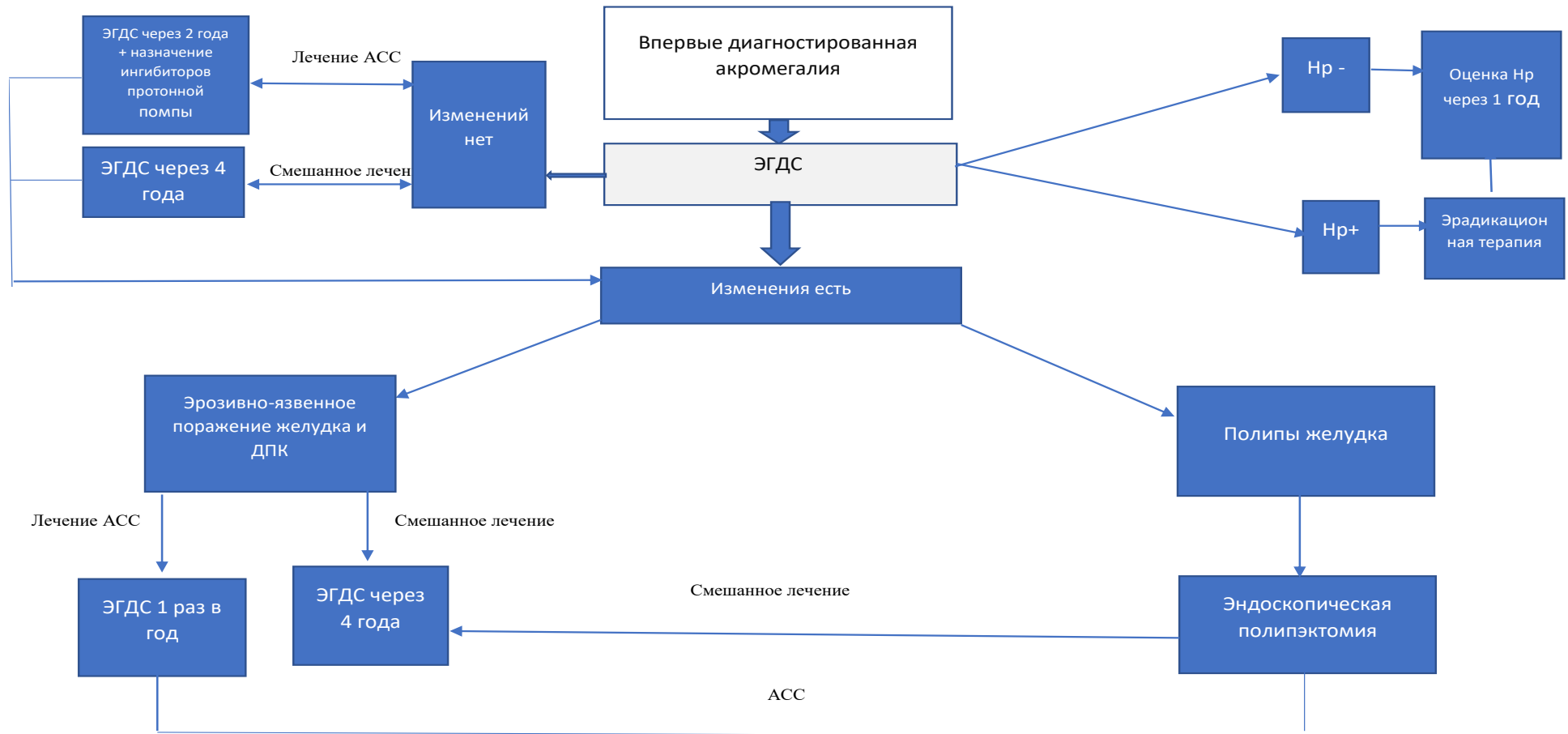


Рисунок 24 – Алгоритм эндоскопической диагностики верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных акромегалией

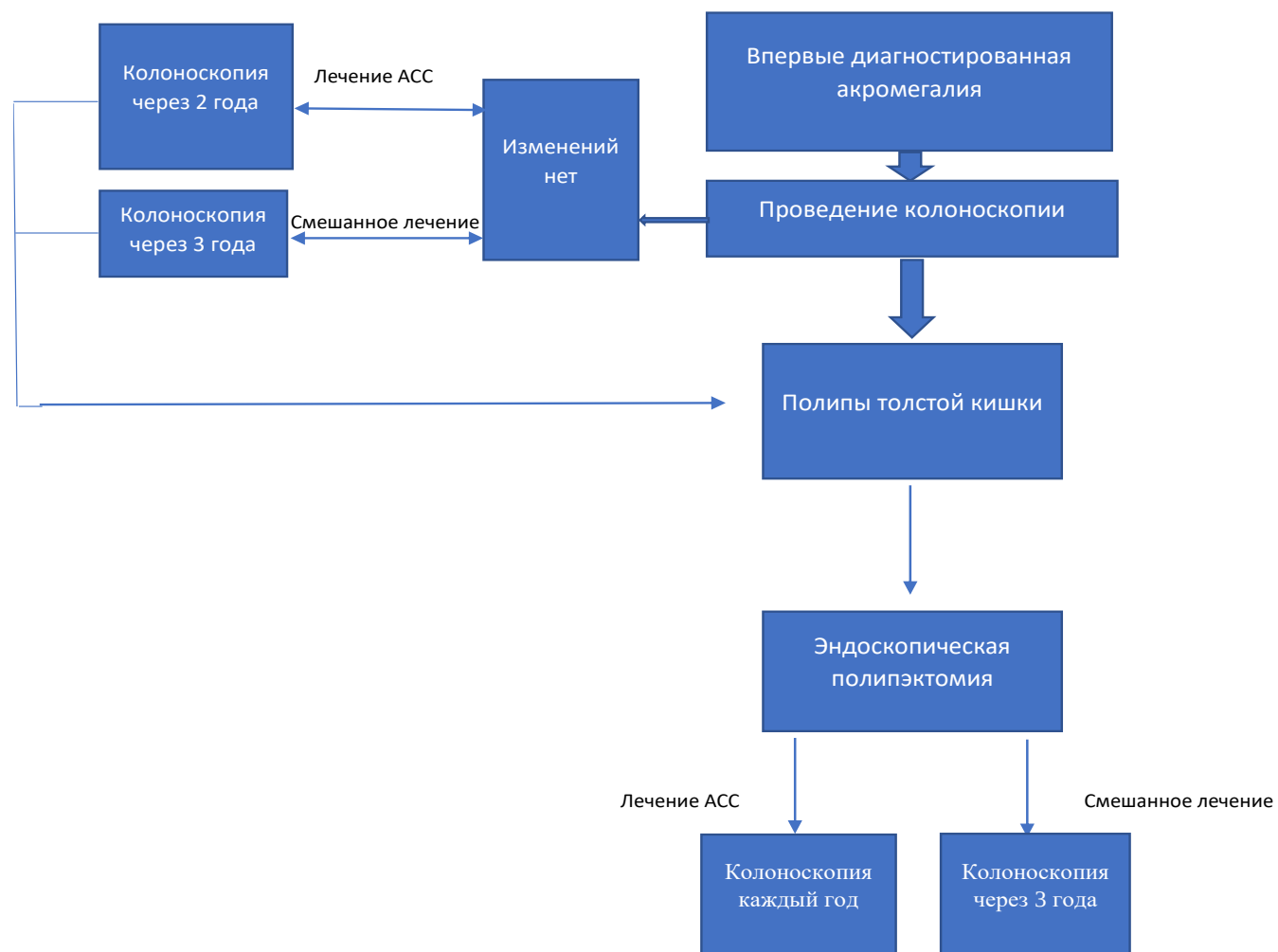


Рисунок 25 – Алгоритм эндоскопической диагностики нижнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных акромегалией

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Акромегалия- заболевание, этиологическим фактором которого является избыточное образование соматотропного гормона аденогипофизом после завершения физиологического роста организма, и характеризующееся патологическим ростом органов и тканей и рядом органных и метаболических нарушений.

