

**СЛУЧАЙ АКТИВНОЙ АКРОМЕГАЛИИ, ОСЛОЖНЕННОЙ
РАКОМ ПОЧКИ С МЕТАСТАЗАМИ В НАДПОЧЕЧНИКИ**

Микитюк М. Р.^{1,2}, Хижняк О. О.^{1,2}, Тяжелова О. В.¹, Алексеева И. И.¹, Кравченко Г. Г.¹

¹ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины», г. Харьков;

²Харьковская медицинская академия последипломного образования

Инсулиноподобный ростовой фактор-1 (ИРФ-1) играет важную роль в развитии злокачественных новообразований, таких как колоректальный рак, рак молочной железы и легких [1–3]. Несколько клинических и экспериментальных исследований продемонстрировали влияние высокого уровня ИРФ-1 в крови и экспрессии его рецепторов в тканях на их малигнизацию [4, 5]. Соматотропный гормон гипофиза (СТГ) участвует в онкогенезе не только опосредованно, путем повышения продукции ИРФ-1 печенью, но и непосредственно, реализуя свои эффекты через рецепторы СТГ (рСТГ) [6], экспрессирующиеся в различных опухолях [7, 8].

Известно, что акромегалия развивается вследствие хронической гиперсекреции СТГ/ИРФ-1 [9]. Следовательно, у пациентов, страдающих этой эндокринопатией, повышен риск развития злокачественных новообразований. Эпидемиологические исследования демонстрируют широкую вариабельность заболеваемости и смертности от этого осложнения в когорте больных акромегалией [10]. Наиболее часто встречаются колоректальный рак, рак молочной, предстательной и щитовидной желез [11, 12], в то время как рак почки считается довольно редким видом злокачественных новообразований у больных акромегалией [13].

В связи с этим приводим клиническое наблюдение.

Больной, К. В. А., 42 года, поступил

в клинику ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины» с жалобами на постоянную тупую ноющую боль в области левого глаза и виска, головную боль в затылочной области, боль в подложечной области, рвоту по несколько раз в день с примесью желчи, отсутствие аппетита.

Анамнез заболевания: Жалобы на приступы острой боли в левом глазу впервые появились в 1988 году в возрасте 21 года, тогда уже имелись грубые изменения внешности и укрупнение кистей и стоп. Аденома гипофиза с синдромом акромегалии впервые была диагностирована в 1989 году в возрасте 22 года, патогенетическую супрессивную терапию не получал. В марте 2001 года (возраст 33 года) в условиях нейрохирургического отделения областной клинической больницы г. Донецка больному была выполнена костно-пластическая трепанация черепа в лобной области, удаление аденомы. Гистологический диагноз — хромофобная аденома. В апреле 2004 года прооперирован повторно в связи с развитием рецидива заболевания, тем же доступом. В послеоперационном периоде, через 1 месяц СТГ — 1,8 нг/мл, пролактин (ПРЛ) — 23,9 нг/мл (норма 4,04–15,02). В августе 2007 года диагностирован рецидив заболевания (СТГ — 42,07 нг/мл, ПРЛ — 12,54 нг/мл). В июне 2008 года пациенту повторно выполнена трансфеноидальная аденомэктомия. Гистологический диагноз — оксифильная аденома. В сентяб-

ре 2008 года прошел курс лучевой терапии (протонный пучок) СОД 56 ГР. Инвалид III группы.

