

- [19] Wiśniewska B, Piekarski K, Spychała S, Golusińska-Kardach E, Stelmachowska-Banaś M, Wyganowska-Świątkowska M. Collaboration between endocrinologists and dentists in the care of patients with acromegaly – a narrative review. J Clin Med. 2025;14(15):5511. DOI: 10.3390/jcm14155511
- [20] Preo G, De Stefani A, Dassie F, Wennberg A, Vettor R, Maffei P, et al. The role of the dentist and orthodontist in recognizing oro-facial manifestations of acromegaly: A questionnaire-based study. Pituitary. 2022;25(1):159–66. DOI: 10.1007/s11102-021-01183-y

Оценка состояния слюнных желез методом ультразвуковой диагностики у больных акромегалией

Эмир Эфендиев

Аспирант

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского
129110, ул. Щепкина, 61/2, г. Москва, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-5276-3873>

Малкан Амхадова

Доктор медицинских наук, профессор

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского
129110, ул. Щепкина, 61/2, г. Москва, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-9105-0796>

Анна Сизова

Кандидат медицинских наук, ассистент

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
127006, ул. Долгоруковская, 4, г. Москва, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-1592-7584>

Аннотация. Акромегалия – это хроническое нейроэндокринное заболевание, обусловленное длительной гиперсекрецией гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 и приводящее к системной гипертрофии мягких тканей, при этом состояние слюнных желез изучено недостаточно. Цель исследования состояла в том, чтобы сравнить размеры поднижнечелюстных слюнных желез по данным ультразвукового исследования у пациентов с активной акромегалией и у сопоставимых по возрасту и полу здоровых лиц, а также выявить клиникобиохимические факторы, ассоциированные с объемом желез. В проспективное сравнительное исследование включены 27 пациентов с активной акромегалией и 26 здоровых добровольцев. Всем выполнено ультразвуковое исследование поднижнечелюстных желез с измерением длины, ширины и толщины каждой железы и расчетом объема. У пациентов дополнительно оценивались возраст, длительность симптомов, индекс инсулиноподобного фактора роста-1, наличие гиперпролактинемии и экзоструктуру паренхимы. У пациентов с акромегалией медианный объем правой железы был выше, чем у здоровых (10,0 против 6,3 см³), как и объем левой (8,8 против 7,0 см³; $p < 0,01$ для обеих), при достоверном увеличении длины и ширины и отсутствии различий по толщине. Объем желез отрицательно ассоциировался с возрастом и длительностью симптомов, был выше у мужчин и имел тенденцию к снижению при гиперпролактинемии; независимыми предикторами объема оказались мужской пол и длительность симптомов. Акромегалия сопровождалась выраженной гипертрофией поднижнечелюстных слюнных желез преимущественно за счет увеличения длины и ширины, что позволяет рассматривать ультразвуковую оценку этих желез как дополнительный неинвазивный маркер тканевого ответа при акромегалии

Ключевые слова: поднижнечелюстные слюнные железы; ультразвуковое исследование; объем слюнных желез; инсулиноподобный фактор роста-1; гиперпролактинемия

Введение

Акромегалия – хроническое нейроэндокринное заболевание, обусловленное длительной гиперсекрецией гормона роста (ГР) аденомой гипофиза с последующим повышением уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) и активацией

оси ГР/ИФР-1 [1-3]. Избыточная секреция ГР/ИФР-1 приводит к прогрессирующей гипертрофии мягких тканей, увеличению внутренних органов и ремоделированию костей с формированием системных осложнений [2,3]. Для заболевания