СТГ, выделяясь в избыточном количестве в гипофизе, действует на все органы и ткани опосредованно через ИФР-1, вырабатываемый в печени.

Из литературы известно множество исследований, посвященных тому, как повышение СТГ влияет на различные органы и ткани [44, 46, 47, 97-101, 112, 116, 135], однако комплексного исследования, касающегося желудочно-кишечного тракта у больных акромегалией, нам найти не удалось. Немаловажным представляется тот факт, что выделение многих гастроинтестинальных гормонов, соответственно, и функционирование желудочно-кишечного тракта, зависит от количества СТГ и соматостатина. Соматотропный гормон посредством инсулинподобных факторов роста стимулирует выработку гастрина, холецистокинина, бомбезина, увеличивая тем самым секрецию соляной кислоты, желчных кислот, усиливая перистальтику желудка и тонкой кишки [9-11, 27].

Таким образом, больные акромегалией, помимо симптомов основного заболевания, могут предъявлять жалобы со стороны ЖКТ, причиной которых является нарушение оси СТГ/соматостатин.

Эффекты соматостатина прямо противоположны действию соматотропного гормона. Необходимо отметить, что аналоги соматостатина являются основными препаратами при назначении консервативной терапии больным акромегалией, как в самостоятельном варианте, так и в пред- и послеоперационном периоде.

В связи с вышеизложенным, мы поставили цель исследования: установить частоту и характер поражений верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта у больных акромегалией.

Для реализации этой цели мы использовали эндоскопические и морфофункциональные методы исследования слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной и толстой кишки.

Было обследовано 155 больных из Московского областного регистра больных акромегалией.

Количество пациентов в изучаемом нами регистре, соответствует наиболее крупным исследованиям, посвященным изучению частоты развития новообразований у пациентов с акромегалией за последние несколько лет.

В данной группе пациентов нами было проведено: 141 эзофагогастродуоденоскопия и 110 колоноскопий.

Ввиду отсутствия литературных данных о распространенности патологии верхнего отдела пищеварительного тракта у больных акромегалией, нами проведен расчет частоты эрозивно-язвенных дефектов, полиповидных образований и других наиболее часто встречающихся изменений пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки.

Также был проведен сравнительный анализ между патологией у больных акромегалией и контрольной группой, в которую вошли 250 пациентов без акромегалии, проходившие обследование в эндоскопическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Мы получили следующие данные, касающиеся верхнего отдела пищеварительного тракта.

Обращает на себя внимание большое количество пациентов с недостаточностью физиологических сфинктеров (кардии и привратника), что обусловлено, вероятнее всего, увеличением размеров органов, растягиванием кольцевидных мышц сфинктеров и, следовательно, несостоятельностью сфинктерного аппарата органов верхнего отдела пищеварительного тракта.

Эзофагит был верифицирован в большинстве случаев в легкой форме-гиперемия нижней трети пищевода. И только в 1 случае был обнаружен эзофагит 3 степени по Савари-Миллер.

На фоне воспалительных изменений желудка в 24,1% были обнаружены острые эрозии, в 17%- воспалительно-гиперпластические эрозии желудка.

Полипы желудка обнаружены у 25,5% пациентов. Причем, частота встречаемости полипов желудка у женщин достоверно не отличается от таковой у мужчин ($p=0,826$).

При гистологическом исследовании биоптатов, взятых из вышеуказанных образований, было выявлено, что наибольший удельный вес в структуре неоплазий желудка у больных акромегалией вносят гиперпластические полипы.

Изъязвление желудка было обнаружено у одной пациентки, по данным гистологического исследования оказавшаяся умереннодифференцированной аденокарциномой.

В луковице 12п\к единственной найденной патологией оказались эрозии в 16,3% случаев.

При проведении сравнительного анализа с данными контрольной группы мы получили следующие результаты.

Недостаточность кардии, также как и недостаточность привратника, статистически значимо чаще встречались у больных акромегалией ($p<0,001$).

Можно предположить, что это связано с двумя однонаправленными факторами: растяжением внутренних органов за счет роста и увеличения объема тканей, а также неправильной регуляцией внеклеточного матрикса, что является следствием повышенных уровней гормона роста и ИФР-1. Гормон роста вовлечен в регуляцию внеклеточного матрикса таким образом, что он повышает генную экспрессию матричной металлопротеиназы. ММП, в свою очередь, активирует фермент, активно разрушающий белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста-3 (ИФРСБ-3) [48, 126]. Важнейшей функцией всех ИФРСБ является ограничение эффектов ИФР путем связывания с ними вблизи мембраны в экстраклеточном матриксе [48,109]. Таким образом, вероятно, вследствие данного каскада реакций, снижается количество коллагеновых волокон увеличивается растяжимость тканей.

Эзофагит у пациентов с акромегалией был обнаружен статистически значимо чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,001$).

Наличие большого количества воспалительных изменений пищевода у больных акромегалией, вероятно, связано с соответствующим повышением частоты несмыкания кардии, так как слабость пищеводно-желудочного сфинктера предрасполагает к забросу кислого содержимого в пищевод и дальнейшее его воспаление.

Острые и воспалительно-гиперпластические эрозии желудка, а также эрозии луковицы двенадцатиперстной кишки достоверно чаще встречались у больных акромегалией, чем в контроле ($p < 0,001$).

Данные результаты, по всей видимости, отражают этиологию акромегалии-повышение уровня продукции соматотропного гормона, так как последний увеличивает пепсино- и кислотообразование в желудке и регулирует кровообращение в гастродуоденальной зоне путем активации продукции гастрина. При недостаточности соматостатина нарушается микроциркуляция в слизистой оболочке и повышаются агрессивные свойства желудочного сока, что также способствует возникновению эрозивно-язвенных процессов.

Однако, несмотря на вышеизложенное, язва желудка в основной группе была обнаружена всего в 1 случае, язвы ДПК не было у пациентов основной группы, что отражает отсутствие статистически значимого отличия от контроля ($p = 0,852$).

Данный факт, вероятнее всего, связан с тем, что большую часть пациентов основной группы (74%) составляют больные, которым было проведено какое-либо лечение, и повышение уровня СТГ было недостаточным для активации ulcerогенного процесса в желудке и луковице 12п\к.

Дополнительным фактором, влияющим на образование эрозий верхних отделов ЖКТ может быть бактерия *Helicobacter pylori*.

Также некоторыми авторами активно обсуждается влияние *H. pylori* на выработку интестинального соматостатина, что напрямую связано с темой нашего исследования [124].

В связи с этим была поставлена задача: изучить частоту хеликобактерной инфекции, сравнить с частотой в контрольной группе.

При анализе биоптатов слизистой оболочки желудка у больных акромегалией на предмет наличия хеликобактерной инфекции, было выявлено, что в 56% имеет место обсемененность бактерией, причем в 84,8% случаев положителен *H. pylori* у женщин, 15,2%- у мужчин. Однако, статистически значимой разницы между мужчинами и женщинами обнаружено не было, что, вероятнее всего, исходит из первоначального распределения нашей выборки по половому признаку.

В сравнении с контрольной группой, в которой из 157 взятых биоптатов *H. pylori* был обнаружен у 42,7% пациентов, частота инфекции у больных АМ оказалась статистически достоверно выше ($p < 0,05$).

Для определения степени обсемененности слизистой оболочки желудка при акромегалии в зависимости от проведенного лечения нами был проведен анализ наличия или отсутствия бактерии у больных по группам сравнения, которые были охарактеризованы выше.

Статистическая обработка результатов не выявила значимого уровня достоверности показателей при сравнении вышеуказанных групп.

Интересным представляется тот факт, что при различном уровне гормона роста и соматостатина, которые действуют, в том числе, и на желудочную секрецию, но обладают прямо противоположными эффектами, *H. pylori* остается практически неизменным. То есть, не меняется восприимчивость СОЖ к инфицированию *H. pylori*.

При постоянном приеме пролонгированных форм аналогов соматостатина уровень желудочной секреции понижается, вследствие чего рН желудочного сока увеличивается, что должно увеличивать вероятность инфицирования бактерией.

