

НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ

И.А. Иловайская, Н.Л. Макарова

ФГУ "Эндокринологический научный центр" Росмедтехнологий, Москва

Акромегалия – тяжелое нейроэндокринное заболевание, характеризующееся хроническим воздействием на организм патологически повышенных концентраций гормона роста (ГР) и инсулиноподобного ростового фактора 1 типа (ИРФ-1). Причиной заболевания является гормональноактивная опухоль гипофиза. У 40–84 % больных акромегалией выявляются те или иные нарушения в половой сфере: у женщин – различные нарушения менструального цикла, увеличение объема матки и яичников, фибромиомы матки и гиперплазия эндометрия, у мужчин – эректильная дисфункция, гинекомастия, гиперплазия простаты. Эти нарушения могут быть первыми симптомами акромегалии. Причинами репродуктивных нарушений могут быть: прямое действие ГР и ИРФ-1 на органы репродуктивной системы, сопутствующие гиперпролактинемия или гипогонадотропный гипогонадизм вследствие развития гипопитуитаризма на фоне эффектов массы опухоли гипофиза. Основной целью лечения репродуктивных нарушений при акромегалии является ремиссия основного заболевания.

Акромегалия – это тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической патологической гиперпродукцией гормона роста (ГР), который не только оказывает на организм прямое воздействие, но и влияет опосредованно, регулируя секрецию инсулиноподобных ростовых факторов (особенно инсулиноподобного ростового фактора 1 типа – ИРФ-1). Таким образом, акромегалия характеризуется длительным воздействием на организм повышенных концентраций ГР и ИРФ-1. У лиц с завершившимся физиологическим ростом акромегалия проявляется патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, увеличением массы мягких тканей и размеров внутренних органов, а также сочетанными системными, эндокринными и обменными нарушениями [1].

Распространенность акромегалии в разных странах колеблется от 16 до 120 случаев на 1 млн жителей. Ежегодно регистрируется 3–4 новых случая на 1 млн населения [2].

Причины акромегалии

Наиболее частая (98–99 %) причина акромегалии – моноклональная опухоль гипофиза. В большинстве случаев причиной опухолевой трансформации этих клеток являются активирующие мутации гена белка $Gs\alpha$ [3, 4]. Мутантный белок $Gs\alpha$ непрерывно стимулирует аденилатциклазу, что приводит к усилению пролифера-

ции соматотрофных клеток и гормональной продукции.

Помимо соматотрофных опухолей гипофиза, секретирующих только ГР, встречаются смешанные опухоли, состоящие из двух различных клеточных типов: соматотрофов и лактотрофов, продуцирующих соответственно ГР и пролактин. Такие биморфные опухоли вызывают акромегалию в сочетании с повышением концентраций пролактина в крови. Существует вариант стволовых ацидофильно-клеточных мономорфных опухолей, происходящих из общей маммосоматотрофной стволовой клетки – предшественницы сомато- и лактотрофов, которая секретирует оба гормона. Кроме специфических гистологических особенностей маммосоматотропиномы часто обладают быстрым и инвазивным ростом, а в клинической симптоматике преобладает гиперпролактинемический гипогонадизм [5, 6].

Другой отличительной особенностью ГР-продуцирующих опухолей гипофиза являются их значительный размер и тенденция к распространению за пределы турецкого седла. Эти опухоли являются самыми большими из гормональноактивных опухолей гипофиза – средний объем ГР-продуцирующих опухолей составляет 2470 мм³; для сравнения: средний объем пролактиномы – 1362 мм³, кортикотропиномы – 723 мм³, средний объем гипофиза здоровых людей – 440 мм³ [7]. Известно, что только 25–27 % ГР-продуцирующих опухолей гипофи-

за имеют размер менее 10 мм и локализируются в пределах турецкого седла (т. н. микроаденомы гипофиза). В большинстве (73–75 %) случаев эти опухоли имеют размеры более 11–15 мм и проникают в супраселлярное пространство, кавернозные синусы или пазуху основной кости. Последствиями столь значительного размера опухоли могут быть симптомы, обусловленные сдавлением окружающих структур, в первую очередь ножки гипофиза (т. н. эффект массы опухоли). При этом наблюдаются развитие функциональной гиперпролактинемии, выпадение тропных функций гипофиза (одна из наиболее уязвимых функций аденогипофиза – гонадотропная), неврологическая симптоматика, нарушение зрения и т. д.

