

## СЕЛЕКТИВНЫЙ СКРИНИНГ ПАЦИЕНТОВ С АССОЦИИРОВАННЫМИ СОМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КАК МЕТОД РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ АКРОМЕГАЛИИ



© М.Б. Анциферов<sup>1</sup>, В.С. Пронин<sup>2\*</sup>, Т.М. Алексеева<sup>1</sup>, О.А. Ионова<sup>1</sup>, Е.Ю. Мартынова<sup>3</sup>, Ю.Е. Потешкин<sup>4</sup>, Н.А. Чуброва<sup>5</sup>, К.Ю. Жеребчикова<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

<sup>2</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

<sup>3</sup>ООО «Актуальная медицина», Москва, Россия

<sup>4</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

<sup>5</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** Акромегалия является полиорганным инвалидизирующим заболеванием, эффективность лечения которого напрямую зависит от своевременной диагностики. Скрытое течение и запоздалый диагноз повышают экспозицию патологической гиперсекреции гормона роста и инсулиноподобного ростового фактора-1, способствуя развитию в организме необратимых системных и метаболических изменений, негативно влияющих на выживаемость.

**ЦЕЛЬ.** Клиническая оценка диагностического комплексного подхода с использованием селективного скрининга для выявления случаев акромегалии у пациентов с сочетанными соматическими заболеваниями.

**МЕТОДЫ.** Алгоритм диагностического поиска включал двухэтапное анкетирование, экспертную оценку клинического статуса, проведение лабораторного и инструментального обследований. Стационарное обследование включало использование дополнительных лабораторно-инструментальных методов и экспертную оценку полученных результатов с заполнением анкеты врача. При наборе более 18 баллов проводили более специфическое обследование: двукратное определение уровня инсулиноподобного ростового фактора-1, оральный глюкозотолерантный тест с определением величины надира гормона роста, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с контрастным усилением. Диагноз «акромегалия» ставили на основании анкетных данных, экспертной оценки клинического статуса, результатов лабораторного и инструментального обследований.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Проведенное по балльной системе анкетирование 1249 больных, имевших сочетанные системные и обменные нарушения, позволило заподозрить акромегалию у 367 пациентов (29,4%). Им было предложено дальнейшее обследование. Большинство из них ранее наблюдались у специалистов по поводу сахарного диабета (79,3%) или патологии щитовидной железы (10%). В результате стационарного обследования 329 пациентов у 35 (10,6%) больных было отмечено повышение в крови уровня инсулиноподобного ростового фактора-1. У 19 больных стойкое повышение его уровня сочеталось с отсутствием подавления гормона роста менее 0,4 нг/мл на фоне нагрузки глюкозой. При проведении МРТ у 9 больных была выявлена аденома гипофиза (у 2 — микроаденома и у 7 — макроаденома).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В результате проведенного исследования 1249 пациентов (средний возраст 58±13 лет) с наличием сопутствующих заболеваний обнаружено 9 впервые выявленных больных акромегалией, которым было назначено адекватное лечение. Внедрение технологии селективного скрининга в практику работы эндокринолога позволит повысить эффективность диагностического поиска больных акромегалией, оценить распространенность заболевания в России и потребность в специализированной медицинской помощи.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** акромегалия; диагностика; селективный скрининг.

## SELECTIVE SCREENING OF PATIENTS WITH ASSOCIATED SOMATIC DISEASES AS A METHOD OF EARLY DETECTION OF ACROMEGALY

© Mikhail B. Antsiferov<sup>1</sup>, Vyacheslav S. Pronin<sup>2\*</sup>, Tatyana M. Alekseeva<sup>1</sup>, Olga A. Ionova<sup>1</sup>, Evgeniya Y. Martynova<sup>3</sup>, Yuriy E. Poteshkin<sup>4</sup>, Natalya A. Chubrova<sup>5</sup>, Kristina Y. Zhrebchikova<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Endocrinological dispensary of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Russian medical Academy of continuing professional education, Moscow, Russia

<sup>3</sup>LLC «Relevant medicine», Moscow, Russia

<sup>4</sup>Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russia

<sup>5</sup>Moscow state medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia



**BACKGROUND:** Acromegaly is a multi-organ disabling disease, the effectiveness of treatment of which directly depends on timely diagnosis. Latent course and delayed diagnosis increase the exposure of pathological hypersecretion of growth hormone and insulin-like growth factor-1, contributing to the development of irreversible systemic and metabolic changes in the body that negatively affect survival.

**AIMS:** The aim of the study was to clinically test a comprehensive diagnostic approach using selective screening to detect cases of acromegaly in patients with combined somatic diseases.

**MATERIALS AND METHODS:** The diagnostic search algorithm included a 2-stage questionnaire, expert assessment of the clinical status, laboratory and instrumental examination. The inpatient examination included the use of additional laboratory and instrumental methods and expert evaluation of the results obtained by filling out a doctor's questionnaire. When the score was higher than 18 points, a more specific examination was performed: double determination of the insulin-like growth factor-1 level, oral glucose tolerance test with determination of the nadir of growth hormone value, and MRI of the brain with contrast enhancement. The diagnosis of acromegaly was made on the basis of personal data, expert assessment of the clinical status, results of laboratory and instrumental examinations.

**RESULTS:** A survey of 1249 patients with combined systemic and metabolic disorders conducted using the point system allowed us to suspect acromegaly in 367 patients (29.4%), who were offered further examination. The majority of patients were previously seen by specialists for diabetes mellitus (79.3%) or thyroid pathology (10%). In the result of inpatient examination of 329 patients, 35 (10.6%) patients showed an increase in the blood level of IGF-I. In 19 patients, a persistent increase in the level of IGF-I was combined with the absence of GH suppression of less than 0.4 ng/ml against the background of glucose load. During MRI in 9 patients, pituitary adenoma was detected (in 2 — microadenoma and 7 — macroadenoma).

**CONCLUSIONS:** As a result of the study, among the group of 1249 patients (mean age 58±13 years) with the presence of concomitant diseases, 9 newly identified patients with acromegaly were found who were prescribed adequate treatment. The introduction of selective screening technology into the practice of an endocrinologist will improve the effectiveness of diagnostic search for patients with acromegaly, more accurately assess the prevalence of the disease in Russia and the need for specialized medical care.

**KEYWORDS:** *acromegaly; diagnostics; selective screening.*

## ОБОСНОВАНИЕ

Акромегалия — тяжелое нейроэндокринное заболевание, неуклонно приводящее к снижению качества и продолжительности жизни пациентов, что является следствием совокупных негативных воздействий избыточной концентрации гормона роста (ГР) на организм человека. При отсутствии адекватного лечения летальность больных акромегалией в 2–4 раза превышает средний показатель в популяции. К независимым предикторам преждевременной смерти относят онкологические заболевания, кардиоваскулярные нарушения, артериальную гипертензию, сахарный диабет, большую продолжительность активной стадии [1–5].

