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. Antsiferov1, Vyacheslav S. Pronin2*, Tatjana M. Alekseeva1, Olga A. Ionova1, Evgeniya Y. Martynova1, Yuriy E. Poteshkin4, Natalya A. Chubrova5, Kristina Y. Zherebchikova5

1Endocrinological dispensary of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia
2Russian medical Academy of continuing professional education, Moscow, Russia
3LLC «Relevant medicine», Moscow, Russia
4Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russia
5Moscow 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.
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 копорктальным 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, основных патогенетических звеньев 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 Российской регистрации в 2020 г. числился 4114 больных акромегалией, что соответствует средней распространенности 35,6 случая на 1 млн населения (табл. 1) [25–33].

| 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 работе T.J. Reid и соавт. отмечается, что за последнее 25 лет оперативность выявления акромегалии не претерпела существенных изменений. У больных акромегалия диагноз ставится на поздней стадии заболевания с заведомо ограниченным терапевтическим маневром и негативным прогнозом [38]. Запоздалая диагностика изначально ухудшает состояние здоровья пациента, поскольку к моменту своего выявления болезнь, как правило, уже прошла в его патологическое развитие «точку невозврата», резко ограничивая возможности ее купирования. 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 неотратимо повышается по мере увеличения латентного периода течения. Нельзя не отметить и фармакоэкономические аспекты, поскольку стоимость лечения осложнений данного заболевания намного превышает затраты на курс лечения основного заболевания [39].
Все вышесказанное свидетельствует о том, что качество и продолжительность жизни больных акромегалией в немалой степени зависят от своевременной постановки диагноза. Возникает парадоксальная ситуация, когда современные методы лечения, обеспечивающие пациентам полноценную и плодотворную жизнь, 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 изображения лица удалось существенно повысить процент выявляемых пациентов по сравнению с экспертным заключением, особенно при мягкой форме акромегалии. По данным R.E. Miller и соавт., диагностика точность математической обработки фотографий составляет 86%, тогда как врачебная диагностика — только 26%. Аналогичные исследования показали, что диагностика точность компьютерных моделей составляет 72% по сравнению с экспертной диагностикой (63%) и заключениями врача общей практики (42%) [41–44]. Это же касается и изучения возможностей диагностики заболеваний путем оценки акустических характеристик голоса у больных акромегалией, отличающегося более хриплым и низким звучанием [45]. Проведенный ранее поиск больных акромегалией 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 Р.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±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 посредства.

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, угловатый (смещенный) зоб, артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда, синдром апноэ во сне, полициклиз и дивертикулы желудочно-кишечного тракта, миома матки, полипы эндометрия, поликистоз яичников, гиперплазия предстательной железы, остеоартропатия, 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 «Эндокринологический 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  |         |

Беспокоют ли Вас:

|                               | Нет | Да | Не знаю |
|-------------------------------|-----|----|---------|
| 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  |         |

Были ли у Вас ранее и/или имеются в настоящий момент:

|                                | Нет | Да |
|--------------------------------|-----|----|
| Заболевания щитовидной железы | 0   | 1  |
| Гинекологические заболевания (миома матки, полипы эндометрия) | 0   | 1  |
| Заболевания молочных желез    | 0   | 1  |
| Полипы(ы) кишечника           | 0   | 1  |
| Опухолевые заболевания других органов | 0   | 1  |

Гинекологический и акушерский анамнез:

|                                           | Нет | Да |
|-------------------------------------------|-----|----|
| Нарушение менструального цикла и патология беременности в анамнезе | 0   | 1  |
| Многоплодная или частая беременность     | 0   | 1  |
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».

**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 (НГТ, сахарный диабет)                  | 0   | 1  |    |
| Миома матки, полипы эндометрия, поликистоз яичников                 | 0   | 1  |    |
| Фиброзно-кистозная мастопатия                                       | 0   | 1  |    |

**Лабораторно-инструментальное обследование (если проводились ранее)**

| Гипергликемия                                                      | 0   | 1  |    |
| Гиперхолестеринемия                                                | 0   | 1  |    |
| Гипертриглицеридемия                                               | 0   | 1  |    |
| Гиперкальциемия                                                    | 0   | 1  |    |

**Данные инструментальных обследований (если проводились ранее)**

| 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  |    |

**Итого**

НД — нет данных.

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 ложно-положительного 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, отличавшийся 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 реактивов 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).

Проблемы эндокринологии 2021;67(1):20-30 doi: https://doi.org/10.14341/probl12699 Problems of Endocrinology. 2021;67(1):20-30
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

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 снижение 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 но- сило 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.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В результате проведенного анкетирования 1249 пациентов 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±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%), остеоартропатии (8,5%), новообразования (22,8%), гинекологические заболевания (1,8%) (табл. 4).

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)     |

CO — стандартное отклонение.
У 8 пациентов с «биохимической акромегалией» гормонально-активной аденомы интракраниальной локализации обнаружено не было, что указывает на необходимость дальнейшего динамического наблюдения.

Таким образом, в результате проведенного диагностического поиска среди пациентов со средним возрастом 58±13 лет и с наличием сопутствующих заболеваний 9 пациентам (2 мужчин и 7 женщин) (возраст 58±13 лет) впервые был поставлен диагноз «акромегалия». Ранее 5 из вновь выявленных больных акромегалией лечились по поводу сахарного диабета, 2 — по поводу кардиопатии, а 1 — по поводу остеоартропатии. 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 аденоэктомия или первичная медикаментозная терапия аналогами соматостатина и агонистами дофамина).