Данные объективного осмотра: Рост — 176 см, вес — 109 кг, ИМТ — 35,16 кг/м². Телосложение нормостеническое. Сознание ясное. Больной доступен к продуктивному контакту, несколько заторможен и угнетен. В позе Ромберга — шаткость. Лицо пастозное. Подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно, равномерно. Мышечная сила достаточная. Кожа желтушно-бледной окраски, сухая, тургор снижен. Периферические лимфоузлы не увеличены. Обращают на себя внимание выраженная деформация лицевого и мозгового отделов черепа (увеличены лобные, затылочный бугры, скуловые дуги, прогнатия, макрогения, диастема на верхней и нижней челюсти), утолщены ребра, ключицы, деформирована грудина, крупные стопы и кисти, гипертрофическая артропатия мелких суставов кистей и стоп. Грудная клетка — цилиндрической формы. Частота дыхательных движений — 18 в 1 минуту. В легких при перкуссии ясный легочной звук, при аускультации — дыхание везикулярное. Границы относительной сердечной тупости расширены влево на 3,5 см кнаружи от левой среднеключичной линии. Деятельность сердца ритмичная, тахикардия. Тоны сердца звучные, систолический шум на верхушке. Пульс 92 ударов в мин., удовлетворительного наполнения и напряжения. Артериальное давление 100/80 мм рт. ст. Язык обложен белым налетом, влажный, увеличен в размерах, бороздчатый, с отпечатками зубов. Живот обычной формы, не увеличен в размерах, при пальпации безболезненный. Печень — у края реберной дуги, селезенка не увеличена. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Щитовидная железа (ЩЖ) не увеличена. Экзофтальма нет. Глазные симптомы отрицательные. Пульсация на периферических сосудах удовлетворительная. Диурез 2,1 л.

ЭКГ: Синусовая тахикардия, частота сердечных сокращений 95 уд/мин. Нормальное положение электрической оси сердца. Нарушение процессов реполяризации перед-

нее-перегородочно-верхушечно-боковой области левого желудочка.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца с доплерографией: Диспластическая кардиомиопатия, пролапс митрального клапана 2 ст., недостаточность митрального клапана 1 ст., дилатация левого предсердия.

УЗИ сонных артерий: патологических изменений не выявлено.

УЗИ ЩЖ: объем правой доли — 4,3 см³; объем левой доли — 4,46 см³, перешеек — 0,2 см. Структура паренхимы однородная, эхогенность обычная. Заключение: патологии не выявлено.

УЗИ органов брюшной полости: печень — размеры не изменены, контуры ровные, четкие, эхогенность снижена со множественными гиперэхогенными включениями; желчный пузырь — контуры ровные, границы четкие, визуализируется округлое образование диаметром 6 мм; поджелудочная железа — визуализация на всем протяжении, размеры не изменены, эхогенность средняя; забрюшинные лимфоузлы — не определяются; справа в проекции надпочечника округлое гипоехогенное образование диаметром 106 мм, в левом надпочечнике округлое образование размерами 115 × 100 мм (рис. 1). Заключение: Холестероз. Объемные образования обоих надпочечников.

*Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства и органов малого таза с предварительным контрастированием *per os* и внутривенным усилением:* на уровне исследования отмечается утолщение стенки перикарда до 2,0 см в поперечнике за счет наличия жидкости между его листками; печень не увеличена в размерах, однородной структуры, дополнительных образований и очагов патологической плотности в ней не выявлено. Под правой ножкой диафрагмы на уровне Th12 визуализируется единичный увеличенный лимфатический узел диаметром 15 мм; размеры поджелудочной железы не изменены, структура однородная, дополнительных образований в ней не выявлено, хвост поджелудочной железы оттеснен кпереди; селезенка сдавлена, деформиро-