Напротив, увеличение уровня СТГ в крови, должно находить отражение в понижении уровня кислотности желудочного сока и, вследствие этого, уменьшению инфицированности *H. pylori*. Однако, исходя из данных нашего исследования, этого не происходит.

Мы провели анализ зависимости наличия данной патологии у больных акромегалией от обсемененности СОЖ *H. pylori* и сравнение с соответствующими данными в контрольной группе.

Оценка результатов показала, что у больных акромегалией достоверно чаще возникают эрозии, ассоциированные с *H. pylori*, чем в контрольной группе, $p < 0,001$.

Эрозии, не ассоциированные с *H. pylori*, в обеих группах возникают одинаково часто ($p = 0,596$).

Из этого можно сделать вывод, что гормон роста, увеличивая уровень желудочной секреции посредством усиления выработки гастроинтестинальных веществ, таких как гастрин, пепсин, бомбезин, усиливает действие *H. pylori* на СОЖ, что выражается в образовании эрозий желудка и луковицы 12п\к.

Полипы желудка статистически значимо чаще встречались у больных акромегалией ($p < 0,001$).

Возникновение новообразований является наиболее вероятным явлением в условиях стимуляции роста и пролиферации клеток, а также угнетения апоптоза, обусловленной гиперпродукцией СТГ и ИРФ-1 [13, 14].

Исследование, проведенное Олейник О.В. в 2015г., было направлено, помимо многого другого, и на выявление новообразований ЖКТ, в том числе, желудка. По результатам вышеназванной работы, новообразования желудка были выявлены в 34,88% случаев, что сопоставимо с полученными нами данными. Немаловажно, что пациентов с новообразованиями составлял женский пол, что также коррелируется с данными нашего исследования [26].

В нашей когорте пациентов распределение по гистологическим вариантам полипов было следующим: гиперпластические полипы – 91,6%, тубулярные аденомы-5,6%, аденокарцинома желудка была выявлена в 1 случае- 2,8%.

Вышеуказанные результаты оказались, в общем, сопоставимы с единственной найденной нами работой по верхнему отделу пищеварительного тракта, в котором в подавляющем большинстве случаев встречались гиперпластические полипы (53,3%), тубулярные аденомы – 26,7%. Однако, в

нашем исследовании отмечается резкое преобладание гиперпластических полипов над тубулярными аденомами.

Результаты, полученные при обследовании толстой кишки у больных акромегалией были следующими.

По частоте встречаемости в исследуемой группе пациентов было выявлено, что долихосигма была верифицирована статистически значимо чаще, чем в контроле ($p < 0,001$).

Как известно, долихосигма – удлинение сигмовидной кишки, в результате чего ход ее становится петлистым и извитым. Исходя из патогенеза акромегалии, увеличение гормона роста в крови, воздействуя через ИФР-1 на наиболее подвижный участок толстой кишки, приводит к увеличению ее размеров, что приводит к образованию долихосигмы.

Wassenaar M.J. et al. в своем исследовании, описывают долихоколон с частотой встречаемости 34%, что несколько ниже наших показателей (58,1%). Однако, нужно отметить, что мы оценивали увеличение только сигмовидной кишки, а в указанном исследовании была проведена оценка размеров всей толстой кишки [132].

Дивертикулы были выявлены у пациентов с акромегалией также статистически значимо чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,001$).

Данное явление, вероятнее всего, также связано с увеличением генной экспрессии матричной металлопротеиназы, вследствие повышенного уровня гормона роста, подобно предполагаемому нами патогенезу недостаточности сфинктерного аппарата у данной группы больных [48, 109, 129, 134].

Полипы толстой кишки в группе больных с акромегалией были найдены у 54 пациентов (49,1%), что также оказалось достоверно значимо выше, чем у пациентов без акромегалии 27(13,7%), $p < 0,001$.

При гистологическом исследовании биоптатов найденных неоплазий были получены следующие результаты: гиперпластические полипы – в 61% (из них 50%-женщины, 11% – мужчины); тубулярные аденомы – 35,2% (из них- 25,9%

женщины, 9,3% – мужчины); 9,3% – рак толстой кишки (5,6% – женщины, 3,7% – мужчины).

В исследовании Wassenaar M.J. et al. у 107 пациентов с акромегалией аденоматозные полипы были выявлены у 34% пациентов, что сопоставимо с нашими результатами. В то же время Delhougne B. et al. в исследовании на 103 пациентах диагностировали полипы толстой кишки в 50% случаев [65, 132]. Matano Y. et al. выявили полипы у 22% исследуемых пациентов с акромегалией, что схоже с результатами Vasen H.F. et al. и несколько ниже наших результатов [103, 130].

Следующим этапом нашей работы было оценить влияние проведенного лечения основного заболевания на слизистую оболочку ЖКТ у больных акромегалией.

Для этого пациенты с акромегалией были разделены на 3 группы:

В I группу вошли 40 (25,8%) больных акромегалией, которым был впервые поставлен диагноз и которые не получали еще никакого лечения.

II группа – 42 (27,2%) больных акромегалией, лечение которым проводилось только пролонгированными формами аналогов соматостатина.

III группа – 73(47%) пациента, лечение основного заболевания которым проводилось смешанным методом (хирургическая, консервативная, лучевая терапия в различных комбинациях).

Статистически значимыми оказались следующие категории сравнения.

Острые эрозии желудка у пациентов с впервые выявленной акромегалией встречались достоверно чаще, чем в двух других группах. При этом, при сравнении группы I и II уровень значимости составляет $p < 0,05$, тогда как при сравнении I и III групп – $p < 0,001$.

Из этого следует, что лечение основного заболевания оказывает положительное влияние на динамику эрозивного процесса в желудке больных акромегалией. И, несмотря на ожидаемые результаты, действие только аналогов соматостатина, понижающих желудочную секрецию, оказывает меньшее влияние

на наличие эрозий желудка, нежели смешанное лечение основного заболевания, основополагающим из которых является хирургическое.

Наряду с этим, эрозии луковицы ДПК также достоверно чаще встречаются у больных, которым лечение акромегалии не проводилось. Интересно отметить, что в данном случае, сравнение между I и II, и I и III группами показало высокую степень достоверности различия показателей – $p < 0,001$.

То есть, в данном случае, характер лечения не играет роли, а снижение уровня соматотропного гормона оказывает положительное влияние на эрозивный процесс в ДПК.

Показатели частоты остальных патологий не выявили статистически значимую достоверность между показателями групп сравнения.

Анализируя количество патологии толстой кишки в представленных группах, было выявлено, что долихосигма и дивертикулы толстой кишки в группе пациентов без лечения встречаются статистически значимо реже, чем в группах пациентов с предшествующим лечением.

Следует обратить внимание на то, что частота долихосигмы достоверно ниже у больных без лечения в сравнении с группой больных, которых лечили смешанно (28(38%), $p = 0,01$). Различия в показателях со II группой не наблюдается ($p = 0,054$).

Дивертикулы толстой кишки, наоборот, чаще выявлялись у больных II группы в сравнении с I ($p = 0,016$).

Данные результаты можно объяснить предполагаемым генезом долихосигмы и дивертикулеза у больных акромегалией. В литературе высказывается предположение, что гормон роста вовлечен в регуляцию внеклеточного матрикса таким образом, что он повышает генную экспрессию матричной металлопротеиназы, которая может менять состав внеклеточного матрикса. Таким образом, происходит процесс растяжения соединительной ткани.

Ввиду того, что для формирования данных изменений требуется большое количество времени, то, можно предположить, что именно поэтому количество

долихосигмы и дивертикулов ТК увеличивается вне зависимости от проведенного лечения, а в зависимости от длительности заболевания.

Для изучения влияния различных видов лечения основного заболевания на СО верхнего и нижнего отделов ЖКТ у больных акромегалией, нами был проведен также расчет относительного риска в приведенных выше четырех группах сравнения в течении 5 лет.

В ВОПТ были исследованы следующие изменения СО: эрозивно-язвенные изменения, воспалительно-гиперпластические эрозии, гиперпластические полипы и тубулярные аденомы.