характерны утолщение мягких тканей лица (грубые черты), увеличение нижней челюсти (прогнатизм), расширение межзубных промежутков и нарушение прикуса, увеличение языка (макрогlossия), увеличение кистей и стоп [4]. Указанные изменения развиваются постепенно и часто остаются нераспознанными в течение многих лет, что обуславливает задержку диагностики в среднем на 5-8 лет от появления первых симптомов [3]. Важную роль в раннем выявлении акромегалии могут играть врачи других специальностей, в том числе стоматологи: описаны случаи первичной диагностики заболевания на стоматологическом приеме в связи с прогрессирующим нарушением прикуса и увеличением межзубных промежутков. По данным литературы, до трети больных акромегалией впервые обращаются с жалобами стоматологического профиля, связанными с челюстно-лицевыми изменениями и стоматологическими проявлениями заболевания [5]. Краниофациальные изменения при акромегалии могут рассматриваться как морфологические маркеры заболевания, дополняющие биохимические показатели (уровни ГР и ИФР-1) [3]. Хроническая гиперпродукция ГР и ИФР-1 вызывает не только костно-мягкотканые изменения, но и генерализованное увеличение внутренних органов. Акромегалия ассоциируется с кардиомегалией, гепатоспленомегалией, нефромегалией, а также с гиперплазией щитовидной железы [3,6]. К проявлениям органомегалии в области головы и шеи относятся увеличение языка (макрогlossия) [7] и увеличение ряда железистых органов. Ретроспективные данные указывают, что более чем у половины больных акромегалией выявляется синдром обструктивного апноэ сна, развитию которого способствует рост костей черепа и мягких тканей, включая гипертрофию корня языка и надгортанника [3]. Указанные изменения определяют вклад органомегалии головы и шеи в клиническую картину акромегалии. Вопрос об увеличении слюнных желез при акромегалии остается недостаточно изученным. Слюнные железы человека (околоушные, поднижнечелюстные и подъязычные) относятся к крупным экзокринным железам головы и шеи. Их функция регулируется вегетативной нервной системой и зависит от влияния системных гормонов и факторов роста. Показано, что на размер и секреторную активность слюнных желез могут воздействовать половые гормоны и другие гормональные факторы [8]. В ткани слюнных желез человека выявляется связывание пролактина, что косвенно подтверждает гормональную чувствительность этой системы [9]. При ряде заболеваний, в частности при синдроме Шегрена, описаны изменения, ассоциированные с пролактин-ассоциированными белками пролактина в эпителиальных клетках

слюнных желез [10]. Помимо гормональных влияний, на слюнные железы могут воздействовать местные факторы; в частности, длительная повышенная функциональная нагрузка (гиперсаливация) теоретически способна приводить к компенсаторному увеличению паренхимы.

Клиническая значимость оценки слюнных желез при акромегалии связана не только с фактом возможного увеличения их размеров, но и с потенциальными функциональными последствиями для полости рта и верхних дыхательных путей. Изменения тканей лица и шеи при хронической гормональной гиперсекреции могут сопровождаться субъективными жалобами, влияющими на качество жизни, а также создавать дополнительные сложности при стоматологическом лечении, включая планирование хирургических вмешательств и проведение анестезиологического пособия. При этом объективная оценка слюнных желез в рутинной практике нередко ограничивается клиническим осмотром, который может быть недостаточно чувствительным к умеренным изменениям объема и не позволяет количественно характеризовать динамику. Ультразвуковое исследование представляет собой доступный, неинвазивный и повторяемый метод визуализации, позволяющий оценивать как морфометрические параметры, так и общую экоструктуру железистой ткани. В этом контексте количественная ультразвуковая оценка поднижнечелюстных слюнных желез может рассматриваться как дополнительный инструмент комплексной характеристики тканевых проявлений акромегалии и обоснования междисциплинарного подхода к ведению пациентов. Цель работы состояла в том, чтобы оценить размеры поднижнечелюстных слюнных желез у больных активной акромегалией методом ультразвуковой диагностики и определить клинико-лабораторные факторы, влияющие на объем слюнных желез.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое сравнительное исследование в двух группах: пациентов с акромегалией и условно здоровых лиц. Критерии включения: подтвержденный диагноз активной акромегалии и возраст старше 18 лет. В группу акромегалии включено 27 пациентов (10 мужчин и 17 женщин) в возрасте 27-62 лет (медиана 44 (40-51) года). Диагноз акромегалии устанавливался на основании клинических проявлений и биохимических критериев и подтверждался данными нейровизуализации гипофиза [6]. На момент включения у всех пациентов сохранялась активность заболевания: уровень ИФР-1 превышал возрастную норму в среднем в 2,1 раза, а уровень ГР при проведении перорального глюкозотолерантного теста составлял

1,6-40 мкг/л (медиана 11 мкг/л). У 19 пациентов акромегалия была выявлена впервые; у 8 ранее установленный диагноз сопровождался недостаточной компенсацией на фоне проводимой терапии (ИФР-1 оставался повышенным). Длительность заболевания (по данным пациентов, от появления первых симптомов) составила медиану 5 (3-9) лет. Сопутствующая гиперпролактинемия (умеренное повышение уровня пролактина) выявлена у 9 пациентов (33%) и была связана со смешанной соматолактотрофной аденомой гипофиза. Контрольную группу составили 26 условно здоровых взрослых (11 мужчин и 15 женщин) без признаков эндокринной патологии и без жалоб на момент обследования. Критерии исключения: Для обеих групп: наличие заболеваний слюнных желез (опухоли, болезнь Шегрена, рецидивирующий сиаденит и др.), лучевая терапия области головы и шеи в анамнезе, выраженное ожирение, а также тяжелые соматические заболевания, затрудняющие проведение УЗИ. Для пациентов с акромегалией дополнительным критерием исключения являлась ремиссия заболевания.