Механизмы нарушения функции репродуктивной системы при акромегалии

Нарушения репродуктивной системы могут быть следствием патологической гиперпродукции ГР и ИРФ-1, а также сопутствующей гиперпролактинемией и/или эффектами массы опухоли.

Патофизиология расстройств репродуктивной системы при акромегалии схожа с механизмом формирования синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), т. к. и в том, и в другом случае основой развития патологической симптоматики становится выраженная ИР. Гиперсекреция ГР вызывает гиперинсулинемию, инсулинорезистент-

ность (ИР) и повышение концентраций свободных андрогенов [18, 19]. Это может быть связано как с прямым влиянием ИРФ-1 на структуру и функциональную активность яичников, так и с опосредованным воздействием ГР через инсулинорезистентность (ИР) [17]. С другой стороны, гиперандрогенемия усиливает ИР и гиперинсулинемию. Таким образом, становится очевидной связь гиперсекреции ГР, повышенной концентрации андрогенов, ИР и поликистозных изменений яичников.

Последние исследования подтвердили наличие рецепторов к ГР и ИРФ-1 в миометрии и повышенную концентрацию ИРФ-1 в ткани миомы [13]. Важную роль в развитии миомы матки играет эстрадиол; есть данные, что его действие на матку опосредовано через ИРФ-1 [14], повышенные концентрации которого могут усиливать эстрогенные влияния на миометрий [12].

Кроме того, у пациенток с акромегалией часто отмечается ановуляция или недостаточная продукция прогестерона во второй фазе менструального цикла, например в результате развития поликистозных яичников или функциональной гиперпролактинемии, или частичного нарушения секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) на фоне макроаденомы гипофиза, что усиливает эстрогенные воздействия и ускоряет патологические процессы в миометрии. Эти же механизмы могут быть причиной увеличения частоты патологических эстрогензависимых заболеваний эндометрия, таких как ее гиперплазия или полипы.

Гиперпролактинемия подавляет импульсную секрецию гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), что приводит к снижению частоты и амплитуды импульсов гонадотропинов; угнетается стимулирующее влияние эстрогенов на секрецию ЛГ и ФСГ; кроме того, блокируются рецепторы гонадотропинов в яичниках, снижается активность ФСГ-зависимой овариальной ароматазы, что приводит к снижению продукции эстрогенов; резко снижается синтез прогестерона в клетках granulosa [23].

Одним из возможных механизмов нарушения менструального цикла

является развитие полного или частичного дефицита гонадотропных гормонов вследствие эффекта массы опухоли. По данным различных исследований, тяжесть нарушений менструального цикла напрямую зависит от размера опухоли. У пациенток с размерами опухоли более 10 мм чаще встречается аменорея или олигоменорея, а также отмечаются более низкие концентрации эстрогенов [5,8]. Выявлена обратная зависимость между содержанием эстрадиола и размером опухоли гипофиза, однако не было найдено зависимости между концентрациями ГР и эстрадиола [8]. Ослабление гипоталамического контроля над функцией гонадотрофов или изменение условий их нормальной жизнедеятельности (вследствие компрессии опухолью) приводит к снижению амплитуды секреции ЛГ и ФСГ, что является достаточным условием для нарушения синтеза периферических половых стероидов у мужчин и женщин с последующим формированием гипогонадотропного гипогонадизма [5,10]. С другой стороны, среди больных с гипогонадизмом на фоне акромегалии причиной заболевания в 41 % случаев была микроаденома гипофиза [22], т. е. развитие гипогонадизма нельзя объяснить сдавлением нормальной ткани аденогипофиза опухолью больших размеров. Таким образом, можно сказать, что патогенетические механизмы формирования гипогонадизма у больных с акромегалией не всегда очевидны.