Результаты лабораторного обследования

Показатель	Результат	Норма
Клинический анализ крови:		
гемоглобин	93 г/л	130–160
эритроциты	$3,6 \times 10^{12}$ /л	4,0–5,0
цветовой показатель	0,78	0,85–1,05
лейкоциты:	$5,4 \times 10^9$ /л	4,0–9,0
– палочкоядерные	2 %	1–6
– сегментоядерные	60 %	47–72
– эозинофилы	1 %	0,5–5
– лимфоциты	32 %	19–37
– моноциты	5 %	3–11
СОЭ	74 мм/час	1–10
гликемия натощак	4,37 ммоль/л	3,8–6,2
HbA _{1c}	4,69 %	3,3–5,3
Коагулограмма:		
АЧТВ	25 с	24–34
тромботест	норма	норма
протромбиновый индекс	93 %	90–105
фибриноген	4,9 г/л	2–4
фибрин	22 мг	9–18
фибринолитическая активность	300 мин	180–300
билирубин общий	6,6 мкмоль/л	8,55–20,5
Липидограмма:		
ХС	5,07 ммоль/л	< 5,2
ХС–ЛВП	0,69 ммоль/л	> 0,9
КА	6,34	< 3,5
ТГ	1,50 ммоль/л	< 1,92
ХС–ЛПНП	3,71 ммоль/л	< 3,5 < 4,0
ХС–ЛПОНП	0,67 ммоль/л	< 0,86
амилаза крови	18,6 Г/час.л.	12–32
сиаловые кислоты	4,31 ммоль/л	1,8–2,7
мочевая кислота	292 мкмоль/л	142–389
Протеинограмма:		
общий белок	75,9 г/л	65–85
альбумины	50 %	56–66,8
α_1 глобулин	5,0 %	3,0–5,6
α_2 глобулин	7,5 %	6,5–10,5
β глобулин	12,5 %	7,3–12,5
γ глобулин	25 %	12,8–19,0
мочевина крови	2,95 ммоль/л	2,5–8,33
креатинин крови	80 мкмоль/л	44–110
АсАТ	0,37 мкмоль/час.мл	0,1–0,45
АлАТ	0,11 мкмоль/час.мл	0,1–0,68
щелочная фосфатаза	1875 нмоль/с–л	710–2100
кальций крови общ.	2,20 ммоль/л	2,0–2,6
фосфор крови	1,57 ммоль/л	0,65–1,30
кальций иониз	0,95 ммоль/л	1,06–1,31
СТГ (7.00)	5,46 МЕ/л	0–20
ИРФ–1	43,7 нг/мл	202–433
ПРЛ	45,74 нг/мл	4,04–15,02
кортизол	31,22 нмоль/л	171–536
тестостерон	0,07 нмоль/л	9,9–27,8
ТТГ	0,59 мкМЕ/мл	0,27–4,2
T4 св.	8,32 пмоль/л	12,0–22,0
T3 св.	2,55 пмоль/л	3,95–6,8
экскреция 17–КС	11,2 мкмоль/сут	22,88–81,12

на, несколько оттеснена книзу, равномерно накапливает контраст, дополнительных образований не выявлено.

В проекции обоих надпочечников опре-

деляются неправильной формы округлые образования неоднородной мягкотканной структуры с неровными четкими контурами, размерами справа 113 × 107 мм, сле-