Ультразвуковое исследование выполнялось всем включённым участникам исследования ($n = 53$) при отсутствии противопоказаний и технических ограничений. Использовались аппарат GE LOGIQ P9 и линейный датчик частотой 7-12 МГц; пациент находился в положении лёжа на спине с лёгким разгибанием головы. Сканирование осуществлялось в продольной и поперечной плоскостях. Для каждой железы фиксировалось три линейных размера – переднезадний (антеропостериорный), верхненижний (кранио-каудальный) и медиолатеральный – в сантиметрах. Каждый размер регистрировалось при двух повторных измерениях, после чего рассчитывалось среднее значение для статистического анализа. Расчёт объёма проводился по формуле эллипсоида $V = (\text{длина} \times \text{ширина} \times \text{толщина}) \times \pi/6$ с представлением результата в см^3 . Для аналитических задач рассчитывались производные показатели, в том числе средний объём, определяемый как среднее арифметическое объёмов правой и левой желез; данный показатель использовалась при корреляционном и регрессионном анализе. Верхняя условную границу нормы для расчётного объёма определялась как максимальное значение объёма в контрольной группе. Эхоструктура оценивалась качественно и относилась к одной из двух категорий: без структурных изменений или с наличием структурных изменений; признаком изменений считалась неоднородность паренхимы и/или диффузные либо очаговые изменения эхогенности.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета Statistica 13 (TIBCO Software Inc.). Поскольку распределение большинства

количественных показателей существенно отличалось от нормального (Шапиро-Уилка $p < 0,05$), применялись непараметрические критерии. Для сравнения групп использовались U-критерий Манна-Уитни и точный тест χ^2 . Для выявления корреляционных связей рассчитывался коэффициент Спирмена (ρ) и точечно-бисериальный коэффициент r_{pb} . Влияние нескольких факторов на объём слюнной железы анализировалось методом множественной линейной регрессии. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3). Критический уровень значимости – 0,05. Для регрессионного анализа в качестве зависимой переменной использовался средний объём поднижнечелюстных желез (среднее арифметическое объёмов правой и левой желез), поскольку данный показатель снижает влияние случайной асимметрии и отражает общий уровень сиаомегалии. В качестве потенциальных предикторов рассматривались демографические и клинико-лабораторные параметры, заранее выбранные исходя из патофизиологии заболевания и клинической значимости. Категориальные переменные (например, пол и наличие гиперпролактинемии) вводились в модель как бинарные индикаторы. Оценка результатов регрессии проводилась с учётом коэффициентов модели и уровня статистической значимости, интерпретируя выявленные связи как ассоциации, а не причинно-следственные отношения. Дополнительно контролировались корректность ввода данных и наличие пропусков; при отсутствии значения для отдельного показателя соответствующие наблюдения исключались из анализа конкретной зависимости (попарное исключение), без удаления пациента из всех расчётов. Для описания распределений использовались медиану и межквартильный размах, что обусловлено вероятным отклонением многих клинико-биохимических показателей от нормального распределения в клинических выборках. Для сопоставимости результатов между группами применялись единый подход к представлению данных и критический уровень значимости $p < 0,05$. Все участники исследования дали письменное информированное согласие на участие и публикацию анонимизированных данных. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом МОНИКИ имени М.Ф. в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Результаты

Характеристика обследованных групп и ультразвуковые показатели. Сравнительные данные по возрасту и ультразвуковым параметрам поднижнечелюстных слюнных желез в группе акромегалии и контрольной группе представлены в Таблице 1.

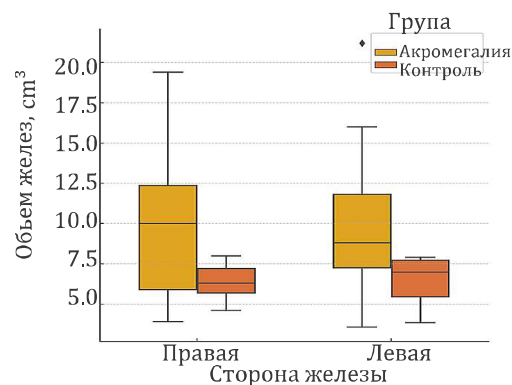
Таблица 1. Возраст и ультразвуковые параметры поднижнечелюстных слюнных желез (медиана (IQR))