Клинические особенности нарушений репродуктивной системы у больных акромегалией

Нарушения репродуктивной системы у пациентов с акромегалией встречаются достаточно часто: по данным разных авторов, от 40 до 89 %. Средний возраст пациентов в момент диагностики акромегалии составляет 40–50 лет [9]. В связи с медленным развитием симптомов заболевания, а также его многоликостью период от дебюта заболевания до его диагностики может колебаться от 5 до 11 лет и более. Нередко ведущими являются жалобы со стороны репродуктивной системы, и

диагноз акромегалии ставится после обследования пациенток, обратившихся к врачу-гинекологу с жалобами на галакторею, нарушения менструального цикла или бесплодие [10,21].

Нарушения функции репродуктивной системы у пациентов с акромегалией можно условно разделить на несколько групп:

- у женщин – расстройства менструального цикла, гипертрофические процессы в мио- и эндометрии, галакторея, снижение либидо и бесплодие;
- у мужчин – гиперпластические процессы в предстательной железе, эректильная дисфункция, гинекомастия, снижение либидо и бесплодие.

По данным различных авторов, частота менструальных расстройств у пациенток с гиперпродукцией ГР колеблется от 40 до 84 %. При характеристике нарушений менструального цикла у женщин репродуктивного возраста (15–41 год) отмечено, что только у 19 % из них были регулярные менструации, у 15 % – олигоменорея, у 62 % – аменорея и у 4 % – полименорея.

Одно из основных клинических проявлений акромегалии – органомегалия – имеет непосредственное отношение и к органам репродуктивной системы. Хотя крупных исследований по изучению распространенности миомы матки среди женщин с акромегалией пока не проводилось, есть данные о том, что распространенность этой патологии при акромегалии выше, чем в среднем в популяции. Если, по данным некоторых исследователей, в общей популяции распространенность миомы матки составляет 20–30 %, среди больных акромегалией этот показатель достигает 80 % [11, 12]. Без ремиссии акромегалии остановить прогрессирование патологических процессов в матке и эндометрии практически невозможно, поэтому одним из главных условий успешного лечения гинекологических заболеваний является ремиссия основного заболевания.

У мужчин с акромегалией органом-мишенью становится предстательная железа, в результате чего у них существенно повышается риск развития доброкачественной гиперплазии пред-

стательной железы (ДГПЖ) на фоне длительного воздействия повышенных концентраций ГР и ИРФ-1. Данные исследований, сравнивающих изменения простаты у мужчин с избыточной и нормальной секрецией ГР, показывают, что объем предстательной железы у больных акромегалией в 2 раза больше, чем у мужчин без таковой. Кроме того, у пациентов с соматотропиновой значительно чаще встречаются периуретральные кальцинаты в простате (в 50 % случаев по сравнению с 20 % у мужчин без акромегалии). После 2-летнего курса медикаментозного лечения акромегалии у пациентов, достигших ремиссии, объем простаты уменьшился почти в 2 раза [15, 16].

По данным некоторых исследований, у большей части женщин с акромегалией выявляются поликистозные изменения яичников. При тщательном обследовании группы пациенток с ГР-секретирующими аденомами гипофиза и сниженным содержанием эстрадиола выявлено, что их клинические и лабораторные показатели схожи с таковыми у женщин с СПКЯ [17]:

- гиперандрогения;
- нерегулярность менструального цикла;
- сниженное содержание эстрадиола в ранней фолликулярной фазе цикла;
- повышенные концентрации свободных андрогенов в результате сниженного содержания глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) на фоне нормальной концентрации общего тестостерона;
- гиперергическая реакция ЛГ в ответ на введение ГнРГ;
- обратная зависимость между концентрациями ГР и ГСПС.