Наше исследование показало, что при расчете относительного риска возникновения различной патологии определяются широкие границы доверительного интервала, которые не позволяют говорить о статистической значимости сравниваемых факторов. Однако, наблюдается определенная тенденция изменения частоты выявления изменений ЖКТ в зависимости от проведенного лечения в течении 5 лет.

Частота эрозивно-язвенной патологии желудка и луковицы ДПК ниже при:

- лечении АСС через 1 год после начала лечения;
- смешанном лечении на протяжении 3х лет с момента начала терапии.

При сравнении действия проведенного лечения на эрозивно-язвенный процесс в ВОПТ было выявлено, что частота возникновения данной патологии при назначении только АСС в первые 4 года после начала лечения выше, чем при смешанном лечении.

Однако, через 5 лет после начала лечения частота эрозивно-язвенных процессов при проведении смешанной терапии повышается. Возможно, это связано с тем, что в течении этого срока после трансфеноидальной аденомэктомии происходит некоторое увеличение выработки СТГ клетками оставшейся части гипофиза, которые за это время берут на себя функции удаленной передней доли.

Частота воспалительно-гиперпластических эрозий через 1 год после начала всех видов лечения увеличивается, что вероятнее всего, связано с тем, что данный

тип изменений желудка является процессом хроническим и для его лечения требуется длительное время.

Частота хронических эрозий снижается при назначении АСС в сравнении с сочетанным лечением через 1 год после начала терапии, а на протяжении последующих 3-х лет – ниже у больных, получавших смешанную терапию.

Таким образом, несмотря на то, что одним из основных действий АСС является снижение продукции соляной кислоты, гастрина, пепсина и других веществ, оказывающих ульцерогенное действие на СО ВОПТ, смешанное лечение аденомы гипофиза, в основе которого лежит трансфеноидальная аденомэктомия, снижает частоту эрозивно-язвенных изменений. Вероятнее всего, это связано с очень высоким уровнем соматотропного гормона в крови при акромегалии и, соответственно, большой выработкой агрессивных факторов желудочной секреции. Поэтому назначения только АСС недостаточно для повышения pH желудочного сока.

Можно предположить, что эффект АСС на СО ВОПТ в сравнении со смешанным лечением наступает быстрее, однако длительность снижения продукции агрессивных факторов желудочного сока небольшая. Смешанное лечение, напротив: эффект опосредуется более продолжительное время, но снижается частота даже хронических процессов СО желудка.

Аналогичным образом выглядит и сравнение частоты возникновения доброкачественных неоплазий ВОПТ. Снижается частота появления ГП и ТА:

- через 1 год при лечении АСС;
- на протяжении 3 и 4 лет соответственно снижается частота ГП и ТА при смешанном лечении.

Также при сопоставлении частоты появления неоплазий ВОПТ в группах леченных больных было выявлено, что при сочетании нескольких видов лечения акромегалии эффект лучше, чем при монотерапии АСС.

Данный факт может быть также связан с тем, что посредством смешанного лечения уровень гормона роста понижается до более низких уровней и на более

продолжительное время, что понижает процессы пролиферации и антиапоптотического действия в СО ВОПТ.

Рассматривая вопрос частоты возникновения гиперпластических полипов и тубулярных аденом толстой кишки, становится очевидным, что снижается частота неоплазий толстой кишки через 1 год терапии АСС, при смешанном лечении – через 2 и 4 года по сравнению с пациентами без лечения.

При проведении анализа инцидентности для определения риска возникновения эрозивно-язвенной патологии и неопластических образований желудка и ТК в зависимости от проведенного лечения в динамике, было выявлено, что риск возникновения эрозивно-язвенной патологии при смешанном лечении ниже, чем при лечении только АСС ($IRR=2,869$, ДИ = 1,064;8,886). Расчет инцидентности неопластических образований желудка и толстой кишки не показал статистически значимых уровней доверительного интервала.

Суммируя вышеизложенное, можно предположить, что ввиду того, что СТГ обладает прямым влиянием на выработку веществ, усиливающих желудочную секрецию в сторону увеличения кислотности, длительное его ингибирование посредством нескольких методов лечения акромегалии, оказывает положительное влияние на эрозивно-язвенные изменения СО ВОПТ, в том числе, и хроническое проявление этого процесса в виде воспалительно-гиперпластических эрозий.

Также понижение уровня СТГ ингибирует процессы клеточной пролиферации, закономерно уменьшая частоту возникновения неопластических процессов – ГП и ТА.

Вероятно, именно потому, что СТГ не оказывает такого обширного действия на СО толстой кишки, как на верхние отделы, ОР доброкачественных образований НОПТ снижается одинаково при всех рассматриваемых видах лечения акромегалии: в сравнении с группой до лечения, и при сравнении друг с другом.

Заключительной задачей нашего исследования являлась разработка алгоритмов диагностики и мониторинга изменений верхнего и нижнего отделов желудочно-кишечного тракта при акромегалии для проведения своевременной

диагностики патологических образований, исходя из полученных результатов нашей работы.

Основные положения алгоритмов следующие:

- впервые выявленные пациенты должны наряду с установлением диагноза «акромегалия» проходить эзофагогастродуоденоскопию и колоноскопию;
- при эзофагогастродуоденоскопии должна быть взята биопсия на предмет обсемененности *Helicobacter pylori*. При наличии обсемененности рекомендуется проведение эрадикационной терапии. Далее повторное исследование на предмет хеликобактериоза должно быть проведено через 1 год;
- при отсутствии изменений при лечении АСС повторную ЭГДС и КС рекомендуется проводить через 2 года, при этом для снижения частоты развития эрозивно-язвенных процессов ВОПТ нами предложено назначение ингибиторов протонной помпы. При использовании комбинированного метода лечения акромегалии – проведение эндоскопических исследований через 4 года;
- при обнаружении эрозивно-язвенного процесса ВОПТ: при назначении АСС-ЭГДС-контроль через 1 год, при смешанном лечении- через 4 года;
- выявление неопластических образований верхнего или нижнего отделов ЖКТ при монотерапии акромегалии – эндоскопические исследования через 1 год после проведения эндоскопической полипэктомии. При комбинированном лечении- ЭГДС-контроль через 4 года, контрольная КС – через года после удаления новообразования.

ВЫВОДЫ

1. Неопластические образования как верхних, так и нижних, отделов желудочно-кишечного тракта у больных акромегалией встречаются статистически значимо чаще, чем в контрольной группе (в 10,6 и в 3,6 раз соответственно, $p < 0,001$), преимущественно, за счет гиперпластических полипов.
2. Частота эрозивных поражений верхних отделов пищеварительного тракта у больных акромегалией в 4,5 раза выше, чем в контрольной группе.
3. Частота неполипозных изменений нижних отделов ЖКТ (долихосигма, дивертикулы) статистически значимо выше у пациентов с акромегалией (в 2,44 и 1,78 раз соответственно).
4. Обсемененность слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* у больных акромегалией выше, чем в контрольной группе. Частота *H. pylori*-ассоциированного эрозивно-язвенного поражения при акромегалии выше, чем в контрольной группе. Более чем у $\frac{1}{4}$ пациентов с акромегалией возникают эрозии, не связанные с *H. pylori*.
5. У больных акромегалией риск возникновения патологических изменений верхнего и нижнего отделов ЖКТ сохраняется на фоне всех видов лечения. Рецидивы эрозивных и неопластических образований встречаются реже при комплексном лечении, включающем хирургическое. Все изменения наблюдаются на протяжении 5 лет, что требует динамического эндоскопического наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с впервые выявленной акромегалией наряду с установлением диагноза необходимо проходить эзофагогастродуоденоскопию со взятием биоптата слизистой оболочки желудка для морфологического исследования на *Helicobacter pylori*.
2. При наличии обсемененности слизистой оболочки *Helicobacter pylori* необходимо проводить эрадикационную терапию.
3. Колоноскопию необходимо проводить пациентам при впервые установленном диагнозе.
4. При обнаружении любых морфологических типов неопластических образований в верхнем или нижнем отделе пищеварительного тракта необходимо проводить эндоскопическую полипэктомию для снижения риска малигнизации.
5. Больным, получающим лечение аналогами соматостатина, необходимо проведение контрольной ЭГДС каждый год.
6. Не более чем через четыре года после начала комбинированного лечения необходимо проведение очередного обследования верхнего и нижнего отделов пищеварительного тракта.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная К., 53 года, поступила в отделение терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского в сентябре 2013 года с жалобами на изменение внешности по акромегалоидному типу (укрупнение черт лица- носа, губ, нижней челюсти, появление диастемы, увеличение размера стоп с 37 до 40, пальцев кистей рук, выраженную потливость, головные боли сжимающего характера в височных и теменных областях, головокружение, шаткость при ходьбе, храп и остановки дыхания во сне, эпизодически покалывание в области сердца, перебои в работе сердца, проявляющиеся учащением сердцебиения, заложенность носа, запоры, тревожность.