Показатель	Акромегалия (медиана (IQR))	Контроль (медиана (IQR))
Возраст, лет	44 (40-51)	46 (43-55)
Длина правой железы, см	3,90 (3,62-4,30)	3,60 (3,42-3,80)
Ширина правой железы, см	2,90 (2,20-3,02)	1,90 (1,71-2,10)
Толщина правой железы, см	1,69 (1,42-2,00)	1,85 (1,62-2,00)
Объем правой железы, см ³	10,00 (5,90-12,35)	6,30 (5,70-7,20)
Длина левой железы, см	3,90 (3,64-4,32)	3,60 (3,31-3,70)
Ширина левой железы, см	2,70 (2,39-3,05)	2,00 (1,90-2,12)
Толщина левой железы, см	1,70 (1,50-1,90)	1,87 (1,65-2,08)
Объем левой железы, см ³	8,80 (7,25-11,80)	6,98 (5,46-7,72)

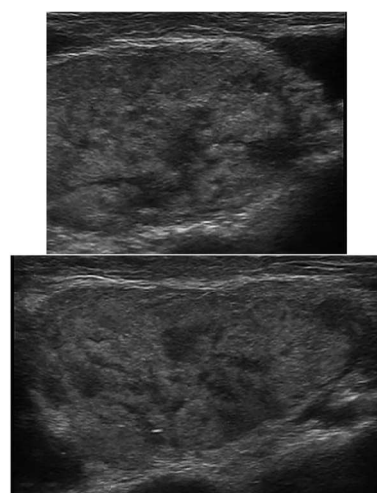
Источник: создано авторами

Размеры слюнных желез у больных акромегалией и в контроле. Ультразвуковое исследование подтвердило увеличение поднижнечелюстных желез у пациентов с акромегалией по сравнению с контрольной группой (Рис. 1, Таблица 1). Объем правой железы у больных составил 10,00 (5,90-12,35) см³, тогда как у здоровых лиц – 6,30 (5,70-7,20) см³ ($p < 0,0001$). Объем левой железы в группе акромегалии (8,80 (7,25-11,80) см³) также превышал показатели контроля (6,98 (5,46-7,72) см³; $p = 0,006$). Суммарный объем двух поднижнечелюстных желез у пациента с акромегалией составил 18,8 (17,2-21,4) см³ против 13,3 (11,7-14,8) см³ в контрольной группе (разница ~41%). У 25 из 27 пациентов (93%) объем хотя бы одной железы превышал верхнюю границу, условно определенную как максимальное значение в контрольной группе. Существенной асимметрии между правой и левой железой в контрольной группе не отмечено (медианное относительное отличие по объему 4%; $p = 0,37$). В группе акромегалии асимметрия объемов > 10% выявлена у 8 пациентов (30%); при этом преобладание правой или левой железы носило разнонаправленный характер, статистически значимого тренда к латерализации не установлено ($p = 0,65$). Линейные размеры поднижнечелюстных желез у пациентов с акромегалией также были больше. Длина правой железы составила 3,90 (3,62-4,30) см против 3,60 (3,42-3,80) см в контрольной группе, ширина – 2,90 (2,20-3,02) см против 1,90 (1,71-2,10) см; для левой железы длина – 3,90 (3,64-4,32) см против 3,60 (3,31-3,70) см, ширина – 2,70 (2,39-3,05) см против 2,00 (1,90-2,12) см. Толщина желез в группах была сопоставимой (Таблица 1). Таким образом, увеличение объема слюнных желез при акромегалии связано преимущественно с увеличением длины и ширины при сохранении сопоставимой толщины. Паренхима всех исследованных желез имела типичную мелкозернистую эхоструктуру; патологических включений (камней, кист, узлов) не обнаружено. У 21 из 27 пациентов (78%) экзогенность слюнной железы была несколько снижена относительно условной нормы, у остальных – изоэкзогенна; у обследованных контрольной группы экзогенность, как правило,

была нормальной. Пример ультразвукового изображения поднижнечелюстных желез у пациента с акромегалией (с эхоструктурными изменениями) представлен на Рисунке 2.

