

УДК 616.71-007.152-07-059

DOI: 10.22141/2224-0721.15.4.2019.174816

Хижняк О.О.<sup>1,2</sup>, Микитюк М.Р.<sup>1,2</sup>, Ніколаєв Р.С.<sup>1</sup>, Барабаш Н.Є.<sup>1</sup>, Манська К.Г.<sup>1</sup><sup>1</sup> ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна<sup>2</sup> Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків, Україна

## Оцінка інформативності й специфічності діагностичних критеріїв для проведення первинного скринінгу на акромегалію

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(4):304-310. doi: 10.22141/2224-0721.15.4.2019.174816

**Резюме. Актуальність.** Найбільш ефективним методом ранньої діагностики будь-якого захворювання, а особливо такого рідкісного, як акромегалія, вважається популяційний скринінг у групах підвищеного ризику, упровадження якого в Україні потребує розробки методологічних підходів і економічного обґрунтування. **Мета:** на підставі проведення порівняльного аналізу визначити інформативність і специфічність питань, що будуть включені до анкети первинного скринінгу акромегалії. **Матеріали та методи.** Анкетування проводилося у двох групах осіб: група 1 — хворі, яким діагноз акромегалії був верифікований у Нейроендокринологічному центрі ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (n = 123); група 2 (n = 550) — особи з групи ризику, а саме пацієнти, які прийшли на амбулаторний візит до лікаря загальної практики, терапевта, кардіолога, ендокринолога з різних причин і мають соматичну і/або ендокринну патологію. Аналіз отриманих даних проведено методом варіаційної статистики з використанням програмного комплексу SPSS 19.0 Statistical Software (IBM Corp., Armonk, NY, USA). **Результати.** Перший блок питань розробленої анкети спрямований на виявлення фенотипових ознак, тобто оцінку пацієнтом змін його зовнішності. Другий блок питань анкети спрямований на визначення пацієнтами скарг, які можуть бути ознакою патологічного процесу центральної нервової системи й гіпофіза. На підставі проведеного порівняльного аналізу в остаточному варіанті запропоновано анкету з 11 питань, що відображають найбільш вірогідні ознаки й клінічні прояви перманентної гіперсоматотропінемії. Анкета призначена для опитування осіб із груп ризику з метою проведення опортуністичного скринінгу на акромегалію. **Висновки.** Запропонована методика виявлення значущості клінічних ознак акромегалії дозволяє з високим ступенем вірогідності визначити остаточні питання для анкети, призначеної для скринінгу на акромегалію. **Ключові слова:** акромегалія; гіперсоматотропінемія; скринінг; опитування; анкета

### Вступ

Акромегалія — тяжке нейроендокринне захворювання, що виникає внаслідок хронічної гіперпродукції соматотропного гормону гіпофіза (СТГ) та інсуліноподібного ростового фактора 1 (ІРФ-1) в осіб із закінченим фізіологічним ростом і характеризується патологічним диспропорційним перистальним ростом кісток, хрящів, м'яких тканин, внутрішніх органів і порушеннями функціональ-

ного стану серцево-судинної й легеневої систем, периферичних ендокринних залоз, обміну речовин [1–3]. У 86–90 % випадків причиною гіперпродукції СТГ є СТГ-секретуючі аденоми гіпофіза, серед яких виділяють ізольовану соматотропіному (СТ) і змішану аденому гіпофіза — соматоматотропіному [4]. СТГ-секретуючі аденоми становлять близько третини всіх гормонально-активних аденом гіпофіза [5, 6].

© 2019. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Хижняк О.О., доктор медичних наук, професор, завідувача Нейроендокринологічним центром і відділом клінічної ендокринології, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», вул. Алчевських, 10, м. Харків, 61002, Україна; e-mail: oksana210562@gmail.com; контактний тел.: +38 (096) 579 82 50.

For correspondence: Oksana Khyzhnyak, MD, PhD, Professor, Head of Neuroendocrinological Centre and Department of Clinical Endocrinology, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Alchevskyyh st., 10, Kharkiv, 61002, Ukraine; e-mail: oksana210562@gmail.com; contact phone: +38 (096) 579 82 50.

Full list of author information is available at the end of the article.