С учетом множественности клинико-патоморфологических вариантов течения акромегалии следует отметить, что внешние соматические проявления заболевания, как правило, являются не только отсроченными, но и не всегда ярко выраженными. По мнению J.W. Hong и соавт., только 35% пациентов имеют характерные изменения лицевого скелета, увеличение размеров мягких тканей, кистей, стоп [6]. Чаще врачам приходится сталкиваться с мягкой формой акромегалии (микромегалией), которая наблюдается при дифференцированных соматотропиномах, состоящих из густо гранулированных клеток. Опухоль отличается медленным интраселлярным ростом без признаков инвазии и склонности к рецидивированию. Данная форма отличается поздним дебютом, умеренной гормональной и пролиферативной активностью и незначительными орофациальными и акральными изменениями. В ретроспективном исследовании

L.B. Butz и соавт. выявили, что у 47% больных акромегалией отмечался близкий к нормальному уровень ГР при достоверном повышении концентрации инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИРФ-1) и наличии соматотропиномы [7]. Скрытый характер течения болезни и запоздалая диагностика способствуют развитию у больных полиорганных, обменных и психосоматических нарушений, проявляющихся многообразием клинической симптоматики, затрудняющим своевременную диагностику. Недостаток клинических знаний об акромегалии и отсутствие системы квалифицированного диагностического поиска влияют на существенное увеличение срока от первых проявлений заболевания до его выявления (timelag). Согласно эпидемиологическим данным, у 54% больных timelag составляет более 10 лет, а у 37% больных — более 15 лет, что значительно ухудшает прогноз заболевания, который обратно коррелирует с паспортным возрастом пациентов, длительностью активной стадии заболевания и уровнем ГР [8–11].

Помимо скелетных изменений и масс-эффекта, наиболее распространены такие клинические проявления акромегалии, как артериальная гипертензия; кардиомиопатия, проявляющаяся концентрической гипертрофией миокарда с развитием диастолической дисфункции, клапанной недостаточности и кардиальной несостоятельности; респираторная недостаточность, обусловленная обструктивной формой апноэ во сне, эмфиземой легких и пневмосклерозом; узловой (смешанный) зоб; полипоз и дивертикулез кишечника. Ведущая проблема при акромегалии — нарушение углеводного обмена, распространенность которого в старшей возрастной группе

достигает 50–60%. Превалирование сахарного диабета, узлового зоба, артериальной гипертензии, кардиомиопатии коррелирует с длительностью активной стадии акромегалии [12–16]. По данным F. Golkowski и соавт., уже через 3 года после дебюта акромегалии выявляется одно из вышеперечисленных осложнений [17].

Кроме того, пациенты с акромегалией имеют в 3,4 раза больший риск развития злокачественных новообразований по сравнению с общей популяцией. Доказана высокая заболеваемость колоректальным раком, раком молочной и щитовидной желез. Нередко у больных наблюдаются первично-множественные опухоли различных тканей. При этом отмечено, что наибольшее число экстрагипофизарных неоплазий при акромегалии наблюдается на фоне симптоматического сахарного диабета, основные патогенетические звенья которого (гиперинсулинемия и инсулинорезистентность) повышают показатели онкологической смертности [18–21].

Таким образом, кумулятивное патологическое воздействие автономной гиперпродукции ГР на организм приводит к развитию множественных морфофункциональных изменений, способствующих ранней инвалидизации и преждевременной смерти больных акромегалией. Из этого следует, что ранняя диагностика и адекватное лечение заболевания, тщательный мониторинг возможных осложнений играют важнейшую роль в оптимальном ведении таких пациентов и повышении их выживаемости [22–24].

Согласно сведениям международных регистров, распространенность акромегалии по обращаемости колеблется в разных странах от 28 до 137 случаев на 1 млн населения и зависит от возраста дебюта, экологических условий проживания, информированности врачей общей практики и качества диспансерного обследования. В Российском регистре в 2020 г. числятся 41 14 больных акромегалией, что соответствует средней распространенности 35,6 случая на 1 млн населения (табл. 1) [25–33].

**Таблица 1.** Распространенность акромегалии, по данным различных национальных регистров

Страны	Количество случаев обращения (на 1 млн населения)
Бельгия	21–125
Болгария	48
Бразилия	50
Великобритания	86
Германия	70
Испания	16–76
Италия	26–210
Польша	79
Португалия	12,8
Россия	31,5
США	78–182
Узбекистан	14
Финляндия	120
Франция	40–130

В среднем дебют заболевания приходится на IV–V декады жизни, когда, с одной стороны, в клетках накапливается патогенный пул спонтанных и наведенных мутаций, а с другой — в организме начинают преобладать инволюционные изменения, приводящие к развитию полиорганных дистрофических и неопластических процессов. Дополнительный вклад в этиопатогенез акромегалии привносят плохие экологические условия проживания. Так, по результатам исследования S. Cannavo и соавт., распространенность акромегалии в экологически чистых и промышленно загрязненных районах Италии составила 26 и 210 пациентов на 1 млн населения соответственно, что подтверждает мутагенное участие неблагоприятных факторов внешней среды [34, 35].

Показатели заболеваемости и распространенности акромегалии существенно повышаются с возрастом. По данным T. Burton и соавт., в США заболеваемость акромегалией в среднем составляет 11 новых случаев в год на 1 млн населения. При этом в возрастной группе до 17 лет этот показатель составил 3–8 случаев на 1 млн, тогда как у лиц старше 65 лет заболеваемость увеличилась до 9–18 случаев на 1 млн населения. Аналогичная тенденция сохраняется при оценке распространенности данной патологии: при среднем показателе, равном 78 случаев на 1 млн населения, в группах лиц до 17 лет и старше 65 лет распространенность акромегалии составила 29–37 и 148–182 случаев на 1 млн населения соответственно [36].

Вместе с тем хотелось бы отметить: регистрация пациентов по обращаемости не соответствует реальной эпидемиологической ситуации в регионе, что обусловлено, на наш взгляд, несколькими причинами. Во-первых, в связи с отсутствием эффективного диспансерного контроля лишь малая часть пациентов обращаются в лечебные учреждения. Во-вторых, информированность врачей других специальностей относительно клинических симптомов акромегалии не всегда находится на должном уровне. И в-третьих, не везде используются высокочувствительные методы диагностики заболевания. Значительный прогресс в выявлении данной патологии связан с внедрением в клиническую практику методов определения ИРФ-1, повышенное содержание которого в крови является приоритетным при постановке диагноза [37].