Гормон роста способен снижать содержание ГСПС как прямо, так и опосредованно – через гиперинсулинемию, которая сопровождает повышенную секрецию ГР в 44 % случаев [20].

У женщин с акромегалией часто выявляются клинические проявления гиперандрогении: гирсутизм встречается в 55,5 % случаев, акне – в 17 %, аллопеция, связанная с гиперандрогенией, – в 6,4 % случаев [17]. Известны случаи, когда акромегалию диагностировали у женщин, обратившихся к гинекологу по поводу акне, нарушений менстру-

ального цикла и гирсутизма. Например, акромегалию диагностировали у пациентки, первоначально несколько лет наблюдавшейся с диагнозом СПКЯ; при ультразвуковом исследовании было выявлено увеличение объема яичников и характерное для поликистоза изменение их структуры, а при гормональном исследовании отмечено повышение концентрации тестостерона и снижение содержания ГСПС [21].

Приблизительно у 30–40 % больных акромегалией встречается гиперпролактинемия, которая может быть причиной гипогонадизма. Повышение концентраций пролактина не является четким маркером смешанной гормональной продукции опухолью. Результаты иммуногистохимического исследования удаленных опухолей у пациенток с акромегалией показали, что смешанная продукция ГР и пролактина обнаруживалась в 35–66 % случаев, причем повышение концентраций пролактина в сыворотке крови отмечалось только у 40–45 % больных с подтвержденной иммуногистохимически смешанной опухолью гипофиза [5]. У женщин отличительными признаками гипогонадизма, который формируется вследствие повышения концентраций пролактина (т. н. гиперпролактинемический гипогонадизм), являются укорочение лютеиновой фазы менструального цикла, снижение содержания эстрадиола и аменорея [23]. Нередко определяется избыточный рост волос на лице, конечностях, по белой линии живота, однако в большинстве случаев гирсутизм носит умеренный характер.

Галакторея развивается у 90 % женщин с гиперпролактинемией, в 20 % случаев она бывает первым симптомом гиперпролактинемического гипогонадизма [24]. Необходимо отметить, что ГР обладает самостоятельной лактотропной активностью, поэтому галакторея у больных с акромегалией может наблюдаться и на фоне нормальных концентраций пролактина [2, 9].

У мужчин с гиперпролактинемическим гипогонадизмом снижается содержание тестостерона в сыворотке крови и ухудшаются показатели спер-

мы: уменьшаются число нормальных сперматозоидов и их подвижность, появляются патологические формы сперматозоидов [25].

По данным пилотного многоцентрового исследования, посвященного изучению распространенности репродуктивных нарушений у больных акромегалией, среди лиц моложе 50 лет гипогонадизм (т. е. аменорея у женщин и недостаточность тестостерона у мужчин) выявлялся у 59 % исследуемых. Однако гиперпролактинемия обнаруживалась у 45 % пациенток с гипогонадизмом и у 21 % – без репродуктивных нарушений [22]. Среди больных с микроаденомами (т. е. повышение содержания пролактина нельзя объяснить эффектом массы опухоли) частота выявления повышенного содержания пролактина у пациенток с гипогонадизмом и без гипогонадизма значительно не различалась – 30 и 28,5 % соответственно [22]. Таким образом, обнаружить связь между гиперпролактинемией и гипогонадизмом удается не всегда.

Есть данные о том, что у женщин с акромегалией в постменопаузе, когда прекращение менструальной функции должно сопровождаться характерным повышением концентраций гонадотропинов, наблюдается низкое содержание ЛГ и ФСГ, характерное для гипогонадотропного гипогонадизма [27]. У мужчин с акромегалией развивается недостаточность тестостерона, связанная со снижением ЛГ вследствие развития гипогонадотропного гипогонадизма.