**Рисунок 1.** Сравнение распределения объема поднижнечелюстных желез у пациентов с акромегалией и у контрольных лиц (диаграммы размаха)

Источник: создано авторами

**Рисунок 2.** Сравнение распределения объема поднижнечелюстных желез у пациентов с акромегалией и у контрольных лиц (диаграммы размаха)

Источник: создано авторами

Факторы, ассоциированные с объемом слюнных желез при акромегалии. Было оценено связь между размером слюнных желез и основными клинико-биохимическими показателями у пациентов с акромегалией. У мужчин объем поднижнечелюстных желез был больше, чем у женщин: суммарный объем двух поднижнечелюстных желез 20,4 (19,3-22,0) см³ против 16,8 (15,7-18,5) см³ соответственно (разница ~21%; $p = 0,0005$). В контрольной группе половых различий объема практически не отмечено (у мужчин 13,9 см³, у женщин 12,8 см³; $p = 0,12$). Половые и возрастные особенности течения акромегалии описаны в литературе [13]. Возраст продемонстрировал обратную корреляцию с объемом слюнных желез ($\rho = -0,46$; $p = 0,015$): у более молодых пациентов объем желез был больше. Аналогичная отрицательная связь выявлена между длительностью акромегалии и объемом желез ($\rho = -0,42$; $p = 0,03$). Также показано, что у взрослых пациентов с акромегалией без лечения скорость нестимулированного слюноотделения выше по сравнению со здоровыми, однако с увеличением возраста она прогрессивно снижается. Полученные данные согласуются с этим наблюдением: у более молодых больных объем слюнных желез больше, что может отражать более выраженный трофический ответ тканей на хронический избыток ГР/ИФР-1. Индекс ИФР-1 (отношение к верхней границе возрастной нормы) варьировал от 1,2 до 5,7 (медиана 2,1), однако статистически значимой корреляции между индексом ИФР-1 и объемом слюнных желез не выявлено ($\rho = 0,21$; $p = 0,28$). Аналогично не отмечено связи между уровнем ГР и размером желез ($\rho = 0,09$; $p = 0,64$).

Наличие умеренной гиперпролактинемии у части пациентов позволило оценить ее возможное влияние на размеры слюнных желез. У 9 пациентов с повышенным уровнем пролактина объем поднижнечелюстных желез в среднем был несколько ниже (9,0 см³) по сравнению с пациентами без гиперпролактинемии (10,1 см³), однако различие не достигло статистической значимости ($p = 0,09$). С учетом данных о гормональной чувствительности слюнных желез [9,10] данный вопрос требует дальнейшего изучения. Для комплексной оценки факторов было построено множественную линейную регрессионную модель, включив пол, возраст, длительность заболевания, индекс ИФР-1 и гиперпролактинемия. Независимыми предикторами объема слюнной железы при акромегалии оказались мужской пол ($\beta = +0,45$; 95% ДИ: 0,12-0,79; $p = 0,010$) и меньшая длительность заболевания ($\beta = -0,39$; 95% ДИ: -0,72...-0,06; $p = 0,028$). Согласно наблюдениям L. Manetti *et al.*, даже у пациентов в биохимической ремиссии после лечения объем поднижнечелюстных желез остается увеличенным по сравнению со здоровыми [13].

Для наглядности полученные результаты можно суммировать в виде нескольких ключевых наблюдений. У пациентов с акромегалией по сравнению с контрольной группой выявлено статистически значимое увеличение отдельных линейных размеров и расчетного объема поднижнечелюстных слюнных желез, что подтверждает наличие сиаломегалии как одного из морфологических проявлений заболевания. Кроме того различия между группами в большей степени касались длины и ширины желез, тогда как изменения толщины были менее выражены, что может отражать анатомические ограничения и неодинаковую чувствительность отдельных измерений к тканевым изменениям. Качественная оценка экоструктуры показала, что у части пациентов определялись структурные изменения паренхимы, тогда как у других железы сохраняли однородную эхокартину, что указывает на неоднородность морфологических изменений даже при активной форме заболевания. Корреляционный и регрессионный анализы выявили связь среднего объема желез с рядом клинических характеристик, включая пол и длительность заболевания, что позволяет выделить факторы, потенциально ассоциированные с выраженностью изменений. Таким образом, результаты представлены не только как межгрупповые различия, но и как набор взаимосвязей между морфометрическими параметрами и клинико-биохимическими характеристиками, что создает основу для их клинической интерпретации.

Обсуждение

Настоящее исследование подтверждает, что акромегалия сопровождается увеличением поднижнечелюстных слюнных желез. На фоне хронического повышения гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 формируется генерализованное увеличение не только внутренних органов, но и экзокринных желез области головы и шеи. Сходные изменения продемонстрированы в отношении слезных желез: у пациентов с акромегалией объем слезных желез по данным магнитно-резонансной томографии увеличен независимо от статуса активности заболевания [12-14]. В работе L. Manetti *et al.* [13] также не выявлено различий в размере поднижнечелюстных желез между пациентами с активной акромегалией, больными на терапии аналогами соматостатина и пациентами в хирургической ремиссии: во всех подгруппах объем желез оставался повышенным и отличался преимущественно от контроля. В совокупности эти наблюдения позволяют предположить, что гипертрофия слюнных (и слезных) желез развивается на ранних этапах заболевания и может длительно сохраняться, в том числе после достижения биохимической ремиссии. Сходная устойчивость характерна