В работе T.J. Reid и соавт. отмечается, что за последние 25 лет оперативность выявления акромегалии не претерпела существенных изменений. У большинства пациентов диагноз ставится на поздней стадии заболевания с заведомо ограниченным терапевтическим маневром и негативным прогнозом [38]. Запоздалая диагностика изначально ухудшает состояние здоровья пациентов, поскольку к моменту своего выявления болезнь, как правило, уже прошла в своем патологическом развитии «точку невозврата», резко ограничивая возможности ее курации. В связи с этим при выявлении заболевания врачам приходится бороться не только с его первопричиной, но и с множественными системными и обменными осложнениями, число которых неотвратимо повышается по мере увеличения латентного периода течения. Нельзя не затронуть и фармакоэкономические аспекты, поскольку стоимость лечения осложнений намного превышает затраты на курацию основного заболевания [39].

Все вышесказанное свидетельствует о том, что качество и продолжительность жизни больных акромегалией в немалой степени зависят от своевременной постановки диагноза. Возникла парадоксальная ситуация, когда современные методы лечения, обеспечивающие пациентам полноценную и плодотворную жизнь, не могут быть в полной мере использованы из-за низкой эффективности диагностических служб. Для многих нераспознанных больных вопрос о времени получения доступа к адекватному лечению стал жизненно важным. Существующая актуальная проблема своевременной диагностики акромегалии инициировала разработку программ активного массового или селективного популяционного скрининга, характерные особенности которых и первые результаты представлены ниже.

**Массовый скрининг** для выявления больных акромегалией включает следующие программы:

- внедрение опросных листов для пациентов амбулаторно-поликлинических и стационарных учреждений [40];
- использование компьютерных программ, 3D-цефалометрии для определения краниофациальных диспропорций в развитии мягких тканей и лицевого скелета [41–44];
- определение особенностей голосового звучания [45];
- тотальное определение уровня ИРФ-1 в случайной когорте (DETECT study) [46].

**Селективный скрининг** направлен на выявление акромегалии среди больных с характерными сочетанными заболеваниями:

- сахарным диабетом и нарушением толерантности к глюкозе [47];
- артериальной гипертензией [48];
- сахарным диабетом 2-го типа [49];
- карпальным туннельным синдромом (ACROCARP) [50].

Касаясь предварительных результатов проводимых исследований, можно отметить, что любые формы активного пополнения национальных регистров заслуживают уважения, поскольку способствуют выявлению дополнительного числа новых пациентов и совершенствованию методов диагностического поиска. По данным P.W. Rosario и соавт., даже простое внедрение в амбулаторную практику симптомных опросников позволило улучшить диагностику и повысить показатель распространенности акромегалии до 290 случаев на 1 млн населения [40].

Благодаря разработанным компьютерным программам по анализу геометрического расположения знаковых точек на фотографических изображениях лица удалось существенно повысить процент выявляемых пациентов по сравнению с экспертным заключением, особенно при мягкой форме акромегалии. По данным R.E. Miller и соавт., диагностическая точность математической обработки фотографий составляет 86%, тогда как врачебной диагностики — только 26%. Аналогичные исследования показали, что диагностическая точность компьютерных моделей составляет 72% по сравнению с экспертной диагностикой (63%) и заключениями врачей общей практики (42%) [41–44]. Это же касается и изучения возможностей диагностики заболевания путем оценки акустических характеристик голоса у больных акромегалией, отличающегося более хриплым и низким звучанием [45]. Проведенный ранее поиск больных акро-

мегалией среди пациентов с артериальной гипертензией или карпальным туннельным синдромом не принес желаемых результатов в силу низкой специфичности признаков.

Успешными оказались проекты по выявлению акромегалии среди больных с нарушением углеводного обмена. В исследовании P.W. Rosario и соавт. среди 2270 больных сахарным диабетом 2-го типа в возрасте от 20 до 70 лет было выявлено 3 больных акромегалией, что позволило повысить показатель распространенности заболевания до 480 случаев на 1 млн населения. В работе K. Suda и соавт. при обследовании 317 больных старшей возрастной группы ( $60,7 \pm 14,2$  года) с сахарным диабетом 2-го типа и нарушением толерантности к глюкозе было выявлено 2 случая акромегалии. Показательно, что по мере увеличения возраста обследуемой когорты повышается и процент выявляемости акромегалии, составляя 0,13 и 0,63% соответственно. Эти данные подтверждают, что акромегалия более часто встречается среди больных старшей возрастной группы с нарушением углеводного обмена [48, 49].

Широко известны итоги массового скрининга (DETECT study), проведенного H.J. Schneider и соавт. в 2008 г. Тотальное определение уровня ИРФ-1 у 6773 амбулаторных пациентов (возрастная категория 18+) позволило выявить 7 больных акромегалией, что повысило показатель распространенности заболевания до 1034 случаев на 1 млн населения [46]. К недостатку данного проекта можно отнести отсутствие направляющего вектора и, вследствие этого, большие финансовые затраты, ограничивающие возможность его широкого внедрения. Процент выявляемости — 0,1.

Представленные результаты пилотных эпидемиологических проектов свидетельствуют о том, что фактическая распространенность акромегалии в 15–20 раз выше официально регистрируемой, и, следовательно, существует большой процент недиагностированных пациентов, не получающих специализированную медицинскую помощь. В связи с этим ранняя диагностика акромегалии остается актуальной проблемой здравоохранения, решение которой позволит существенно повысить эффективность медицинского пособия.

С этой целью впервые в России в 2013–2015 гг. было проведено неинтервенционное поперечное исследование ACROSCREEN, в котором диагностический поиск больных проводился среди пациентов с сочетанными заболеваниями, наиболее часто встречающимися при акромегалии (сахарный диабет, узловой (смешанный) зоб, артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда, синдром апноэ во сне, полипы и дивертикулы желудочно-кишечного тракта, миома матки, полипы эндометрия, поликистоз яичников, гиперплазия предстательной железы, остеартропатия, деформации позвоночника, карпальный туннельный синдром, онкологические заболевания в анамнезе).

## ЦЕЛЬ

Цель исследования — клиническая апробация диагностической процедуры для выявления случаев акромегалии у пациентов с сочетанными соматическими заболеваниями.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Данное исследование являлось наблюдательным. В рамках настоящего исследования не проводилось никаких вмешательств в рутинную клиническую практику.