При постановке диагноза акромегалии необходимо учитывать возраст и пол пациента, наличие сопутствующих заболеваний, а также макросомию, экзогенный гипергидроз, синдром кистозно-гангляриозных полипов. При подозрении на акромегалию следует проводить биохимическое исследование крови на гормоны роста и проведение анализа пациента на вторичную акромегалию. При подтверждении диагноза необходимо провести дополнительное обследование, включая ультразвуковое исследование гипофиза, магнитно-резонансную томографию, компьютерную томографию, радионуклидное сканирование щитовидной железы и исследование функции щитовидной железы.

Результаты проведенного исследования были включены в общую распространенность акромегалии среди пациентов, а также в распределение по группам риска. 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 (уменьшение 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, увеличивающие риск диагноза акромегалии: «типичные изменения внешности и увеличение размеров конечностей», «увеличенение 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 соотношение неравенства для этого показателя было 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 учетом множества входящих диагнозов и сопутствующих заболеваний.

Резюме основного результата исследования

Полученные данные подтверждают, что реальная распространенность акромегалии, особенно среди старшей возрастной группы с ассоциированными заболеваниями, существенно выше таковой при анализе общей заболеваемости. Можно подчеркнуть актуальность проблемы своевременной диагностики акромегалии. Реализация программы ACROSCREEN направлена на выявление групп риска, включающих больных, имеющих специфический набор клинических, соматических и аномалийных признаков, требующих дополнительного диагностического поиска. Как следует из международных опыта и наших данных, к группе риска по акромегалии следует отнести больных старше 50 лет, имеющих нарушение углеводного обмена, гипертоническую болезнь, артериальную гипертензию, кардиопатию, апноэ во сне, артропатию, доброкачественные или злокачественные новообразования. 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

Рассмотрим основные результаты исследования

С учетом множественности входящих диагнозов основным результатом исследования является возможность прогнозирования акромегалии на основе мультидисциплинарного исследования. Реализация программы ACROSCREEN направлена на выявление групп риска, включающих больных, имеющих специфический набор клинических, соматических и аномалийных признаков, требующих дополнительного диагностического поиска. Как следует из международных опыта и наших данных, к группе риска по акромегалии следует отнести больных старше 50 лет, имеющих нарушение углеводного обмена, гипертоническую болезнь, артериальную гипертензию, кардиопатию, апноэ во сне, артропатию, доброкачественные или злокачественные новообразования. 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.

Ограничения 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 учетом множества входящих диагнозов и сопутствующих заболеваний, непременным включением врачей-эндокринологов 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, диабета, карпального туннельного синдрома и др.
когорту больных сахарным диабетом. Среди этой нозологической распространенности акромегалия 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 подающаяся масса потенциальных пациентов не получают специализированной медицинской помощи.

Следует принять во внимание и то обстоятельство, что в каждом из подобных исследований было обнаружено опухолевидное 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 устанавливать 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 программ 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; Иловайская И.А., Древаль А.В., Старостина Е.Г., 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.
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. Int Med. 2009;48(1):1273-1278. doi: https://doi.org/10.21693/im.2009.1.81

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. Влияние кукурцы на прозрение пациентов с акромегалией. Luque RM, ed. Endokrynol Pol. 2016;67(5):537-546. doi: https://doi.org/10.1530/EJEP-16-01916

22. Князева О.В., Молитвослова Н.Н., Рожинская Л.Я. Частота выявляемости новообразований слизистой железы у пациентов с акромегалией // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2015. — № 1. — С. 34-38. [Knyazeva OV, Molitvoslovova NN, Rozhinskaya LYa. 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/probl12699

23. Олейников О.В., Молитвослова Н.Н. Потенциальные предикторы и частота развития новообразований слизистой железы и желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией // Проблемы эндокринологии. — 2015. — № 2. — С. 1-7. [Oleinik OV, Molitvoslovova 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/probl201512699

24. Цориев Т.Т., Белая Ж.Е. Костно-суставные структурные нарушения при акромегалии // Проблемы эндокринологии. — 2015. — № 3. — С. 93-103. [Tsoriev TT, White JE. Bone and joint structural abnormalities in patients with acromegaly // Problems of endocrinology. 2015;61(3):34-38. (in Russ.).] doi: https://doi.org/10.14341/probl201512699

25. Reinecke M, Petersen 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(9):498-505. doi: https://doi.org/10.1055/s-2006-948313

26. Bex 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. 2012;167(4):501-506. 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). 2007;157(4):399-409. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02763.x

28. Mestron A, Webb S, Astorga R, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the British Acromegaly Registry/Registro Español de Acromegalia, REA). Eur J Endocrinol. October 2004;439-446. doi: https://doi.org/10.1530/eje.0.1510459

29. Sesmilo G, Webb S. Twelve years of the Spanish acromegaly registry: a historical view of acromegaly management in Spain. Endocrinol Nutr. 2010;57(2):39-42. doi: https://doi.org/10.1016/j.endonut.2010.01.003

30. Vandeve S, Andreeva M, Orbetsova M, et al. Epidemiological characteristics of acromegaly in the Bulgarian population. Endokrinologija. 2010;13(9):22-25.

31. Анциферов М.В., 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;56(2):62-66. (in Russ.).] doi: https://doi.org/10.1111/cen.12959

32. Покрамович Ю.Г., Древаль А.В. Анализ данных регистра больных акромегалией Московской области // ПМЖ. — 2018. — № 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):17-22. (in Russ.).] doi: https://doi.org/10.15070/endocrj.EJ14-0254

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 гиперфункции гипофиза-пинниальной системы // Проблемы эндокринологии. — 2020. — № 1. — С. 93-103. [Belaya JE, Golounina 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.).] https://doi.org/10.14341/probl112699
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

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

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

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