Из анамнеза известно, что изменение внешности отмечает с 2008 года, на тот момент на изменения не обращала внимания, не обследовалась. Диагноз акромегалии заподозрен в июне 2013г. при обращении к терапевту по месту жительства по поводу болей в голове, выраженной потливости, однократного понижения давления до 90/60 мм рт.ст. Выполнено МРТ гипоталамо-гипофизарной области 22.06.13: Заключение: МР-признаки эндо-инфраселлярной макроаденомы гипофиза размерами 20x18x13 мм с четкими, неровными контурами, неоднородной структуры; нейрогофиз не дифференцируется, воронка гипофиза не дифференцируется; гиперостоз костей черепа. МР-признаки фронтита, воспалительного процесса в обеих височных костях. Эндокринологом направлена в консультативно-диагностическое отделение, выполнено дообследование.

Со слов, в 2008 году по поводу запоров в гинекологическом отделении выполнена колоноскопия, обнаружен полип прямой кишки, выполнена полипэктомия.

При поступлении состояние средней тяжести, обращает на себя внимание изменение внешности по акромегалоидному типу.

Лабораторные исследования от 12.09.2013г. показали:

– Общий анализ крови - без особенностей;

- биохимический анализ крови – увеличение уровня глюкозы (до 6,7ммоль/л), а также клинически незначимое увеличение уровня щелочной фосфатазы (143 ед/л);
- анализ крови на гормоны: СТГ- 21,9нг/мл (норма: 0 – 20), инсулиноподобный фактор роста-1-1009нг/мл (норма:71 – 263), пролактин-2749мкМЕ/мл (норма:123-637).

При эзофагогастродуоденоскопии от 16.09.2013 года на границе антрума и тела желудка по передней стенке обнаружен рубцующийся звездчатый язвенный дефект до 0,8 см в диаметре с тонким фибрином в дне. Была взята биопсия.

При гистологическом исследовании материала в одном из биоптатов выявлены комплексы слабо когезивной (перстневидно-клеточной) карциномы желудка.

В процессе проведения колоноскопии (18.09.2013) в сигмовидной кишке были обнаружены множественные дивертикулы до 0,8 см без признаков воспаления. В нисходящей кишке ближе к селезеночному изгибу – полип до 1,0 см на суженном основании. Взята биопсия.

Результат биопсии из нисходящей кишки: в биоптатах фрагменты тубулярной аденомы с многочисленными фокусами тяжелой дисплазии и карциномы *in situ*. Инвазивного роста в пределах биоптатах не выявлено.

На основании данных проведенного обследования пациентке был поставлен заключительный диагноз: акромегалия, средней степени тяжести. Макроаденома гипофиза с эндо-инфраселлярным ростом (соматопролактинома). Гиперпролактинемия. Нарушенная толерантность к глюкозе. Язва-рак нижней трети желудка. *Carcinoma in situ* нисходящей кишки. Хронический гастродуоденит. Долихосигма. Дивертикулы толстой кишки. Синдром обструктивного апноэ сна. Ишемическая болезнь сердца. Диффузный кардиосклероз. Стеноз аортального клапана. Редкая желудочковая экстрасистолия. Артериальная гипертензия 3 степени, очень высокого риска.

Больной была подобрана терапия акромегалии и введена первая инъекция пролонгированной формы аналога соматостатина, рекомендована плановая

госпитализация в отделение абдоминальной хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского для планового оперативного лечения новообразований желудка и толстой кишки.

В октябре 2013г. в хирургическом отделении института пациентке была проведена дистальная субтотальная резекция желудка по Бальфуру.

Послеоперационное течение - без особенностей.

При гистологическом исследовании послеоперационного материала: слабо когезивная (перстневидно-клеточная) карцинома передней стенки промежуточной зоны желудка (анtrum-тело) без инвазии подслизистого слоя (T1).

В краях резекции опухолевого роста не выявлено. В 17 лимфоузлах малого сальника и 11 лимфоузлах большого метастазов рака аденокарциномы не выявлено. В большом сальнике обнаружен инкапсулированный очаг стеатонекроза с кальцинозом и костной метаплазией.

В начале ноября 2013г. выполнена эндоскопическая полипэктомия малигнизированного полипа нисходящей ободочной кишки.

В декабре 2014г. пациентка была госпитализирована в отделение дневного стационара ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского для введения инъекции пролонгированного аналога соматостатина. Жалоб не предъявляла, состояние ее удовлетворительное.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМ – акромегалия

АСС – аналоги соматостатина

ВОПТ – верхний отдел пищеварительного тракта

ГП – гиперпластический полип

ГР – гормон роста

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИРФ – инсулиноподобный фактор роста

ИРФСБ-3 – инсулиноподобный фактор роста – связывающий белок 3

ММП – матричная металлопротеиназа

МРТ – магнитно-резонансная томография

НОПТ – нижний отдел пищеварительного тракта

ОР – относительный риск

ПТ – пищеварительный тракт

СО – слизистая оболочка

СОЖ – слизистая оболочка желудка

СО ТК – слизистая оболочка толстой кишки

СТГ – соматотропный гормон

ТА – тубулярная аденома

Н. pylori – *Helicobacter pylori*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аруин, Л.И. Рак желудка / Л.И. Аруин // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2003. – № 3. – С. 36
2. Баранова, М.Н. Клинические особенности неврозоподобных состояний при различных невротических заболеваниях / М.Н. Баранова, Е.В. Черносвитов. – Тбилиси, 1990. – 235 с.
3. Баранская, Е.К. Клинический спектр предраковой патологии желудка / Е.К. Баранская, В.Т. Ивашкин // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2002. – Т. 12, № 3. – С. 7-14.
4. Белоусов, Е.Л. Особенности течения язвенной болезни в сочетании с патологией сердечно-сосудистой системы в пожилом возрасте / Е.Л. Белоусов, К.В. Дзюба [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 12, № 5. – С. 19.
5. Богер, М.М. Язвенная болезнь: Современные аспекты этиологии, патогенеза, саногенеза / М.М. Богер. – Новосибирск, 1986. – 255 с.
6. Бондаренко, Н.М. О гигантских язвах желудка//Клиническая хирургия / Н.М. Бондаренко, В.П. Крышень, Л.Д. Лебедь. – 1986. – № 10. – С. 68.
7. Бритвин, А.А. Малигнизированные язвы желудка / А.А. Бритвин, П.П. Шипулин // Хирургия. – 1984. – № 9. – С. 60-63.
8. Бураков, И.И. Диагностика и лечение кампилобактериозной инфекции у больных воспалительными и эрозивно-язвенными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки / И.И. Бураков, Н.Е. Федоров // Тез. докл. 4 Всес. съезд гастроэнтерологов. – М.-Л., 1990. – Т.1. – С.161-162.
9. Бурчинский, Г.И. Об общих изменениях в организме больных язвенной болезнью / Г.И. Бурчинский, Т.М. Галецкая, И.И. Дегтярева // Клин. медицина. – 1987. – № 2. – С. 69-74.
10. Буянов, В.М. Местная активация процессов регенерации при хронических гастродуоденальных язвах / В.М. Буянов, Н.С. Фокин, Г.И. Перминова // Клиническая хирургия. – 1981. – № 8. – С. 1-4.