### Критерии соответствия

Для включения в исследование рассматривались пациенты в возрасте старше 18 лет, имевшие соматические заболевания, ассоциированные с акромегалией. Критерий исключения — пациенты с ранее подтвержденным диагнозом «акромегалия».

### Условия проведения

Поиск участников исследования проводили среди 1249 пациентов, пришедших на прием и наблюдавшихся в связи с различными заболеваниями в ГБУЗ «Эндо-

кринологический диспансер» Департамента здравоохранения города Москвы и клиниках ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Пациентам, по итогам анкетирования набравшим 18 и более баллов и вошедшим в группу риска, было предложено дальнейшее участие в исследовании.

### Продолжительность исследования

Продолжительность периода включения в исследование — с декабря 2013 г. по сентябрь 2015 г.

### Описание медицинского вмешательства

Исследование проходило в 2 этапа. На 1-м этапе проводили анкетирование пациентов, пришедших на прием в лечебное учреждение и наблюдавшихся в нем в связи с различными заболеваниями (табл. 2). Далее отобранные для исследования пациенты прошли стационарное

Таблица 2. Анкета для пациента с подозрением на акромегалию

Замечали ли Вы изменения во внешности за последний год:	Нет	Да	Не знаю
Утолщение пальцев, увеличение размера колец, перчаток	0	4	
Увеличение размера обуви	0	4	
Увеличение носа	0	3	
Увеличение губ	0	3	
Увеличение надбровных дуг и скуловых костей	0	3	
Увеличение размеров челюстей с нарушением прикуса и расширением межзубных промежутков	0	3	
Увеличение окружности головы (размера головных уборов)	0	3	
<b>Беспокоят ли Вас:</b>			
Головная боль	0	2	
Избыточная потливость	0	2	
Боли, скованность и снижение подвижности в суставах	0	2	
Повышение артериального давления	0	2	
Повышение сахара крови	0	2	
Одышка и снижение работоспособности	0	2	
Онемение кончиков пальцев	0	2	
Ухудшение зрения	0	2	
Храп или приступы нехватки воздуха во время сна	0	2	
Избыточный рост волос, появление кожных образований (родимых пятен, невусов, кондилом, фибром, нейрофибром, липом, гемангиом)	0	2	
Наличие кожных складок на лице и волосистой части головы	0	2	
Выделения из молочных желез	0	2	
Повышенное внимание окружающих к вашей внешности	0	2	
<b>Были ли у Вас ранее и/или имеются в настоящий момент:</b>			
Заболевания щитовидной железы	0	1	
Гинекологические заболевания (миома матки, полипы эндометрия)	0	1	
Заболевания молочных желез	0	1	
Полип(ы) кишечника	0	1	
Опухолевые заболевания других органов	0	1	
<b>Гинекологический и акушерский анамнез:</b>			
Нарушение менструального цикла и патология беременности в анамнезе	0	1	
Многоплодная или частая беременность	0	1	

Таблица 3. Анкета для врача по выявлению пациентов с акромегалией

Наличие объективных признаков	Нет	Да	НД
Характерное изменение внешности и увеличение размеров конечностей	0	1	
Увеличение размеров языка и нарушение речи	0	1	
Утолщение кожи	0	1	
Гипергидроз	0	1	
Наличие доброкачественных кожных образований	0	1	
Артериальная гипертензия	0	1	
Гипертрофия миокарда (нарушения ритма, проводимости)	0	1	
Узловой (смешанный) зоб	0	1	
Синдром апноэ во сне	0	1	
Остеоартропатия, деформация позвоночника	0	1	
Карпальный туннельный синдром	0	1	
Полипы и дивертикулы ЖКТ	0	1	
Нарушение углеводного обмена (НТГ, сахарный диабет)	0	1	
Миома матки, полипы эндометрия, поликистоз яичников	0	1	
Фиброзно-кистозная мастопатия	0	1	
<b>Данные лабораторных обследований (если проводились ранее)</b>			
Гипергликемия	0	1	
Гиперхолестеринемия	0	1	
Гипертриглицеридемия	0	1	
Гиперкальциемия	0	1	
<b>Данные инструментальных обследований (если проводились ранее)</b>			
УЗИ сердца: гипертрофия миокарда, снижение сердечного выброса, диастолическая, систолическая дисфункции	0	1	
УЗИ щитовидной железы: увеличение объема, наличие узловых образований	0	1	
УЗИ органов брюшной полости: увеличение размеров внутренних органов, наличие кист, склеротических изменений ткани	0	1	
<b>Итого</b>			

НД — нет данных.

обследование, которое включало дополнительные лабораторно-инструментальные методы и экспертную оценку полученных результатов с заполнением анкеты врача (табл. 3). На 2-м этапе проводили более специфическое обследование: двукратное определение уровня ИРФ-1, проведение орального глюкозотолерантного теста с определением величины надира ГР, проведение МРТ головного мозга с контрастным усилением. На основании анкетных данных, экспертной оценки клинического статуса, результатов лабораторного и инструментального обследований пациентам ставили диагноз «акромегалия».

**Лабораторно-инструментальное обследование** включало:

- двукратное определение уровня ИРФ-1 (для больных с декомпенсированным сахарным диабетом данное исследование проводили после оптимизации углеводного обмена; для женщин, получающих оральные эстрогены, проведение анализа рекомендовалось после их временной отмены; для исключения ложноположительного результата практиковалось повторное исследование уровня ИРФ-1);

- определение базального уровня ГР и величины надира ГР — наименьшей концентрации ГР в процессе проведения глюкозной нагрузки. (Для больных сахарным диабетом рекомендовалось исследование динамики ГР в крови на фоне стандартного завтрака в 5 хлебных единиц. Точкой отреза являлось снижение уровня ГР более 50% от исходных значений через 2 ч после еды. Данный тест, отличающийся от классического, являлся лишь косвенным признаком автономности соматотропной секреции.)

Содержание ИРФ-1 в сыворотке крови определяли хемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе Liaison (DiaSorin, Италия) или иммунорадиометрическим методом с использованием наборов реагентов ИРФ-1 фирмы Immunotech (Франция), в зависимости от исследовательского центра. Уровень ГР в крови определяли с помощью твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе IMMULITE 2000 (Diagnostic Products Corporation, США).

**МРТ головного мозга с контрастным усилением** проводили на сверхвысокопольном томографе (> 2 Тл) (при наличии биохимически подтвержденной акромегалии).

#### Основной исход исследования

##### Методы регистрации исходов

Подтверждением диагноза «акромегалия» являлось:

- стойкое увеличение уровня ИРФ-1, превышающее возрастную норму;
- отсутствие снижения уровня ГР <0,4 нг/мл при проведении орального глюкозотолерантного теста с приемом 75 г глюкозы (величина надира ГР >0,4 нг/мл с использованием высокочувствительного метода определения ГР);
- наличие аденомы гипофиза при проведении МРТ головного мозга с контрастным усилением.