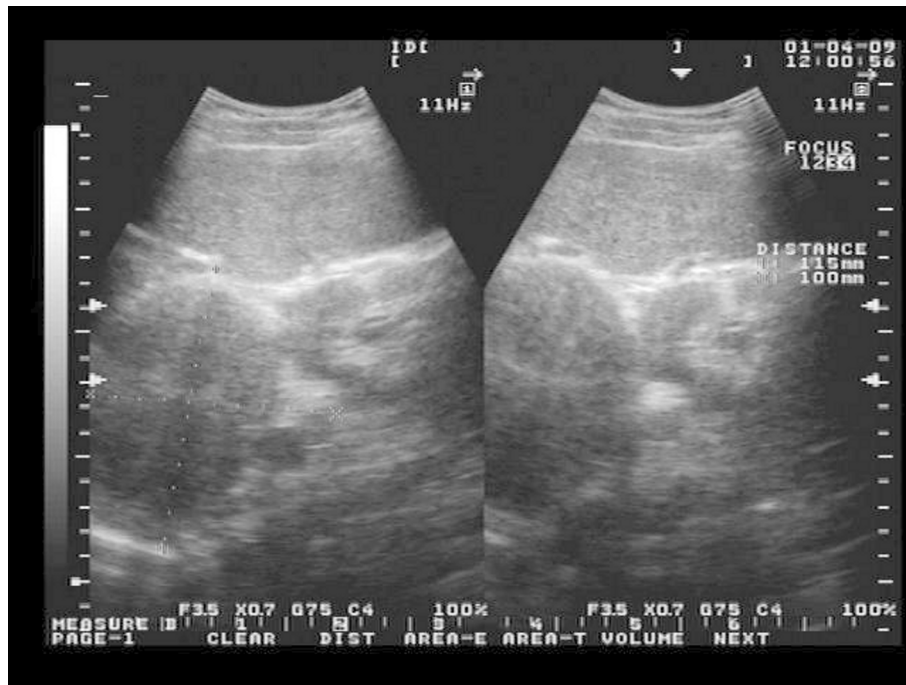


Рис. 1. Объемные образования обоих надпочечников.

ва 127×128 мм, книзу от образования в проекции левого надпочечника, интимно к нему прилегая, визуализируется аналогичное образование с четкими контурами размерами 56×52 мм, образование неравномерно накапливает контрастное вещество. Правая почка обычной формы, размеров и положения, в верхнем полюсе и среднем сегменте, в том числе и экстраренально, визуализируются жидкостные образования размерами от 5 до 21 мм, которые незначительно накапливают контрастное вещество, полостная система и сосудистые ножки обеих почек не дифференцируются. Через 7 минут после внутривенного усиления контраст определяется в чашечно-лоханочной системе (ЧЛС) левой почки и частично в мочевом пузыре — выделительная функция левой почки сохранена, в ЧЛС правой почки контраст не определяется — выделительная система правой почки отсутствует. В забрюшинном пространстве парааортально слева определяются единичные увеличенные лимфатические узлы от 12 до 23 мм в диаметре, а также в виде конгломератов размерами 64×35 , 58×34 , 46×29 мм. В полости малого таза определяется жидкость, дополнительные образования четко не визуализируются. Кишечник неравномерно заполнен контрастным веществом, утолщения стенок,

сужения его просвета не выявлено. Деструктивных изменений в костных структурах не выявлено. Заключение: Объемное образование левой почки, образования обоих надпочечников, изменения в лимфатических узлах на уровне исследования, вероятно, вторичного генеза, коллоидные кисты правой почки, гидроперикард.

Рентгенограмма левой стопы в боковой проекции: толщина пяточного бугра 10 мм, мягких тканей стопы 30 мм.

Консультации специалистов.

Окулист: Частичная атрофия зрительного нерва, парез отводящего нерва левого глаза, битемпоральная гемиянопсия.

Кардиолог: Дисметаболическая кардиомиопатия, СНІ.

Невропатолог: Состояние после повторных операций по поводу аденомы гипофиза с хиазмальным синдромом, акромегалия. Дисметаболическая энцефалопатия I–II ст. с ликворно-гипертензионным, вестибуло-атактическим, цефалгическим синдромами, синдром кавернозного синуса. Распространенный полисегментарный остеохондроз.

Андролог: Вторичный гипогонадизм.

Онколог: Рак левой почки $T_3N_1M_1$ (надпочечники). Рекомендовано лечение эндокринолога, симптоматическая терапия.

Нейрохирург: Рецидив аденомы гипофиза, синдром кавернозного синуса. Рекомендовано наблюдение в динамике, МРТ исследование головного мозга через 3–6 мес.

Диагноз: Рецидив соматомаммотропиномы. Акромегалия, опухолевая стадия, активная фаза, злокачественное течение. Состояние после повторных операций по поводу аденомы гипофиза с хиазмальным синдромом. Гипопитуитарный синдром (вторичный гипотиреоз в состоянии декомпенсации, надпочечниковая недостаточность тяжелой формы, гипогонадизм). Дисметаболическая энцефалопатия I–II ст. с ликворно-гипертензионным, вестибуло-атактическим, цефалгическим синдромами, синдром кавернозного синуса; кардиомиопатия, СНІ. Частичная атрофия зрительного нерва, парез отводящего нерва левого глаза, битемпоральная гемианопсия. Рак левой почки Т₃N₁M₁ (надпочечники). Коллоидные кисты правой почки, хронический пиелонефрит в фазе активного воспаления, ХПН0. Гипохромная анемия III степени. Распространенный полисегментарный остеохондроз.