В исследовании Kaltsas G.A. и соавт. проведено сравнение больных акромегалией с регулярным менструальным циклом и аменореей. У пациенток с аменореей наблюдалось статистически значимое повышение концентраций ГР и пролактина, статистически значимое снижение содержания ГСПС, при этом концентрации тестостерона не различались между группами. У пациенток с аменореей базальное содержание ЛГ, а также выброс ЛГ и ФСГ в ответ на введение ГнРГ были ниже, чем у пациенток с олигоменореей или нормальным менструальным циклом [8]. Это свидетельствует о том, что аменорея при акромегалии может быть

следствием нарушения центральной регуляции из-за неадекватной продукции гонадотропинов. С другой стороны, в литературе описаны пациентки с акромегалией и нарушениями менструального цикла, имеющие нормальный уровень гонадотропных гормонов и эстрогенов. Поэтому в каждом конкретном случае четко выявить факторы, ведущие к нарушениям функции репродуктивной системы, удается не всегда. Вероятно, в большинстве случаев имеется сочетание нескольких причин.

Лечение нарушений функции репродуктивной системы при акромегалии

Лечение нарушений функции репродуктивной системы у пациентов с акромегалией должно быть направлено в первую очередь на нормализацию секреции ГР и ИРФ-1, а также на уменьшение и/или стабилизацию размеров опухоли гипофиза. Только на фоне ремиссии основного заболевания можно применять симптоматические методы лечения.

Существуют три основных метода лечения опухолей гипофиза: хирургический, медикаментозный и лучевой. Применение трансфеноидального доступа с использованием интраоперационного эндоскопического контроля делает хирургическое лечение методом выбора при эндоселлярных соматотропиномах. У пациентов с гипофизарной недостаточностью вследствие эффекта массы опухоли гипофиза, расположенной в пределах турецкого седла, нейрохирургическое лечение может улучшить состояние гипофиза. Есть данные о том, что оперативное лечение приводит к восстановлению от 1 до 3 тропных функций у 48 % больных. Факторами, от которых зависит восстановление функции аденогипофиза, считают отсутствие остаточной опухолевой ткани, а также отсутствие нейрохирургических и патоморфологических признаков инвазивного распространения [28].

Тем не менее результатом успешно-го хирургического лечения акромегалии является не только отсутствие остаточной опухолевой ткани при контрольной магнитно-резонансной

томографии (МРТ), но и полное соответствие гормональных и биохимических маркеров международным критериям эффективного лечения (секреция ГР < 2,5 нг/мл, подавление уровня ГР < 1 нг/мл после приема глюкозы, нормальное содержание ИРФ-1). Согласно этим критериям, ремиссии акромегалии при помощи только хирургического лечения удается добиться у 80–90 % пациентов с ГР-продуцирующими микроаденомами гипофиза и лишь примерно у половины пациентов – с макроаденомами. Кроме того, последствиями оперативного лечения могут быть: гипопитуитаризм (до 25–40 %), несахарный диабет (до 10 %) и другие осложнения [28]. Большие размеры опухоли (более 15–20 мм), распространенность опухоли в кавернозные синусы и значимое повышение содержания ГР (свыше 50 нг/мл) являются основными предикторами неэффективности оперативного лечения [2,5].

Главную роль среди основных препаратов для медикаментозного лечения акромегалии играют пролонгированные аналоги соматостатина. Нативный соматостатин обладает свойством контролировать/подавлять не только секрецию ГР, но и пролиферацию соматотрофов. Пролонгированные аналоги соматостатина (например, применяющийся в клинической практике более 10 лет Сандостатин ЛАР – октреотид пролонгированного действия в биодеградирующих микросферах) в полной мере обладают этими свойствами. На фоне медикаментозного лечения аналогами соматостатина нормализации содержания ГР и ИРФ-1 удается достичь у 60–80 % пациентов.