Поширеність акромегалії у світі становить 36–90 осіб на 1 млн населення, а захворюваність — 1,9–4,0 осіб на 1 млн [7, 8]. Епідеміологічна ситуація з акромегалії суттєво розрізняється в різних країнах, що можна пояснити, з одного боку, різним рівнем економічного розвитку, організації надання медичної допомоги й ефективності диспансерного спостереження, з іншого — відмінностями щодо забезпеченості кваліфікованими спеціалістами й доступності медичної допомоги [9–15]. Оскільки в Україні досі не створено реєстру, звісно, неможливо оцінити реальну поширеність акромегалії й захворюваність на неї. Можна лише гіпотетично, враховуючи середню поширеність акромегалії у світі (40–70 випадків на 1 млн дорослого населення), передбачати, що кількість хворих на цю патологію в Україні може становити близько 1840–3220 осіб.

Слід зазначити, що істинну захворюваність на аденоми гіпофіза в популяції встановити досить важко через пізню діагностику патології [16]. Хоча для встановлення діагнозу акромегалії досвідченому фахівцю зазвичай достатньо лише морфологічних ознак захворювання, тривалість донозологічного періоду (Me 41,0 міс.) у досліджуваній вибірці вказувала на певні проблеми діагностики цієї ендокринопатії [17]. За даними R. Knutzen і S. Ezzat, тривалість донозологічного періоду у 54 % хворих на акромегалію становить понад 10 років, а в 37 % — понад 15 років [18].

З огляду на це найбільш ефективним методом ранньої діагностики будь-якого захворювання, а особливо такого рідкісного, як акромегалія, вважається популяційний скринінг у групах підвищеного ризику, впровадження якого в Україні потребує розробки методологічних підходів і економічного обґрунтування. Скринінг у системі охорони здоров'я — це активна ідентифікація захворювання в осіб, які вважаються або вважали себе здоровими, тобто виявлення хвороби на доклінічній стадії. Основна мета скринінгу — виявити хворобу раніше, ніж вона викличе симптоми й ускладнення, і, якщо це можливо, повністю вилікувати її.

Великий досвід у цьому питанні має Німеччина, у якій, за даними популяційного скринінгу концентрації ІРФ-1 у крові, акромегалію було діагностовано в 1034 осіб на 1 млн населення, тоді як за офіційною статистикою — лише в 70 осіб на 1 млн. За даними A. Daly і співавт., у популяційному дослідженні за участі 71 972 громадян Бельгії поширеність аденом гіпофіза становила 94 на 100 тис. населення, акромегалії — 1 випадок на 8 тис. населення, тобто 122 випадки на 1 млн, що перевищувало показники офіційної статистики [19]. На невідповідність між фактичними даними й офіційною статистикою вказують також результати, отримані в багатоцентровому популяційному дослідженні за участі 860 тис. осіб, які мешкали на території Європи, Південної Америки й регіону Індійського океану [19]. Поширеність аденом гіпофіза в цьому дослідженні становила 1 випадок на 909–1818 обстежених, акромегалії — 1 випадок на

6600 обстежених, що в перерахунку на 1 млн населення становить 550–1100 і 151,5 відповідно. Такі високі показники поширеності акромегалії вказують на те, що морфологічні ознаки захворювання є відстроченими й не завжди вираженими, що не дозволяє вважати їх облігатними клінічними ознаками, особливо в осіб старшої вікової групи. Актуальність скринінгу на акромегалію підтверджує той факт, що в 1,5 % обстежених СТГ-секретуючу аденому гіпофіза було діагностовано в структурі генетичних синдромів — МЕН-1 і Мак-К'юна — Олбрайта [20].

За методологією скринінг поділяють на популяційний та опортуністичний. Популяційний скринінг проводиться серед усіх осіб, яких вважають схильними до ризику, як це робиться в рамках національних програм, наприклад, з виявлення раку молочної залози й шийки матки. Опортуністичний скринінг проводиться з метою профілактики або виявлення захворювань у тому разі, коли люди звернулися по медичну допомогу у зв'язку з певним симптомом або скаргою, а лікарі, користуючись нагодою, пропонують їм різноманітні інші тести з урахуванням віку й статі пацієнтів (наприклад, вимірювання артеріального тиску).

Оцінка результатів повинна бути невід'ємною частиною будь-якої процедури скринінгу. У 1971 р. Cochrane і Holland запропонували сім критеріїв оцінки, що сьогодні настільки ж справедливі, як і тоді [22]. Основні критерії ефективного скринінгу — це його простота проведення, прийнятність, точність, повторюваність, чутливість і специфічність. Тобто тест повинен бути легким для використання, простим для інтерпретації і, наскільки це можливо, доступним для проведення парамедичним (фельдшерським) та іншим персоналом. Також тест повинен містити точне визначення стану або досліджуваного симптому й давати позитивний результат у разі наявності шуканого стану в обстежуваного індивіда, і вартість тесту повинна враховуватися у зв'язку з перевагами раннього виявлення захворювання.