В условиях стационара клиники пациенту была начата заместительная гормональная терапия гипопитуитарного синдрома и

супрессивная терапия достинексом и аналогом соматостатина соматулином P.R., проведена антианемическая и обезболивающая терапия.

В дальнейшем пациенту были рекомендованы: наблюдение эндокринолога, нейрохирурга по месту жительства, длительная супрессивная терапия соматулином P.R. в дозе 30 мг 1 раз в 14 дней под контролем СТГ и ИРФ-1, достинексом в дозе 2,5 мг в неделю с последующей титрацией дозы препарата в соответствии с уровнем ПРЛ в сыворотке крови, определяемого каждые 3 недели, заместительная терапия гипопитуитарного синдрома (преднизолон 5 мг утром после завтрака, L-тироксин 100 мкг за 30 мин до завтрака, тестостерона пропионат 5 % 1,0 мл внутримышечно раз в неделю № 10), длительная дегидратационная терапия диакарбом по 0,25 мг 2 раза в неделю, антианемическая терапия препаратом железа сорбифером дурулесом на протяжении месяца с последующим контролем уровня гемоглобина, лечение в условиях онкоурологического стационара, пересвидетельствование на медико-социальной экспертной комиссии в связи с прогрессирующим ухудшением состояния здоровья.

ОБСУЖДЕНИЕ

Общеизвестно, что акромегалия ассоциируется с развитием тяжелых осложнений со стороны практически всех органов и систем, которые значительно снижают качество жизни пациентов и сокращают ее продолжительность [9]. Адекватный клинико-биохимический контроль заболевания, а именно, отсутствие клинических признаков его активности, уровень СТГ < 1 нг/мл на 120 минуте орального теста толерантности к глюкозе и ИРФ-1, нормальный для пола и возраста пациента, являются необходимым условием профилактики прогрессирования уже имеющихся осложнений и формирования новых [14].

Акцентируя внимание на конкретном клиническом случае, мы не преследовали цель выявить ошибки коллег в лечении данного пациента, а проанализировать при-

чины развития у него тяжелых осложнений, повлекших инвалидность в трудоспособном возрасте. Итак, как видно из данных объективного осмотра на момент госпитализации в клинику ИПЭП в клинической картине заболевания преобладали симптомы декомпенсированной надпочечниковой недостаточности и гипотиреоза, которые определяли тяжесть состояния больного. Кроме того, выраженная неврологическая симптоматика в виде синдрома кавернозного синуса с парезом отводящего нерва левого глаза, ликворно-гипертензионного и цефалгического синдромов, указывала на дальнейшее прогрессирование опухолевого процесса.

В анамнезе болезни обращали на себя внимание манифестация в молодом возрасте (21–22 года), частые рецидивы заболе-

вания и отсутствие патогенетической терапии на всем протяжении заболевания. Известно, что для молодых пациентов более характерно злокачественное течение акромегалии, рецидивы заболевания развиваются у них в 30 % случаев, что объясняется высокой активностью процессов клеточной пролиферации [15]. Поскольку первой операцией у пациента была костно-пластическая трепанация черепа в лобной области, можно предположить, что на момент проведения оперативного вмешательства у него была диагностирована макроаденома гипофиза с экстраселлярным ростом (данные инструментальных методов исследования отсутствуют).