Препараты вводят глубоко внутримышечно (Сандостатин ЛАР от 10 мг до 60 мг 1 раз в 28 дней, лечение длительное – месяцы, годы). У 40–80 % больных отмечается существенное (на 25–50 % от исходного объема) уменьшение опухоли уже в первые месяцы терапии, причем на фоне дальнейшего лечения повторного роста опухоли не наблюдается. Важными преимуществами медикаментозного лечения акромегалии являются неинвазивность и сохранение функции аденогипофиза

(нет риска увеличения гипопитуитаризма, как при других видах лечения опухолей гипофиза).

Агонисты дофамина, применявшиеся до появления в клинической практике аналогов соматостатина, гораздо менее эффективны в лечении акромегалии. Их применение не позволяет добиться желаемого результата у большинства больных, а также вызвать уменьшение опухоли. В клинической практике известны случаи, когда при длительном (в течение нескольких лет) наблюдении пациенток с опухолью гипофиза, аменореей и значительной гиперпролактинемией (до 6000–8000 мЕД/л), не наступала ремиссия заболевания на фоне терапии максимальными дозами Достинекса (каберголина): не происходило нормализации уровня пролактина, стабилизации роста опухоли или восстановления менструального цикла [26]; сохранялась избыточная секреция ГР, сочетающаяся в гиперпролактинемией. Только на фоне медикаментозного лечения аналогами соматостатина, подавляющими секрецию ГР, у этих больных был достигнут регресс клинической симптоматики, в т. ч. и гиперпролактинемического гипогонадизма. В связи с этим агонисты дофамина могут иметь только дополнительное, вспомогательное значение у пациентов с сопутствующей гиперпролактинемией и должны назначаться на фоне аналогов соматостатина.

Основные недостатки лучевого метода лечения:

- частое развитие гипопитуитаризма (у половины больных и более через 5–10 лет);
- медленное наступление эффекта (формирование ремиссии заболевания через 2–5 лет после облучения).

Кроме того, в последнее время получены данные о частом развитии летальных сосудистых осложнений (инсультов) после применения дистанционной гамма-терапии, поэтому основными методами лучевого лечения должна быть протонотерапия или гамма-нож. После проведения облучения требуется назначение медикаментозной терапии до наступления клинического эффекта.

Заключение

Нарушения репродуктивной функции являются распространенными симптомами акромегалии и могут быть первыми признаками заболевания. При увеличении органов малого таза в размерах, а также выраженном поликистозе яичников и/или дофаминрезистентной гиперпролактинемии нельзя исключать наличия акромегалии. При подозрении на акромегалию необходимо определять концентрацию ИРФ-1, исследовать со-

держание ГР в ходе теста с нагрузкой глюкозой, а также проводить МРТ головного мозга для выявления опухоли гипофиза. Необходимо помнить, что у женщин, принимающих оральные контрацептивы (с целью предохранения или с лечебной целью по поводу СПКЯ), результаты определения гормонов могут быть извращенными, т. к. с одной стороны, эстрогены и гестагены стимулируют секрецию ГР [29, 30], а с другой — снижают продукцию ИРФ-1 [30]. Поэтому перед об-

следованием (не менее чем за 2–3 недели) подобные препараты следует обязательно отменить.

Ранняя диагностика акромегалии, выбор адекватной тактики лечения с применением современных методов хирургического лечения и новейших эффективных лекарственных средств могут способствовать значительному улучшению клинического исхода у больных акромегалией, регрессу патологических симптомов и восстановлению репродуктивной функции.