#### Этическая экспертиза

Исследование было проведено в соответствии с этическими принципами, закрепленными в Хельсинкской декларации [51]. Протокол диагностического поиска был утвержден комитетами по этике обоих исследовательских центров и соответствовал всем нормативным требованиям. В популяцию, прошедшую скрининг, вошли все пациенты, которые были ознакомлены с целями и методами исследования (идентификационный номер на сайте ClinicalTrials.gov: NCT02020967) и подписали информированное согласие. Поскольку исследование носило неинтервенционный характер, то оценка безопасности не предусматривалась.

#### Статистический анализ

**Принципы расчета размера выборки:** данное исследование не предусматривало формального размера выборки.

**Методы статистического анализа данных.** В обследованной когорте были выполнены анализы для оценки первичной и вторичных конечных точек. Данные анкетирования пациентов и исследователей были проанализированы на предмет постановки или исключения диагноза «акромегалия» и сравнены между собой с помощью критерия Фишера для определения статистически значимых различий. Количественные показатели оценивали по среднему значению и стандартному отклонению. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости  $p < 0,05$ . Для

определения наиболее патогномичных субъективных и объективных признаков акромегалии были исследованы модель логистической регрессии и модель дискриминантного анализа. Для дискриминантного анализа использовали пошаговый алгоритм (PROC STEPDISC, SAS/STAT® Software); для построения модели логистической регрессии использовали утверждения roc; roccontrast для процедуры PROC LOGISTIC SAS. Итоговую модель оценивали с помощью кривой операционных характеристик приемника (ROC) для определения специфичности модели с целью выявления различий между больными акромегалией и пациентами без данного заболевания.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Объекты (участники) исследования

В результате проведенного анкетирования 1249 пациентам дальнейшее участие в исследовании было предложено 367 (29,4%) пациентам, набравшим 18 баллов и более, из которых 38 пациентов (10,4%) отказались от дальнейшего участия. 329 пациентов (89,6%) перешли на 2-й этап обследования. Средний возраст обследованной когорты составил  $58 \pm 13$  (46–72) лет. Число мужчин — 54 (16%), женщин — 275 (84%).

В результате первичной обработки индивидуальных регистрационных карт было выявлено, что большинство пациентов длительно наблюдались у различных специалистов по поводу сахарного диабета 2-го типа (79,3%) или патологии щитовидной железы (10%). Из других заболеваний чаще встречались кардиопатии (18,5%), остеопатии (8,5%), новообразования (22,8%), гинекологические заболевания (1,8%) (табл. 4).

#### Основные результаты исследования

Повышение уровня ИРФ-1 выше возрастной нормы было отмечено у 35 пациентов (10,6%). Наличие «биохимической акромегалии», подтвержденное стойким повышением уровня ИРФ-1 и величиной надира ГР >0,4 нг/мл, выявлено в 19 случаях. Из них 17 пациентам была проведена МРТ головного мозга с контрастным усилением, в результате которой у 9 больных была выявлена аденома гипофиза (у 2 — микроаденома и у 7 — макроаденома). В группе пациентов с выявленной ГР-секретирующей аденомой гипофиза среднее значение ИРФ-1 составило  $580 \pm 336$  нг/мл (в группе без акромегалии —  $156 \pm 62$  нг/мл,  $p < 0,05$ ).

Таблица 4. Возрастно-половые характеристики пациентов

Характеристики	С акромегалией (n=9)	Без акромегалии (n=320)	Всего (n=329)
Возраст, лет	58,1	58,0	58,0
Среднее (СО)	8,22	13,11	12,99
Медиана	58	61	60
Диапазон	46–72	22–90	22–90
Женщины, n (%)	7 (77,8)	268 (83,8)	275 (83,6)
Мужчины, n (%)	2 (22,2)	52 (16,3)	54 (16,4)

СО — стандартное отклонение.

У 8 пациентов с «биохимической акромегалией» гормонально-активной аденомы интра- или экстрагипофизарно обнаружено не было, что указывает на необходимость дальнейшего динамического наблюдения.

Таким образом, в результате проведенного диагностического поиска среди пациентов со средним возрастом  $58 \pm 13$  лет и с наличием сопутствующих заболеваний 9 пациентам (2 мужчин и 7 женщин) (возраст  $58 \pm 13$  лет) впервые был поставлен диагноз «акромегалия». Ранее 5 из вновь выявленных больных акромегалией лечились по поводу сахарного диабета, 2 — по поводу патологии щитовидной железы, 1 — по поводу остеоартропатии и 1 — по поводу кардиопатии. Длительность заболевания до постановки диагноза «акромегалия» составила 6,6 (1–16) года. На позднюю диагностику заболевания указывало присутствие соматических и обменных осложнений, а также наличие макроаденомы гипофиза у подавляющего большинства пациентов. После выявления акромегалии всем пациентам было назначено патогенетическое лечение (радикальная аденомэктомия или первичная медикаментозная терапия аналогами соматостатина и агонистами дофамина).

По результатам опросника статистически достоверными признаками, отличающими больных акромегалией, являлись: типичные изменения внешности и увеличение размеров конечностей ( $p=0,025$ ), остеоартропатия ( $p=0,0163$ ), миома матки, полипы эндометрия ( $p=0,049$ ). В модели логистической регрессии единственным статистически значимым показателем акромегалии оказалось увеличение мягких тканей лица («увеличение губ»). Соотношение неравенства для этого показателя было 7,34 с 95% границей доверительного интервала (ДИ) 1,38–39,11 ( $p=0,0196$ ). В модели дискриминантного анализа были выявлены 3 статистически значимых показателя, увеличивающих риск диагноза «акромегалия»: «типичные изменения внешности и увеличение размеров конечностей», «увеличение губ», «головная боль». Построенная модель дискриминантного анализа позволила предположить акромегалию у 5 из 9 пациентов с подтвержденным диагнозом. Площадь ROC-кривой, которая определяет общую способность модели проводить различие между больными акромегалией и пациентами без таковой, равнялась 0,8294. Это означает, что чувствительность модели к прогнозированию акромегалии в настоящем исследовании составляет 55,56%, специфичность — 90% (учитывая прогнозирование отсутствия акромегалии у 288/320 пациентов без акромегалии) (рис. 1).