для ряда костных изменений: несмотря на частичную регрессию мягкотканых проявлений после лечения акромегалии, многие скелетные деформации (изменение прикуса, увеличение нижней челюсти, гиперостозы) сохраняются даже через годы после нормализации инсулиноподобного фактора роста-1. С практической точки зрения это означает, что увеличение слюнных желез может выявляться у пациентов с акромегалией независимо от текущего статуса активности заболевания. Данные о состоянии слюнных желез при акромегалии ограничены. Описаны редкие клинические случаи увеличения околоушных желез у больных акромегалией [11]. В исследовании с применением магнитно-резонансной томографии орбит показано, что у пациентов с акромегалией объем слезных (лакримальных) желез статистически больше, чем у здоровых, и положительно коррелирует с уровнем ИФР-1 [12]. Эти наблюдения поддерживают гипотезу о диффузной гипертрофии железистых органов головы и шеи при хроническом избытке ГР/ИФР-1, хотя клинически такие изменения могут оставаться незаметными. Увеличение слюнных желез, в частности поднижнечелюстных, нередко трудно оценить при физикальном осмотре из-за их анатомического расположения. В связи с этим объективная оценка размеров слюнных желез у пациентов с акромегалией представляет интерес для уточнения спектра морфологических изменений при данном заболевании. L. Manetti *et al.* [13] сравнили объем поднижнечелюстных слюнных желез у больных акромегалией и здоровых лиц методом ультразвуковой визуализации и показали, что у пациентов с акромегалией объем желез примерно в 1,5-2 раза превышает нормальные значения. При этом в указанной работе не анализировались факторы, ассоциированные с выраженностью гипертрофии, и оставался открытым вопрос о связи размеров желез с активностью акромегалии.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является доступным и информативным методом оценки больших слюнных желез. УЗИ позволяет измерять линейные размеры и объем околоушных и поднижнечелюстных желез, выявлять структурные изменения (узлы, кисты, диффузную неоднородность паренхимы) и оценивать состояние протоков [15]. Метод безопасен, неинвазивен и пригоден для динамического наблюдения. В эндокринологической практике УЗИ широко используется для оценки других желез (щитовидной, паращитовидных, надпочечников), тогда как слюнные железы обычно остаются вне зоны рутинной оценки. Предположено, что УЗИ слюнных желез у пациентов с акромегалией позволит количественно подтвердить наличие их гипертрофии и определить возможные предикторы данного состояния. Настоящая работа направлена на расширение представлений о

органомегалии при акромегалии и оценку возможности использования ультразвуковой биометрии слюнных желез как дополнительного маркера тканевого ответа на избыток ГР/ИФР-1 [16].

Следует отметить, что гипертрофия поднижнечелюстных желез при акромегалии имеет неодинаковую выраженность по анатомическим осям: длина и ширина увеличиваются, тогда как толщина существенно не меняется. Такой характер изменения размеров согласуется с анатомическими ограничениями: поднижнечелюстная железа располагается в субмандибулярном треугольнике шеи, ограниченном нижней челюстью и фасциальными структурами, что затрудняет ее значительное утолщение в передне-заднем направлении. Гиперплазия паренхимы реализуется преимущественно в направлениях меньшего механического ограничения, что приводит к удлинению и латеральному расширению органа при сохранении относительно сплюсненной формы. Аналогичный феномен описан для макроглоссии при акромегалии: язык увеличивается главным образом в длину и ширину, что может способствовать нарушению смыкания зубных рядов, тогда как толщина ограничена пространством полости рта и меняется в меньшей степени [16]. Эти морфометрические особенности целесообразно учитывать при оценке динамики на фоне лечения. Для слюнных желез обратное развитие гиперплазии после терапии изучено недостаточно; вместе с тем можно предположить сходные ограничения регресса в условиях фиксированного анатомического пространства.