Эффективность хирургического лечения у пациентов этой категории, по данным клиники J. Wass [16], составляет 44–48 %. Развитию рецидивов также способствовало отсутствие у больного на протяжении всего периода болезни адекватного клинко-биохимического контроля. Кроме того, пациенту не назначалась терапия, направленная на снижение высокого уровня СТГ/ИРФ-1. До внедрения в 1987 году в клиническую практику аналогов соматостатина (аСС) короткого действия октреотида в лечении акромегалии широко использовался агонист дофамина (АД) бромокриптин. Хотя терапия бромокриптином способствует регрессии клинических проявлений заболевания, снижения уровня СТГ < 5 мг/л удается добиться только у 20 % пациентов, а нормализации ИРФ-1 — у 10 %. В настоящее время предпочтение отдают селективным АД, которые назначаются больным акромегалией при сопутствующей гиперпролактинемии.

Согласно последней редакции международного консенсуса 2009 года всем пациентам при неэффективности хирургического лечения показаны аСС длительного действия, которые являются препаратами первой линии патогенетической терапии акромегалии [17], способствующими наступлению клинко-биохимической ремиссии, профилактирующими развитие рецидива и обладающими антипролиферативным эффектом [18]. Результаты гормональных исследований, проведенные ранее и у нас в клинике, указывают на соматомаммотропину. Та-

кие пациенты нуждаются в комбинированной терапии аСС и селективными АД (каберголин, хинаголид).

Если на фоне патогенетической аСС патологические структурно-функциональные изменения сосудов и миокарда, характерные для акромегалоидной кардиомиопатии, претерпевают обратное развитие [19–21], то злокачественные новообразования, формирующиеся у 6,8–10,5 % пациентов на фоне неадекватного контроля заболевания, приводят к стойкой инвалидности больного и в 21,4–36 % случаев являются причиной смерти [12, 22].

Эпидемиологические исследования показали, что рак почки довольно редкий вид злокачественных новообразований у больных акромегалией [13]. В экономически развитых странах он составляет 2–2,5 % в структуре онкопатологии [3]. Опираясь на данные о роли СТГ и ИРФ-1 в туморогенезе [1, 4, 6], можно предположить, что развитию рака почки у больного в данном клиническом случае, при отсутствии факторов риска и наследственной предрасположенности, способствовал неадекватный биохимический контроль акромегалии. Позднюю диагностику опухолевого процесса в почке с метастазами в надпочечники и парааортальные лимфатические узлы можно объяснить его длительным бессимптомным течением. У 30 % больных рак почки выявляется на стадии отдаленных метастазов [23]. Одним из симптомов рака почки является анемия, встречающаяся у 30–80 % больных. Диагностированную в нашем случае у больного гипохромную анемию II степени можно рассматривать и как симптом декомпенсированного гипотиреоза, и как паранеопластический симптом.

Таким образом, информированность врачей смежных специальностей о критериях адекватного клинко-биохимического контроля и его значении в развитии осложнений, а также о разнообразии и многогранности клинической симптоматики последних и средствах патогенетической супрессивной терапии акромегалии, позволяет диагностировать их на ранних стадиях и улучшить прогноз.