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Полученные данные подтверждают, что реальная распространенность акромегалии, особенно среди старшей возрастной группы с ассоциированными заболеваниями, существенно выше таковой при анализе обращаемости, что подчеркивает актуальность проблемы своевременной диагностики данной патологии [2, 10]. Реализация программы ACROSCREEN направлена на выделение группы риска, включающей больных, имеющих специфический набор клинических, соматических и анамнестических признаков и требующих дополнительного диагностического поиска. Как следует из международного опыта и наших данных, к группе риска по акроме-

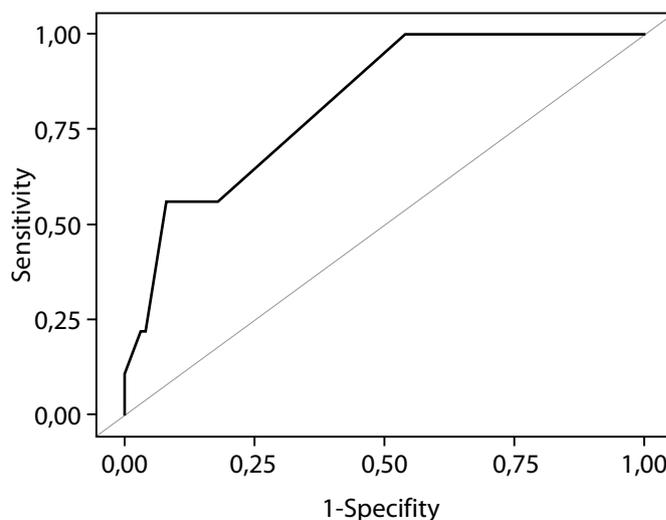


Рис. 1. Кривая операционных характеристик приемника на основе модели дискриминантного анализа.

галии следует отнести больных старше 50 лет, имеющих нарушение углеводного обмена, узловой (смешанный) зоб, а также артериальную гипертензию, кардиопатию, апноэ во сне, артропатии, доброкачественные или злокачественные неоплазии. Следует отметить, что на основании только одного исследования трудно объективно судить об общей эпидемиологической ситуации в РФ, поэтому для выявления сопоставимых данных требуется проведение аналогичных проектов в различных регионах страны.

### Обсуждение основного результата исследования

Как следует из результатов работы, благодаря прицельному анкетированию пациентов из группы риска с использованием опросников, экспертной оценки, лабораторных и инструментальных методов исследования авторам удалось выявить достаточно высокий процент впервые диагностированных больных акромегалией — 0,72% (9 из 1249). В сходных исследованиях P.W. Rosario и соавт. и K. Suda и соавт. этот показатель составил 0,13 и 0,63% соответственно. Высокая выявляемость, на наш взгляд, обусловлена селективным подбором возрастной группы риска с сочетанными, ассоциированными с акромегалией заболеваниями, неизменным включением врача-эндокринолога в процесс анкетирования и экспертной оценкой полученных результатов. В дальнейшем планируется усовершенствовать тактику активного диагностического поиска, тем более что данное направление в мировой практике активно развивается. Так, в 2016 г. были представлены результаты популяционного исследования ACROSCORE, которое выявило сильную ассоциацию объективных признаков, указывающую на наибольшую вероятность акромегалии при наличии сахарного диабета 2-го типа, гипергидроза, диффузного (узлового) зоба, колоректальных полипов, диастемы, карпального туннельного синдрома [52].

### Ограничения исследования

С учетом множественности входящих диагнозов однозначно оценить распространенность акромегалии в РФ представляется сложным. Для вычисления примерной распространенности акромегалии среди пациентов с ассоциированными заболеваниями авторы выделили

когорту больных сахарным диабетом. Среди этой нозологии распространенность акромегалии составила 1,9% (5 пациентов из 261). Дальнейшие вычисления проводились согласно схеме, предложенной P.W. Rosario и соавт. [47]. Если принять во внимание, что, согласно данным национального регистра, в начале 2016 г. в России насчитывалось около 4 млн взрослых больных сахарным диабетом 2-го типа, то 1,9% от общего числа составляет около 76 тыс. больных акромегалией. Поскольку нарушение углеводного обмена при акромегалии встречается примерно в 55% случаев, то итоговое число больных приблизительно соответствует 138 тыс. Данная цифра в 33,5 раза превышает число больных акромегалией, включенных на 2020 г. в Российский регистр [33], и свидетельствует о том, что подавляющая масса потенциальных пациентов не получают специализированной медицинской помощи.

Следует принять во внимание и то обстоятельство, что в каждом из подобных исследований было обнаружено определенное число пациентов с «биохимической акромегалией» и невыявленной опухолью гипофиза. В когорте P.W. Rosario таких больных было 3 человека [47], в группе K. Suda — 18 [49], в выборке H.J. Schneider — 4 [46], в нашем исследовании — 8 человек. Дальнейшее обследование этой категории пациентов позволит установить, идет речь об эктопированной опухоли или о раннем этапе заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поздняя диагностика акромегалии, особенно при мягкой форме заболевания (микромегалии), способствует развитию множественных соматических и обменных