11. Буянов, В.М. Эндоскопическая оценка заживления хронических язв желудка и двенадцатиперстной кишки при местном их лечении / В.М. Буянов, Н.С. Фокин, Г.И. Перминова // Советская медицина. – 1985. – № 12. – С. 31-33.
12. Дедов И.И., Мельниченко, Г.А. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Пособие для врачей / Г.А. Мельниченко, И.И. Дедова. – М., 2012.
13. Дедов, И.И. Акромегалия: Пособие для врачей / И.И. Дедов, Н.Н. Молитвословова, Е.И. Марова. – М., 2003.
14. Дедов, И.И. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии / И.И. Дедов, Н.Н. Молитвословова, Л.Я. Рожинская, Г.А. Мельниченко // Проблемы эндокринологии. – 2013. – № 59(6). – С. 4-18.
15. Древаль, А.В. Распространенность новообразований при акромегалии в Московской области / А.В. Древаль, И.Д. Чих, И.В. Триголосова, О.А. Нечаева // Альманах клинической медицины. – 2017. – № 45(4). – С. 326-332.
16. Жулидова, А.Ю. Акромегалия и коморбидные состояния. новые возможности диагностики и лечения / А.Ю. Жулидова, И.И. Дубинина // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2018. – Т. 26, №1. – С. 117-132.
17. Иловайская, И.А. Современный взгляд на лечение акромегалии аналогами соматостатина / И.А. Иловайская // Медицинский совет. – 2017. – № 3. – С. 75-79.
18. Исаков, В.А. Скрининг рака желудка: проблемы и перспективы / В.А. Исаков // Рос. жур. гастроэнтер., гепатол., колонопроктол. – 2002. – Т. 12, № 3. – С. 27-31.
19. Кеттайл, В.М. Патофизиология эндокринной системы / В.М. Кеттайл, А.Р. Арки. – М.: Бином, 2009. – С. 32-40.

20. Комаров, Ф.И. Нейронные механизмы гастродуоденальной патологии / Ф.И. Комаров, И.С. Заводская, Е.В. Морева [и др.]. – М., 1984. – 240 с.
21. Куртасова, Л.М. Рецензия на монографию А.А. Савченко, М.А. Дудиной, С.А. Догадина «Особенности иммунноэндокринных взаимодействий при акромегалии». – Красноярск, 2014. – 111 с. / Л.М. Куртасова // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 4. – С. 93-95.
22. Лазебник, Л.Б. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение / Л.Б. Лазебник [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 2. – С. 3-7.
23. Маев, И.В. Микроциркуляторные нарушения при хронических эрозиях желудка / И.В. Маев, А.Н. Казюлин, Ю.А. Кучерявый // Клиническая медицина. – 2003. – № 6. – С. 37-42.
24. Мазурин, В.С. Хирургическое и комбинированное лечение кардиоэзофагеального рака: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.С. Мазурин. – М., 1993. – 49 с.
25. Мурашко, В.В. Некоторые вопросы лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки / В.В. Мурашко // Клиническая медицина. – 1987. – № 1. – С. 122-126.
26. Олейник, О.В., Молитвословова, Н.Н. Потенциальные предикторы и частота развития новообразований щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией / О.В. Олейник, Н.Н. Молитвословова // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61, № 2. – С. 4-7.
27. Пасечников, В.Д. Эпидемиология рака желудка / В.Д. Пасечников, С.З. Чуков // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колонопроктол. – 2002. – Т. 12, № 3. – С. 18-26.
28. Покрамович, Ю.Г. Анализ данных регистра больных акромегалией Московской области / Ю.Г. Покрамович, А.В. Древаль // РМЖ. – 2018. – №1(I). – С. 17-22.

29. Полак, Д.М. Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта: [пер. с англ.] / Д.М. Полак, С.Р. Блум, Н.А. Райт, А.Г. Батлер. – М., 1989. – 320 с.
30. Пронин, А.В. Состояние органов репродуктивной системы у пациенток с акромегалией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01, 14.01.02 / Алексей Вячеславович Пронин. – М., 2010. – 26 с.
31. Пронин, В.С. Особенности клинического течения акромегалии и лечебной тактики в зависимости от возраста пациента при начале заболевания / В.С. Пронин, С.Э. Агаджанян, Е.П. Гитель [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 2006. – Т. 52, № 3. – С. 33-39.
32. Склянская, О.Л. Атрофический гастрит, вызванный *Helicobacter pylori*, как предраковое заболевания / О.Л. Склянская, Т.Л. Лапина // Арх. патол. – 2004. – № 6. – С. 57-60.
33. Терещенко, В.С. Высеваемость *Helicobacter pylori* из биопсийного материала желудка и двенадцатиперстной кишки / В.С. Терещенко // Смоленский медицинский альманах. – 2016. – № 1. – С. 244-246.
34. Хайбуллина, Г.М. Новые технологии в лечении и профилактике хеликобактерной инфекции / Г.М. Хайбуллина и др. // КазНМУ Вестник. – 2016. – № 3. – С. 30-31.
35. Циммерман, Я.С. Концепция взаимоотношений организма человека и *Helicobacter pylori* / Я.С. Циммерман, М.Р. Зиннатуллин // Клини. Медицина. – 1998. – № 2. – С. 52-56.
36. Циммерман, Я.С. Человек и *Helicobacter pylori*: концепция взаимоотношений / Я.С. Циммерман // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – № 5. – С. 64-65.
37. Черноусов, А.Ф. Ранний рак и предопухолевые заболевания желудка / А.Ф. Черноусов. – М: ИздАТ, 2002. – 253 с.
38. Черняховская, Н.Е. Эндоскопическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и тонкой кишки: учебное пособие / Н.Е. Черняховская, В.Г. Андреев, Д.П. Черепянцева. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 192 с.

39. Abdel-Wahab, M. Cellular proliferation and ploidy of the gastric mucosa: the role of *Helicobacter pylori* / M. Abdel-Wahab [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 1997. – Vol. 44, № 15. – P. 880- 885.
40. Anonymous live flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group of the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans / International Agency for Research on Cancer. – Lyon, France: IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 1994. – Vol. 61. – P. 1-241.
41. Arosio, M. Italian Study Group of Acromegaly. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey / M. Arosio, G. Reimondo, E. Malchiodi [et. al.] // *Eur J Endocrinol*. – 2012. – № 167 (2). – P. 189-198.
42. Asaka, M. Possible role of *Helicobacter pylori* infection in early gastric cancer development / M. Asaka [et al.] // *Cancer*. – 1994. – Vol. 73, № 11. – P.2691-2694.
43. Attanasio, R. Somatostatin analogs and 43 gallstones: a retrospective survey on a large series of acromegalic patients / R. Attanasio [et al.] // *J Endocrinol Invest*. – 2008. – № 31. – P. 704-710.
44. Baris, D. Jr. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark / D. Baris [et al.] // *Cancer Causes Control*. – 2002. – № 13(5). – P. 395-400.
45. Baserga, R. IGFs and cell growth. In: Roberts CT, Rosenfeld RG, eds. *The IGF system. Molecular biology, physiology, and clinical applications* / R. Baserga, M. Prisco, A. Hongo. – Totowa, NJ: Humana Press; 1999. – P. 329-353.
46. Bates, A.S. An audit of outcome of treatment in acromegaly / A.S. Bates [et al.] // *Q J Med*. – 1993. – № 86(5). – P. 293-299.
47. Bates, A.S. Does treatment of acromegaly affect life expectancy? / A.S. Bates [et al.] // *Metabolism*. – 1995. – Vol. 44. – Suppl 1. – P. 1-5.
48. Beck, I.M. MMP19 is essential for T cell development and T cell-mediated cutaneous immune responses / I.M. Beck // *PLoS One*. – 2008. – Vol. 3, № 6. – P. e2343.