В настоящем исследовании выявлены факторы, ассоциированные с выраженностью гипертрофии слюнных желез при акромегалии. Показано, что объем поднижнечелюстных желез у мужчин с акромегалией больше, чем у женщин, при отсутствии существенных половых различий в контрольной группе. Это согласуется с клиническими наблюдениями, согласно которым у мужчин заболевание нередко протекает тяжелее и дольше остается нераспознанным, что может быть связано с более выраженными морфологическими проявлениями к моменту диагностики. Дополнительно обсуждается роль половых гормонов как возможных модификаторов тканевого ответа на избыток гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1. Ранее отмечалось, что у женщин в постменопаузе заболевание может сопровождаться менее выраженными акромегалоидными изменениями, что связывают с изменением модуляции соматотропной оси. В то же время отсутствие статистически значимых половых различий объема слюнных желез в контрольной группе указывает на минимальное влияние половых гормонов на размеры слюнных желез в физиологических условиях. Следовательно, выявленные половые различия проявляются

преимущественно в условиях патологии на фоне хронического избытка гормона роста. В литературе также имеются сведения о более частой гиперпролактинемии и более крупных аденомах гипофиза у мужчин с акромегалией, что может косвенно влиять на выраженность периферических изменений. В целом пол может рассматриваться как один из маркеров степени тканевого ответа при акромегалии, в том числе со стороны слюнных желез.

Другим фактором, ассоциированным с объемом слюнных желез, оказалась длительность заболевания. Показано, что при меньшем сроке с начала акромегалии гипертрофия слюнных желез выражена в большей степени, тогда как при длительном течении заболевания объем желез несколько меньше. Это может отражать динамику тканевых изменений: на ранних этапах железистая ткань активно гипертрофируется под влиянием хронического избытка гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1, тогда как по мере прогрессирования заболевания возможны процессы частичной инволюции и увеличение доли соединительной ткани. Известно, что при длительном течении акромегалии развиваются фиброзные изменения в различных органах, включая миокард, щитовидную железу и кожу; аналогичные процессы нельзя исключить и в слюнных железах. Дополнительным объяснением может быть то, что пациенты с длительным течением заболевания чаще получают лечение, частично влияющее на периферические проявления. Полученные результаты согласуются с представлениями о клинической динамике акромегалии, согласно которым по мере развития заболевания внешние стигмы становятся менее динамичными, на первый план выходят осложнения, а активный рост мягких тканей стабилизируется. Следовательно, ранняя диагностика и лечение акромегалии имеют значение не только для профилактики осложнений, но и для ограничения степени необратимых морфологических изменений, включая изменения слюнных желез.

Отсутствие корреляции объема слюнных желез с текущими уровнями инсулиноподобного фактора роста-1 и гормона роста у пациентов в активной фазе заболевания также заслуживает внимания. При сравнительно высоком и относительно однородном превышении инсулиноподобного фактора роста-1 в выборке вариабельность гормональных показателей могла не оказывать существенного влияния на уже сформировавшийся увеличенный объем желез. В литературе аналогично отмечается, что выраженность органомегалии и мягкотканых проявлений не всегда прямо пропорциональна концентрациям гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1, особенно в диапазоне высоких значений; более значимыми детерминантами могут быть длительность гиперсекреции,

индивидуальная чувствительность тканей, а также половые и генетические факторы. В анализе учтенные факторы (пол, длительность заболевания, гиперпролактинемия) объясняют около половины межиндивидуальной вариации объема слюнных желез, что указывает на роль дополнительных, вероятно индивидуальных, детерминант.

Полученные результаты имеют практическое значение. Показано, что ультразвуковое исследование может использоваться для выявления и количественной оценки увеличения слюнных желез при акромегалии. Ультразвуковая биометрия слюнных желез потенциально может быть включена в комплекс обследования пациентов, в том числе для динамического наблюдения мягкотканного ответа на лечение. Кроме того, выявленная связь объема желез с полом и длительностью заболевания подчеркивает необходимость индивидуализированного подхода к клиническому наблюдению, прежде всего у мужчин и пациентов с относительно коротким сроком манифестации заболевания. Также, полученные данные дополняют аргументацию в пользу раннего начала лечения акромегалии. Известно, что эффективная терапия акромегалии приводит к улучшению симптомов и снижению смертности [1-3], а также может способствовать частичной регрессии внешних проявлений. Вместе с тем обратное развитие гипертрофии слюнных желез изучено недостаточно; дальнейшие исследования, включая повторные ультразвуковые измерения после хирургического и медикаментозного лечения, представляются целесообразными.

Наконец, результаты представляют интерес не только для эндокринологов, но и для стоматологов, челюстно-лицевых хирургов и оториноларингологов. Диффузное увеличение слюнных желез чаще рассматривают в контексте аутоиммунных заболеваний, сиалолитиаза и опухолевых процессов и реже – как проявление эндокринной патологии. При этом у больных акромегалией выявляется значимая гиперплазия слюнных желез, что следует учитывать в дифференциальной диагностике сиаломегалии. Функциональные изменения слюноотделения при акромегалии (повышение слюноотделения и/или изменение состава слюны) могут влиять на состояние полости рта [16]. По данным литературы, у пациентов с акромегалией встречаются заболевания пародонта; описано увеличение десневых сосочков, связанное с гипертрофией соединительнотканых структур пародонта [17,18]. Это осложняет ведение стоматологических пациентов и подчеркивает необходимость взаимодействия эндокринологов и стоматологов. Отоларингологам следует учитывать возможность бессимптомного увеличения слюнных желез и мягких тканей глотки у пациентов с акромегалией, что может способствовать храпу и обструктивному

апноэ сна [19,20]. Полученные данные дополняют представления об орофациальных изменениях при акромегалии, включая изменения слюнных желез.