нарушений, снижающих качество и продолжительность жизни. Использование программы двухэтапного селективного скрининга ACROSCREEN с предварительным выделением группы риска позволило выявить 9 (0,72%) больных акромегалией среди пациентов, получавших ранее длительное неадекватное лечение по поводу иной патологии. Реальная распространенность акромегалии в Российской Федерации среди жителей старшей возрастной группы с ассоциированными заболеваниями существенно превышает известные показатели по обращаемости, что требует широкого внедрения в клиническую практику технологии направленного диагностического поиска.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Анциферов М.Б. — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных; Пронин В.С. — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста; Алексеева Т.М. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов; Ионова О.А., Дорофеева Л.Г., Мартынова Е.Ю., Потешкин Ю.Е., Чуброва Н.А., Жеребчикова К.Ю. — сбор и обработка материалов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. *Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Пособие для врачей.* — М.; 2012. 80 с. [Dedov II, Melnichenko GA. *Acromegaly: pathogenesis, clinic, diagnosis, differential diagnosis, treatment methods. Manual for doctors.* Moscow; 2012. 80 p. (in Russ.)].
2. Bolanowski M, Ruchała M, Zgliczyński W, et al. Diagnostics and treatment of acromegaly — updated recommendations of the Polish Society of Endocrinology. *Endokrynol Pol.* 2019;70(1):2-18. doi: <https://doi.org/10.5603/Epa2018.0093>
3. Bolfi F, Neves AF, Boguszewski CL, Nunes-Nogueira VS. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(1):59-71. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0255>
4. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, et al. Mortality in Acromegaly: A Metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):61-67. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1191>
5. Kasuki L, Rocha P da S, Lamback EB, Gadelha MR. Determinants of morbidities and mortality in acromegaly. *Arch Endocrinol Metab.* 2020;63(6):630-637. doi: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000193>
6. Hong JW, Ku CR, Kim SH, Lee EJ. Characteristics of Acromegaly in Korea with a Literature Review. *Endocrinol Metab.* 2013;28(3):164. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2013.28.3.164>
7. Butz LB, Sullivan SE, Chandler WF, Barkan AL. "Micromegaly": an update on the prevalence of acromegaly with apparently normal GH secretion in the modern era. *Pituitary.* 2016;19(6):547-551. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0735-0>
8. Jallad RS, Bronstein MD. Acromegaly in the elderly patient. *Arch Endocrinol Metab.* 2020;63(6):638-645. doi: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000194>
9. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary.* 2017;20(1):4-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0754-x>
10. Zahr R, Fleseriu M. Updates in Diagnosis and Treatment of Acromegaly. *Eur Endocrinol.* 2018;14(2):57. doi: <https://doi.org/10.17925/EE.2018.14.2.57>
11. Zarool-Hassan R, Conaglen HM, Conaglen JV, Elston MS. Symptoms and signs of acromegaly: an ongoing need to raise awareness among healthcare practitioners. *J Prim Health Care.* 2016;8(2):157-163. doi: [10.1071/HC15033](https://doi.org/10.1071/HC15033).
12. Colao A, Baldelli R, Marzullo P, et al. Systemic Hypertension and Impaired Glucose Tolerance Are Independently Correlated to the Severity of the Acromegalic Cardiomyopathy 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):193-199. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.1.6318>
13. Dreval AV, Trigolosova IV, Misnikova IV, et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with acromegaly. *Endocr Connect.* 2014;3(2):93-98. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-14-0021>
14. Рожинская Л.Я. Регистры и мониторинг заболеваний гипоталамо-гипофизарной области // *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология.* — 2014. — Т. 27. — С. 46-50. [Rozhinskaya LYa. Registers and monitoring of diseases of the hypothalamic-pituitary region. *Effective pharmacotherapy. Endocrinology.* 2014;3(27):46-50. (In Russ.)].
15. Ковалева Ю.А., Иловайская И.А., Древаль А.В., Старостина Е.Г. Кардиореспираторные нарушения при акромегалии // *ПМЖ.* — 2016. — Т. 24. — №1. — С. 19-24. [Kovaleva YuA, Ilovayskaya IA, Dreval AV, Starostina EG. Cardiorespiratory disorders in acromegaly of breast cancer. *RMZH.* 2016;24(1):19-24. (In Russ.)].
16. Wassenaar MJE, Cazemier M, Biermasz NR, et al. Acromegaly Is Associated with an Increased Prevalence of Colonic Diverticula: A Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2073-2079. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1714>
17. Golkowski F, Krzentowska-Korek A, Baldys-Waligorska A, Hubalewska-Dydejczyk A. Goiter, cardiovascular and metabolic disorders in patients with acromegaly. *Endocr Regul.* 2011;45(04):191-197. doi: [https://doi.org/10.4149/endo\\_2011\\_04\\_191](https://doi.org/10.4149/endo_2011_04_191)