49. Bengtsson, B.A. Epidemiology and longterm survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984 / B.A. Bengtsson [et al.] // *Acta Med Scand.* – 1988. – № 223(4). – P. 327-335.
50. Berloco, P. Low presence of p53 abnormalities in *H. pylori*-infected gastric mucosa and in gastric adenocarcinoma / P. Berloco [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 38, № 1. – P. 28-36.
51. Blaser, M.J. Cost of commensalism (state of the lecture) / M.J. Blaser // 6-th United European Gastroenterology Week, 1997.
52. Blaser, M.J. *Helicobacter* are indigenous to the human stomach: Duodenal ulceration is due to changes in gastric microecology in the modern era / M.J. Blaser // *Gut.* – 1998. – № 43. – P. 721-727.
53. Blaser, M.J. Not all *Helicobacter pylori* strains are created equal: should all be eliminated? / M.J. Blaser [et al.] // *Lancet.* – 1997. – Vol. 5, № 349(9057). – P. 1020-1022.
54. Bode, C. *Helicobacter pylori* stimulates proliferation of Morris hepatoma (MH 1 Cl 7795) cells / C. Bode [et al.] // *Acta Gastroenterol. Belg.* – 1993. – Vol. 56. – P. 69.
55. Bolfi, F. Frequency of various types of neoplasia in a group of acromegalic patients / F. Bolfi [et al.] // *Arq Bras Endocrinol Metabol.* – 2013. – № 57(8). – P. 612-616.
56. Brunner, J.E. Colon cancer and polyps in acromegaly: increased risk associated with family history of colon cancer / J.E. Brunner [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 1990. – № 32(1). – P. 65-71.
57. Capatina, C. 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: Acromegaly / C. Capatina [et al.] // *J. Endocrinol.* – 2015. – № 226(2). – P. 141-160.
58. Cheng, S. The role of diabetes in acromegaly associated neoplasia / S. Cheng [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – № 10(5). – P. e0127276.
59. Ciobanu, L. Gastrointestinal motility disorders in endocrine diseases / L. Ciobanu, D.L. Dumitrascu // *Pol Arch Med Wewn.* – 2011. – Vol. 121, № 4. – P. 129-136.

60. Colao, A. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management / A. Colao [et al.] // *Endocr Rev.* – 2004. – № 25. – P. 102-152.
61. Correa, P. A human model of gastric carcinogenesis / P. Correa [et al.] // *Cancer Res.* – 1998. – Vol. 48. – P. 3554-3560.
62. Correa, P. Gastric, precancerous process in a high-risk, population: cohort follow-up / P. Correa [et al.] // *Cancer Res.* – 1990. – Vol. 50. – P. 4737-4740.
63. Correa, P. The biological model of gastric carcinogenesis / P. Correa [et al.] // *JARC Sci. Publ.* – 2004. – Vol. 157. – P. 301-310.
64. Dekkers, O.M. Mortality in acromegaly: A metaanalysis / O.M. Dekkers [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – № 93(1). – P. 61-67.
65. Delhougne, B. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients / B. Delhougne [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1995. – Vol. 80(11). – P. 3223-3226.
66. Dinis-Ribeiro, M. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSO), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) / M. Dinis-Ribeiro [et al.] // *Endoscopy.* – 2012. – Vol. 44, № 01. – P. 74-94.
67. Dominguez-Munoz, J.E. Effect of *Helicobacter pylori* infection on gastrointestinal motility, pancreatic secretion and hormone release in asymptomatic humans / J.E. Dominguez-Munoz [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 36. – P. 1141-1147.
68. Dworakowska, D. Repeated colonoscopic screening of patients with acromegaly: 15-year experience identifies those at risk of new colonic neoplasia and allows for effective screening guidelines / D. Dworakowska [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2010. – Vol 163(1). – P. 21-28.
69. Etxabe, J. Acromegaly: an epidemiological study / J. Etxabe [et al.] // *J Endocrinol Invest.* 1993;16(3):181–7. doi: 10.1007/BF03344942.

70. Forman, D. *Helicobacter pylori* and gastric cancer / D. Forman [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* – 1996. – Vol. 214. – P. 31-33.
71. Fuchs, C.S. Gastric carcinoma / C.S. Fuchs [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 6. – № 333(1). – P. 32- 41.
72. Fukao, A. The evaluation of screening for gastric cancer in Miyagi Prefecture, Japan: a population-based case-control study / A. Fukao [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 1995. – Vol. 3. – № 60(1). – P. 45-48.
73. Giustina, A. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly / A. Giustina [et al.] // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2014. – № 10(4). – P. 243-248 .
74. Halvorsen, R.A. Diagnosis and staging of gastric cancer / R.A. Halvorsen [et al.] // *Semin. Oncol.* – 1996. – Vol. 23, № 3. – P. 325-335
75. Hamiton, S.R. *Patology and Genetics of tumours of the Digestive System* / S.R. Hamiton, A. Lauri. – Lyon: Altonen IARS Press, 2000.
76. Hanazaki, K. Surgical treatment of gastric cancer detected by mass screening / K. Hanazaki [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 1997. – Vol. 44, № 16. – P. 1126-1132.
77. Hassan, H.A. Changing trends in gastric carcinoma at a university medical center: a twelve-year retrospective analysis / H.A. Hassan [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 32, № 1. – P. 37-40.
78. Holdaway, I.M. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly / I.M. Holdaway [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2008. – № 159. – P. 89-95.
79. Holdaway, I.M. Epidemiology of acromegaly / I.M. Holdaway, C Rajasoorya. // *Pituitary.* – 1999. – № 2(1). – P. 29-41.
80. Holdaway, I.M. Factors influencing mortality in acromegaly / I.M. Holdaway [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2004. – Vol. 89, № 2. – P. 667-674.
81. Hu, P.J. *Helicobacter pylori* associated with a high prevalence of duodenal ulcer disease and a low prevalence of gastric cancer in a developing nation / P.J. Hu [et al.] // *Gut.* – 1995. – Vol. 36, № 2. P. 198-202.

82. Hunt, R.H. World Gastroenterology Organization (WGO-OMGE) practice guideline: helicobacter pylori in developing countries / R.H. Hunt [et al.] // Chinese journal of gastroenterology-beijing. – 2007. – № 12(1). – P. 40.
83. Imrie, C. Is Helicobacter pylori infection in childhood a risk factor for gastric cancer? / C. Imrie [et al.] // Pediatrics. – 2001. – Vol. 107, № 2. – P. 373-380.
84. Jones, J.I. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions / J.I. Jones, D.R. Clemmons // Endocr Rev. – 1995. – № 16. – P. 334.
85. Kaise, M. Magnifying endoscopy combined with narrow-band imaging for differential diagnosis of superficial depressed gastric lesions / M. Kaise [et al.] // Endoscopy. – 2009. – Vol. 41, № 4. – P. 310-315.
86. Kato, K. Duodenal adenocarcinoma with neuroendocrine features in a patient with acromegaly and thyroid papillary adenocarcinoma: a unique combination of endocrine neoplasia / K. Kato [et al.] // Endocr J. – 2012. – № 59(9). – P. 791-796.
87. Katznelson, L. AACE acromegaly guidelines task force, RECE Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly / L. Katznelson [et al.] // Endocr. Pract. – 2011. – Vol. 17, № 4. – P. 636-646.
88. Katznelson, L. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline / L. Katznelson [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – № 99(11). – P. 3933-39351.
89. Kawahara, Y. Novel chromoendoscopic method using an acetic acid-indigocarmine mixture for diagnostic accuracy in delineating the margin of early gastric cancers / Y. Kawahara [et al.] // Dig. Endosc. – 2009. – № 21. – P. 14-19.
90. Kimmell, K.T. Multi-modal management of acromegaly: a value perspective / K.T. Kimmell [et al.] // Pituitary. – 2015. – № 18(5). – P. 658-665.
91. Klein, I. Colonic polyps in patients with acromegaly / I. Klein [et al.] // Ann Intern Med. -1982. – № 97(1). – P. 27-30.
92. Kocher, H.M. Epidemiological study of oesophageal and gastric cancer in south-east England / H.M. Kocher [et al.] // Br. J. Surg. – 2001. – Vol. 88, № 9. – P. 1249-1257.