Интерпретация выявленных закономерностей требует учёта особенностей тканевого ответа при акромегалии. Нарастание линейных размеров и объёма поднижнечелюстных слюнных желез может отражать сочетание гиперплазии паренхимы, увеличения интерстициального компонента и изменения микроциркуляции на фоне хронической гормональной стимуляции. При этом неодинаковая динамика отдельных размеров (например, более выраженные изменения в длине и ширине по сравнению с толщиной) может быть связана с анатомическими ограничениями ложа железы и особенностями распространения паренхимы в фасциальных пространствах подчелюстной области. Полученная связь объёма желез с полом может отражать как различия гормонального фона и состава мягких тканей, так и потенциальные отличия в порогах клинической манифестации акромегалии, когда у мужчин тканевые изменения чаще становятся заметными при меньшей длительности заболевания. Ассоциация с длительностью заболевания, в свою очередь, не обязательно носит линейный характер: на ранних этапах возможна более быстрая нарастающая реакция тканей, тогда как при длительном течении формируются относительно стабильные морфологические изменения, а вклад сопутствующих факторов (возраст, терапия, коморбидность) может возрастать. Качественная оценка экоструктуры, где часть пациентов демонстрировала структурные изменения, может отражать неоднородность процесса – от преимущественно диффузной гипертрофии до сочетания гипертрофии с участками ремоделирования паренхимы. С практической точки зрения это подчёркивает необходимость интерпретировать ультразвуковую картину в клиническом контексте и избегать однозначных выводов по единичному признаку, опираясь на совокупность морфометрических и качественных характеристик.

Работа имеет ряд ограничений. Исследование выполнено в одном центре и включает относительно небольшую выборку, что ограничивает внешнюю валидность результатов. Дизайн носит поперечный характер, поэтому выявленные связи следует трактовать как ассоциации, а не причинно-следственные отношения. Ультразвуковая оценка слюнных желёз является оператор-зависимой методикой; в рамках настоящей работы не проводилась отдельная количественная оценка воспроизводимости измерений. Кроме того, анализ

был сосредоточен на морфометрических параметрах и качественной экоструктуре без оценки функциональных показателей слюноотделения, что ограничивает интерпретацию клинических последствий выявленных изменений.

Выводы

Акромегалия, сопровождающаяся хроническим избытком гормона роста, приводит к множественным морфологическим изменениям, включая генерализованную органомегалию и челюстно-лицевые проявления. В настоящем исследовании показано, что у пациентов с активной акромегалией поднижнечелюстные слюнные железы по объёму больше, чем у здоровых лиц сопоставимого пола и возраста (примерно на 40%). Увеличение объёма желез обусловлено преимущественно увеличением длины и ширины при сохранении сопоставимой толщины, что отражает анатомические ограничения роста в замкнутом пространстве дна полости рта. Объём слюнных желез ассоциирован с полом и длительностью заболевания: у мужчин и при меньшей длительности заболевания увеличение выражено сильнее, тогда как у женщин и при длительном течении степень гипертрофии несколько меньше. Отмечена тенденция к меньшему объёму слюнных желез у пациентов с сопутствующей гиперпролактинемией, что может быть связано с особенностями гормонального профиля при соматолактотрофных аденомах. В диапазоне значений активной акромегалии прямой связи размеров слюнных желез с уровнями гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 не выявлено, что указывает на возможный пороговый эффект и роль индивидуальных характеристик тканевого ответа.

Полученные результаты расширяют представления о системных проявлениях акромегалии, дополняя перечень изменений, формирующих фенотип заболевания, гипертрофией слюнных и слезных желез. Ультразвуковая оценка размеров слюнных желез может рассматриваться как дополнительный метод количественной оценки морфологических изменений и динамического наблюдения пациентов с акромегалией. В перспективе необходимы исследования, направленные на оценку обратимости гиперплазии слюнных желез при длительном эффективном лечении и изучение функциональных последствий изменения объёма желез для слюноотделения и состояния полости рта. Междисциплинарное взаимодействие эндокринологов и специалистов стоматологического профиля остается важным условием ранней диагностики и комплексного ведения больных акромегалией.