18. Cheng S, Gomez K, Serri O, et al. The Role of Diabetes in Acromegaly Associated Neoplasia. Luque RM, ed. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127276. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127276>
19. Sekizawa N, Hayakawa E, Tsuchiya K, et al. Acromegaly Associated with Multiple Tumors. Luque RM, ed. *Intern Med*. 2009;48(15):1273-1278. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.48.1916>
20. Varadhan L, Reulen RC, Brown M, Clayton RN. The role of cumulative growth hormone exposure in determining mortality and morbidity in acromegaly: a single centre study. Luque RM, ed. *Pituitary*. 2016;19(3):251-261. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0700-3>
21. Wen-Ko C, Szu-Tah C, Feng-Hsuan L, et al. Wpływ cukrzycy na przeżycie pacjentów z akromegalią. Luque RM, ed. *Endokrynol Pol*. 2016;67(5):501-506. doi: <https://doi.org/10.5603/EP.a2016.0031>
22. Князева О.В., Молитвослова Н.Н., Рожинская Л.Я. Частота выявляемости новообразований щитовидной железы у пациентов с акромегалией // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2015. — Т. 11. — №3. — С. 34-38. [Knyazeva OV, Molitvoslova NN, Rozhinskaya LYa. Frequency of detection of thyroid neoplasms in patients with acromegaly. *Clinical and experimental thyroidology*. 2015;11(3):34-38. (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket2015334-38>
23. Олейник О.В., Молитвослова Н.Н. Потенциальные предикторы и частота развития новообразований щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — №2. — С. 4-7. [Oleynik OV, Molitvoslova NN. Potential predictors and frequency of thyroid and gastrointestinal neoplasms in patients with acromegaly. *Problems of endocrinology*. 2015;61(2):4-7. (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl20156124-7>
24. Цориев Т.Т., Белая Ж.Е. Костно-суставные структурные нарушения при акромегалии // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — №2. — С. 121-129. [Tsoriev TT, White JE. Bone and joint structural abnormalities in acromegalic patients. *Problems of endocrinology*. 2018;64(2):121-129. (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9305>
25. Reincke M, Petersenn S, Buchfelder M, et al. The German Acromegaly Registry: Description of the Database and Initial Results. Luque RM, ed. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006;114(09):498-505. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2006-948313>
26. Vex M, Abs R, T'Sjoen G, et al. AcroBel – the Belgian registry on acromegaly: a survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subjects. Luque RM, ed. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(4):399-409. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0358>
27. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). Luque RM, ed. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):377-382. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x>
28. Mestron A, Webb S, 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*. October 2004;439-446. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1510439>
29. Sesmi G, Webb S. Twelve years of the Spanish acromegaly registry: a historical view of acromegaly management in Spain. *Endocrinol y Nutr*. 2010;57(2):39-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2010.01.003>
30. Vandeva S, Andreeva M, Orbetsova M, et al. Epidemiological characteristics of acromegaly in the Bulgarian population. *Endokrinologiya*. 2010;13(93):22-25.
31. Анциферов М.Б., Алексеева Т.М., Пронин В.С. Московский регистр больных акромегалией: отдаленные результаты наблюдения // *Фарматека*. — 2016. — № 16. — С. 62-66. [Antsiferov MB, Alekseeva TM, Pronin VS. Moscow register of patients with acromegaly: long-term follow-up results. *Farmateka*. 2016;16:62-66. (in Russ.)].
32. Покрамович Ю.Г., Древаль А.В. Анализ данных регистра больных акромегалией Московской области // *PMЖ*. — 2018. — Т. 26. — № 1-1. — С. 17-22. [Pokramovich YuG, Dreval AV. Analysis of data from the register of patients with acromegaly in the Moscow region. *RMZH*. 2018;26(1-1):17-22. (In Russ.)].
33. Белая Ж.Е., Голоунина О.О., Рожинская Л.Я., и др. Эпидемиология, клинические проявления и эффективность различных методов лечения акромегалии по данным единого Российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной системы // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №1. — С. 93-103. [Belaya JE, Golouнина OO, Rozhinskaya LYa, et al. Epidemiology, clinical manifestations and effectiveness of various methods of treatment of acromegaly according to the unified Russian register of tumors of the hypothalamic-pituitary system. *Problems of endocrinology*. 2020;66(1):93-103. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10333>
34. Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, et al. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary*. 2016;19(4):448-457. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0725-2>
35. Cannavò S, Ferrau F, Ragonese M, et al. Increased prevalence of acromegaly in a highly polluted area. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(4):509-513. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0465>
36. Burton T, Le Nestour E, Neary M, Ludlam WH. Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database. *Pituitary*. 2016;19(3):262-267. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0701-2>
37. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(9):552-561. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0058-5>
38. Reid TJ, Post KD, Bruce JN, et al. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(2):203-208. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03626.x>
39. Knutzen R, Ezzat S. The Cost of Medical Care for the Acromegalic Patient. *Neuroendocrinology*. 2006;83(3-4):139-144. doi: <https://doi.org/10.1159/000095521>
40. Rosario PW, Calsolari MR. Screening for acromegaly by application of a simple questionnaire evaluating the enlargement of extremities in adult patients seen at primary health care units. *Pituitary*. 2012;15(2):179-183. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-011-0302-7>
41. Kosilek RP, Frohner R, Würtz RP, et al. Diagnostic use of facial image analysis software in endocrine and genetic disorders: review, current results and future perspectives. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(4):M39-M44. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0429>
42. Miller RE, Learned-Miller EG, Trainer P, et al. Early diagnosis of acromegaly: computers vs clinicians. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(2):226-231. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04020.x>
43. Schneider HJ, Kosilek RP, Günther M, et al. A Novel Approach to the Detection of Acromegaly: Accuracy of Diagnosis by Automatic Face Classification. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):2074-2080. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0237>
44. Wagenmakers MAEM, Roerink SHPP, Maal TJJ, et al. Three-dimensional facial analysis in acromegaly: a novel tool to quantify craniofacial characteristics after long-term remission. *Pituitary*. 2015;18(1):126-134. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0565-x>
45. Aydin K, Turkyilmaz D, Ozturk B, et al. Voice characteristics of acromegaly. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2013;270(4):1391-1396. doi: <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2369-4>
46. Schneider HJ, Sievers C, Saller B, et al. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(3):432-435. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03221.x>
47. Rosario PW. Frequency of acromegaly in adults with diabetes or glucose intolerance and estimated prevalence in the general population. *Pituitary*. 2011;14(3):217-221. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-010-0281-0>
48. Rosario PW, Calsolari MR. Screening for acromegaly in adult patients not reporting enlargement of the extremities, but with arterial hypertension associated with another comorbidity of the disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(8):807-811. doi: <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003314>
49. Suda K, Fukuoka H, Iguchi G, et al. The prevalence of acromegaly in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Endocr J*. 2015;62(1):53-59. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ14-0254>
50. Zoicas F, Kleindienst A, Mayr B, et al. Screening for Acromegaly in Patients with Carpal Tunnel Syndrome: A Prospective Study (ACROCARP). *Horm Metab Res*. 2016;48(07):452-456. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0042-100913>
51. World Medical Association Declaration of Helsinki. *JAMA*. 2013;310(20):2191. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
52. Prencipe N, Floriani I, Guaraldi F, et al. ACROSCORE: a new and simple tool for the diagnosis of acromegaly, a rare and underdiagnosed disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(3):380-385. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12959>

Рукопись получена: 01.12.2020. Одобрена к публикации: 01.01.2021. Опубликовано online: 30.01.2021.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Пронин Вячеслав Сергеевич**, д.м.н., профессор [**Vyacheslav S. Pronin**, MD, Professor of endocrinology]; адрес: Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 7 [address: 7, 2nd Botkinskiy proezd, 125284 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5045-798X>; eLibrary SPIN: 6720-4948; e-mail: vspronin@yandex.ru

**Анциферов Михаил Борисович**, д.м.н., профессор [Mikhail B. Antsiferov MD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; eLibrary SPIN: 1035-4773; e-mail: ed@zdrav.mos.ru

**Алексеева Татьяна Марковна** [Tatyana M. Alekseeva]; ORCID: 0000-0003-0066-845X; eLibrary SPIN: 2644-4484; e-mail: mamamarka@yandex.ru

**Потешкин Юрий Евгеньевич**, к.м.н. [Yuriy E. Poteshkin, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9963-756X>; SPIN: 3287-6744; e-mail: dr.yep@ya.ru

**Мартынова Евгения Юрьевна** [Evgeniya Y. Martynova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0681-4772>; eLibrary SPIN: 4992-0837; e-mail: doctor.martynova@gmail.com

**Чуброва Наталья Александровна** [Natalya A. Chubrova]; ORCID: 0000-0002-0297-2810; eLibrary SPIN: 2710-3292; e-mail: arion-n@mail.ru

**Жеребчикова Кристина Юрьевна** [Kristina Y. Zherebchikova]; ORCID: 0000-0003-0292-5907; eLibrary SPIN: 3778-9625; e-mail: K.y.zherebchikova@gmail.com

**Ионова Ольга Анатольевна** [Olga A. Ionova]; ORCID: 0000-0001-5073-035X; eLibrary SPIN: 7858-8508; e-mail: olgamkl8@gmail.com

#### ЦИТИРОВАТЬ

Пронин В.С., Анциферов М.Б., Алексеева Т.М., Потешкин Ю.Е., Мартынова Е.Ю., Чуброва Н.А., Жеребчикова К.Ю., Ионова О.А. Селективный скрининг пациентов с ассоциированными соматическими заболеваниями как метод раннего выявления акромегалии // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т.67. — №1. — С.20-30. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12699>

#### FOR CITATION

Pronin VS, Antsiferov MB, Alekseeva TM, Ionova OA, Martynova EY, Poteshkin YE, Chubrova NA, Zherebchikova KY. Selective screening of patients with associated somatic diseases as a method of early detection of acromegaly. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(1):20-30. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12699>