93. Konturek, P.C. H. pylori infection, atrophic gastritis, cytokines, gastrin, COX-2, PPAR gamma and impaired apoptosis in gastric carcinogenesis / P.C. Konturek [et al.] // Med Sci Monit. 2003. – Vol. 9(7). – P. SR 53-66.
94. Kurimoto, M. The prevalence of benign and malignant tumors in patients with acromegaly at a single institute / M. Kurimoto [et al.] // Endocr J. – 2008.- № 55(1). – P. 67-71.
95. Lee, K.M. Effect of Helicobacter pylori on gastric epithelial cell kinetics and expression of apoptosis-related proteins ingastric carcinogenesis / K.M. Lee [et al.] // Korean J Gastroenterol. – 2003. – Vol. 42(1). – P. 129.
96. Leng, S.L. Insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-6 inhibits IGF-II induced but not basal proliferation and adhesion of LIM 1215 colon cancer cells / S.L. Leng, K.S. Leeding, R.H. Whitehead [et al.] // Mol. Cell Endocrinol. – 2001. – Vol. 174. – P. 121-127.
97. LeRoith, D Insulin-like growth factors / D. LeRoith // Ann NY Acad Sci. – 1993. – № 692. – P. 1-9. 13
98. LeRoith, D. Insulin-like growth factors / D. LeRoith // N Engl J Med. – 1997. – № 336. – P. 633-640.
99. LeRoith, D. Molecularand cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor / D. LeRoith, H. Werner, D. Beitner-Johnson, C.T. Roberts Jr // Endocr Rev. – 1995. – № 16. – P. 143-163.
100. LeRoith, D. Regulation of proliferation and apoptosis by the insulin-like growth factor I receptor / D. LeRoith // Growth Horm IGF Res. – 2000. – № 1. – P. 12-13.
101. Loeper, S., Ezzat, S. Acromegaly: re-thinking the cancer risk / S. Loeper, S. Ezzat // Rev Endocr Metab Disord. – 2008. – № 9(1). – P. 41-58.
102. Malfertheiner, P. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report / P. Malfertheiner [et al.] // Gut. – 2017. – Vol. 66 (1). – P. 6-30.

103. Matano, Y. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly and its relationship with serum growth hormone levels [et al.] / Y. Matano // *Am J Gastroenterol.* – 2005. – № 100(5). – P. 1154-1160.
104. Mehlmed, S. Williams Textbook of Endocrinology / S. Mehlmed. – 12th edition, Philadelphia, 2011. – P. 440-475.
105. Melmed, S. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. / S. Melmed [et al.] // *Pituitary.* – 2013. – № 16(3). – P. 294-302.
106. Melmed, S. Clinical perspective: acromegaly and cancer: not a problem? / S. Melmed // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2001. – Vol. 86, № 7. – P. 2929-2934.
107. Mercado, M. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic / M. Mercado, B. Gonzalez, G. Vargas. [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2014. – № 99(12). – P. 4438-4446.
108. Mestron, A. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry / A. Mestron [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2004. – № 151. – P. 439-446.
109. Moayyedi, P.M. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia / P.M. Moayyedi [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2017. – № 112(7). – P. 988-1013.
110. Mustacchi, P. Occurrence of cancer in acromegaly and in hypopituitarism / P. Mustacchi, M.B. Shimkin // *Cancer.* – 1957. – № 10(1). – P. 100-104.
111. Nabarro, J.D. Acromegaly / Nabarro JD. // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 1987. – № 26(4). – P. 481-512.
112. Ng, S.T. Growth hormone treatment induces mammary gland hyperplasia in aging primates / S.T. Ng // *Nat Med.* – 1997. – № 3. – P. 1141–1144.
113. Onate-Ocana, L.F. Gastric cancer in Mexico / L.F. Onate-Ocana [et al.] // *Gastric Cancer.* – 2001. – Vol. 4, № 3. – P. 162-164.
114. Pennisi, A.P. Reduced expression of insuline-like growth factor I receptors in MCF breast cancer cells leads to a more metastatic phenotype / A.P. Pennisi [et al.] // *Cancer Res.* – 2002. – Vol. 62. – P. 6529-6537.

115. Penta, R. *Helicobacter pylori* and gastric epithelial cells: from gastritis to cancer / R. Penta [et al.] // *J Exp Clin Cancer Res.* – 2005. – Vol. 24(3). – P. 337-45.
116. Pita-Gutierrez, F. Place of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analog on surgical outcome: a systematic review and metaanalysis / F. Pita-Gutierrez [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – № 8(4). – P. e61523.
117. Rajasoorya, C. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly / C. Rajasoorya [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 1994. – № 41(1). – P. 95-102.
118. Ramos-Leví, A.M. Cardiovascular comorbidities in acromegaly: an update on their diagnosis and management / A.M. Ramos-Leví [et al.] // *Endocrine.* – 2017. – № 55(2). – P. 346-359.
119. Ritvonen, E. Mortality in acromegaly: a 20-year follow-up study / E. Ritvonen [et al.] // *Endocr Relat Cancer.* – 2015. – № (6). – P. 469-480.
120. Rokkas, T. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis / T. Rokkas [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2008. – № 14. – P. 3484-3489.
121. Ron, E. Jr. Acromegaly and gastrointestinal cancer / E. Ron [et al.] // *Cancer.* – 1991. – № 68(8). – P. 1673-1677.
122. Schlemper, R.J. Review of histological classifications of gastrointestinal epithelial neoplasia: differences in diagnosis of early carcinomas between Japanese and Western pathologists / R.J. Schlemper [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 36, № 7. – P. 445-456.
123. Sherlock, M. Mortality in patients with pituitary disease / M. Sherlock, J. Ayuk, J.W. Tomlinson [et al.] // *Endocr Rev.* – 2010. – № 31(3). P. 301-342.
124. Solomon, T.E. Comparative potencies of cholecystokinin and gastrin for gastric and pancreatic secretion in dogs / T.E. Solomon [et al.] // *Gastroenterology.* – 1984. – Vol. 86. – P. 1260.
125. Stolte, M. Differentiation of focal foveolar hyperplasia from hyperplastic polyps in gastric biopsy material / M. Stolte [et al.] // *Pathol. Res. Pract.* – 1995. – № 191. – P. 1198-1202.

126. Strand, S. Cleavage of CD95 by matrix metalloproteinase-7 induces apoptosis resistance in tumour cells / S. Strand [et al.] // *Oncogene*. – 2004. – Vol. 23. – P. 3732-3736.
127. Sugano, K. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis / K. Sugano [et al.] // *Gut*. – 2015. – № 64(9). – P. 1353-1367.
128. Testino, G. Gastric preneoplastic changes / G. Testino // *Recenti. Prog. Med.* – 2004. – Vol. 95. – P. 239-244.
129. Van der Klaauw, A.A. Increased aortic root diameters in patients with acromegaly / A.A. Van der Klaauw [et al.] // *European journal of endocrinology*. – 2008. – Vol. 159, № 2. – P. 97-103.
130. Vasen, H.F. Increased prevalence of colonic adenomas in patients with acromegaly / H.F. Vasen [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 1994. – Vol. 131. – P. 235-237.
131. Warren, J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration / J.R. Warren, B.J. Marshall // *Lancet*. – 1983. – № 1. – P. 1311-1315.
132. Wassenaar, M.J. Acromegaly is associated with an increased prevalence of colonic diverticula: a case-control study / M.J. Wassenaar [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2010. – № 95(5). – P. 2073-2079.
133. Webb, S.M. Oncological complications of excess GH in acromegaly / S.B. Webb [et al.] // *Pituitary*. – 2002. – Vol. 5(1). – P. 21-25.
134. Wilson, C.L. Intestinal tumorigenesis is suppressed in mice lacking the metalloproteinase matrilysin / C.L. Wilson [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1997. – № 94. – P. 1402-1407.
135. Wright, A.D. Mortality in acromegaly / A.D. Wright, D.M. Hill, C. Lowy, T.R. Fraser // *Q J Med.* – 1970. – № 39(153). – P. 1-16.
136. Yao, K. Magnifying endoscopy for diagnosing and delineating early gastric cancer / K. Yao [et al.] // *Endoscopy*. – 2009. – Vol. 41, № 5. – P. 462-467.

137. Zhang, C.L. Changes in patients' symptoms and gastric emptying after *Helicobacter pylori* treatment / C.L. Zhang [et al.] // World J Gastroenterol. – 2016. – № 22(18). – P. 4585-4593.