ЛІТЕРАТУРА

1. A prospective study of plasma insulin-like growth factor-1 and binding protein-3 and risk of colorectal neoplasia in women [Text] / E. Giovannucci, M.N. Pollak, E. A. Platz [et al.] / *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2000. — № 9. — P. 345–349.
2. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer [Text] / S.E. Hankinson, W.C. Willett, G.A. Colditz [et al.] / *Lancet.* — 1998. — Vol. 351. — P. 1393–1396.
3. Plasma levels of insulin-like growth factor-I and lung cancer risk: a case-control analysis [Text] / H. Yu, M.R. Spitz, Mistry [et al.] / *J. Natl. Cancer. Inst.* — 1999. — Vol. 91. — P. 151–156.
4. The insulin-like growth factor type 1 receptor and colorectal neoplasia: insights into invasion [Text] / A.S. Allison, M.A. McIntyre, C. McArdle, F.K. Habib / *Hum. Pathol.* — 2007. — Vol. 38. — P. 1590–1602.
5. Expression and distribution of insulin-like growth factor-1 receptor in human carcinomas [Text] / A. Ouban, P. Muraca, T. Yeatman, D. Coppola / *Hum. Pathol.* — 2003. — Vol. 34. — P. 803–808.
6. The oncogenic potential of growth hormone [Text] / J.K. Perry, B.S. Emerald, H.C. Mertani, P.E. Lobie / *Growth Horm. IGF. Res.* — 2006. — Vol. 16. — P. 277–289.
7. Growth hormone receptor expression is up-regulated during tumorigenesis of human colorectal cancer [Text] / X. Wu, F. Liu, X. Yao [et al.] / *J. Surg. Res.* — 2007. — Vol. 143. — P. 294–299.
8. Growth hormone receptor is expressed in human breast cancer [Text] / M. Gebre-Medhin, L.G. Kindblom, H. Wennbo [et al.] / *J. Pathol.* — 2001. — Vol. 158. — P. 1217–1222.
9. *Ben-Shlomo A.* Acromegaly [Text] / A. Ben-Shlomo, S. Melmed // *Endocrinol. Metabol. Clin. North. Am.* — 2008. — Vol. 37, № 1. — P. 101–122.
10. *Loeper S.* Acromegaly: re-thinking the cancer risk [Text] / S. Loeper, S. Ezzat // *Rev. Endocr. Metabol. Disord.* — 2008. — № 9. — P. 41–58.
11. *Jenkins P.J.* Cancers associated with acromegaly [Text] / P.J. Jenkins // *Neuroendocrinology.* — 2006. — Vol. 83. — P. 218–223.
12. The prevalence of benign and malignant tumors in patients with acromegaly at a single institute [Text] / M. Kurimoto, I. Fukuda, N. Hizuka, K. Takano / *Endocrinol. J.* — 2008. — Vol. 55. — P. 67–71.
13. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA) [Text] / A. Mestron, S.M. Webb, R. Astorga [et al.] / *Europ. J. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 151. — P. 439–446.
14. Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement [Text] / A. Giustina, A. Barkan, F.F. Casanueva, F. Cavagnini // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2000. — Vol. 85, № 2. — P. 526–529.
15. *Марова Е.И.* Нейроэндокринология [Текст] / Е.И. Марова. — Ярославль: [б.и.], 1999. — 506 с.
16. Handbook of Acromegaly [Text] / ed. J. Wass. — [S.I.] BioScientifica, 2004. — 97 p.
17. Guidelines for Acromegaly Management: An Update [Text] / S. Melmed, A. Colao, A. Barkan, M. Molitch [et al.] / *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2009. — Vol. 94, № 5. — P. 1509–1517.
18. *Караченцев Ю.И.* Акромегалия и гигантизм [Текст] / Ю.И. Караченцев, О.О. Хижняк, М.Р. Микитюк. — Старт Полиграф: Киев, 2009. — 128 с.
19. Reversal of acromegalic cardiomyopathy in young but not in middle-aged patients after 12 months of treatment with the depot long-acting somatostatin analogue Octreotide [Text] / A. Colao, P. Marzullo, A. Cuocolo [et al.] / *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2003. — № 58. — P. 169–176.
20. Multicenter Italian Study Group on Lanreotide. Improvement of left ventricular hypertrophy and arrhythmias after lanreotide-induced growth hormone and insulin-like growth factor-I decrease in acromegaly: a prospective multicenter study [Text] / G. Lombardi, A. Colao, P. Marzullo [et al.] / *J. Endocrinol. Invest.* — 2006. — № 25. — P. 971–976.
21. Cardiovascular consequences of early-onset growth hormone excess [Text] / A. Colao, L. Spinelli, A. Cuocolo [et al.] / *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2002. — № 87. — P. 3097–3104.
22. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group [Text] / S.M. Orme, R.J. McNally, R.A. Cartwright, P.E. Belchetz // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 1998. — Vol. 83. — P. 2730–2734.
23. *Шпарик Я.В.* Рак нирки: останні досягнення медикаментозного лікування [Текст] / Я.В. Шпарик // *Онкологія.* — 2008. — Т. 10, № 4. — С. 436–442.