ЛИТЕРАТУРА

- Mestron A, Webb SM, Astorga R, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol* 2004;151:1–9.
- Melmed S. Acromegaly. *The New Eng J Med* 2006, 355(24):2558–73.
- Vallar L, Spada A, Giannattasio G. Altered Gs and adenylate cyclase activity in human GH-secreting pituitary adenomas. *Nature* 1987;330:566–68.
- Landis CA, Harsh G, Lyons J, et al. Clinical characteristics of acromegalic patients, whose pituitary tumors contain mutant Gs protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1416–20.
- Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. *Williams textbook of endocrinology*. Eds. By Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Saunders, 10th edition, 2002:177–281.
- Maheshwari HG, Prezant TR, Hermah-Bonert V, et al. Long-acting peptidomimetic control of gigantism caused by pituitary acidophilic stem cell adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3409–16.
- Воронцов А.В. МР-томография в диагностике заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников. Автореф. дисс. докт. мед. наук. М., 2001. С. 24.
- Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Jenkins PJ. Menstrual irregularity in women with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(8):2731–35.
- Nabarro JDN. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;26:481–512.
- Beshay VE, Beshay JE. Pituitary tumors: diagnosis, management, and implications for reproduction. *Semin Reprod Med* 2007;25(5):388–401.
- Sharara FI, Nieman LK. Growth hormone receptor messenger ribonucleic acid expression in leiomyoma and surrounding myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(3 Pt 1):814–19.
- Cohen O, Schindel B, Homburg R. Uterine leiomyomata – a feature of acromegaly. *Human reprod* 1998;13(7):1945–46.
- Chandrasekhar Y, Hainer J, Osuamkpe C, et al. Insulin like growth factor I and II binding in human myometrium and leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:64–69.
- Guidice LC, Irwin GC, Dsupin BA. Insulin-like growth factor (IGF), IGF binding proteins (IGFBP) and IGF receptor gene expression and IGFBP synthesis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1993; 133:882–85.
- Colao A, Marzullo P, Spiezia S, et al. Effect of two years of growth hormone and insulin-like growth factor-I suppression on prostate diseases in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(10):3754–61.
- Colao A, Marzullo P, Ferone D, et al. Prostatic hyperplasia: an unknown feature of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(3):775–79.
- Kaltsas GA, Androulakis II, Tziveriotis K, et al. Polycystic ovaries and the polycystic ovary syndrome phenotype in women with active acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67(6):917–22.
- Unal A, Sahin Y, Kelestimir F. Acromegaly with polycystic ovaries, hyperandrogenism, hirsutism, insulin resistance and acanthosis nigricans: a case report. *Endocrinol J* 1993;40:207–11.
- Nestler JE, Strauss III J. Insulin as an effector of human ovarian and adrenal steroid metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991;20:807–23.
- Белова Ю.Ю., Марова Е.И., Шамарин В.М. и др. Патология сердечно-сосудистой системы при акромегалии // Проблемы эндокринологии. 2004. Т. 50. № 2. С. 39–47.
- Rizvi AA. Some clues and pitfalls in the diagnosis of acromegaly. *Endocr Pract* 2004;10(4):348–52.
- Katznelson L, Kleinberg D, Vance ML, et al. Hypogonadism in patients with acromegaly: data from the multi-centre acromegaly registry pilot study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54(2):183–88.
- Molitch ME. Prolactinomas. *The Pituitary*. Eds. By S. Melmed. Cambridge, MA, Blackwell Science 1995:443–77.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. М., 2004. С. 304.
- Cameron DF, Murray FT, Drylie DD. Ultrastructural lesions in testes from hyperprolactinemic men. *J Androl* 1994;5:57–61.
- Латкина Н.В., Лысенко М.А., Иловайская И.А., и др. Синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа // Эндокринная хирургия. 2007. № 1. С. 9–12.
- Иловайская И.А., Молитвословова Н.Н., Воронцов А.В. и др. Особенности течения акромегалии в пожилом возрасте и возможности лечения соматулином // Проблемы эндокринологии. 2005. Т. 51. № 5. С. 43–46.
- Webb S, Rigla M, Wagner A, et al. Recovery of hypopituitarism after neurosurgical treatment of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(10):3696–700.
- Rijnberk A, Mol JA. Progestin-induced hypersecretion of growth hormone: an introductory review. *J Reprod Fertil* 1997;51(Suppl.):335–38.
- Guistina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev* 1998;19:717–97.