У Нейроендокринологічному центрі ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» було розроблено опитувальник для скринінгу на акромегалію, що містив 30 питань, і проведено первинну його валідацію на підставі вивчення думки спеціалістів із визначенням інформативності діагностичних ознак за бальною системою. Аналіз думки експертів показав, що найбільш значущими питаннями для раннього виявлення захворювання є ті, що характеризують зміни зовнішності, наявність неврологічних розладів, лактореї й онкопатології. Наступним етапом встановлення специфічності й інформативності анкети для проведення скринінгу є наукове обґрунтування інформативності запропонованих питань.

**Мета дослідження:** на підставі проведення порівняльного аналізу визначити інформативність і специфічність питань, що будуть включені до анкети первинного скринінгу на акромегалію.

## Матеріали та методи

Опитування було запропоновано двом групам осіб: група 1 — хворі, яким діагноз акромегалії було верифіковано в Нейроендокринологічному центрі ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» ( $n = 123$ ); група 2 ( $n = 550$ ) — особи з групи ризику, а саме пацієнти, які прийшли на амбулаторний візит до лікаря загальної практики, терапевта, кардіолога, ендокринолога з приводу різних причин і мають соматичну та/або ендокринну патологію. У другій групі пацієнтів із раніше діагностованою акромегалією не було. Тобто група 2 — це особи, яким проведено первинний скринінг, а наявність у них симптомів акромегалії встановлено з використанням анкетно-опитувальника [23].

Аналіз було проведено методом варіаційної статистики за допомогою програмного комплексу SPSS 19.0 Statistical Software (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Порівняльний аналіз відмінностей у частоті клінічних ознак проводився шляхом побудови таблиць спряженості ознак за критерієм  $\chi^2$  із поправкою Yates. Наявність або відсутність ознаки та її значущість визначали шляхом підрахунку співвідношення шансів (OR) [24].

Вираховували також відсоткове співвідношення випадків наявності або відсутності ознак у порівнюваних вибірках пацієнтів.

## Результати

Перший блок питань анкети передбачає виявлення фенотипових ознак, тобто оцінку пацієнтом змін його зовнішності. На питання № 1 «Помітна для самого пацієнта та/або оточуючих зміна його (її) зовнішності» «так» відповіли 67,48 % хворих на акромегалію й 28,55 % осіб із групи ризику ( $\chi^2 = 64,73$ ;  $p = 0,0001$ ). Тобто вірогідність появи змін зовнішності є патогномонічною ознакою акромегалії, вона трапляється у хворих на акромегалію майже в 5 разів частіше, ніж у групі порівняння (OR = 5,19). Такі ознаки (питання № 2–8), як потовщення пальців (збільшення розміру кілець), збільшення розміру вух, носа, губ, надбрівних дуг й виличної кістки, розмірів щелеп із порушенням прикусу й розширенням міжзубних проміжків, окружності голови, з високим ступенем вірогідності ( $p = 0,0000$ ) при-таманні хворим на акромегалію й мають високу інформативну значущість для постановки діагнозу при первинному обстеженні (табл. 1). Проте питання № 2 і 3, що характеризують збільшення розміру

**Таблиця 1. Статистичні показники бальної оцінки фенотипових ознак акромегалії за даними порівняльного аналізу**

№	Питання анкети	Градації	Група 1 (%)	Група 2 (%)	Співвідношення шансів, OR (1/2)	Рівень статистичної значущості відмінностей	
						с	Р
<b>Пацієнт вказує на зміни, що виникли за останні 5 років</b>							
1	Помітна для самого пацієнта та/або оточуючих зміна його (її) зовнішності	Є	67,48	28,55	5,19	64,73	0,000
		Немає	32,52	71,45	0,19		
2	Потовщення пальців (збільшився розмір кілець, потрібні рукавички більшого розміру)	Є	82,11	0,20	2235,77	468,05	0,000
		Немає	17,89	99,80	0,00		
3	Збільшення розміру вух	Є	82,11	8,91	46,94	306,79	0,000
		Немає	17,89	91,09	0,02		
4	Збільшення носа	Є	67,48	3,27	61,33	319,87	0,000
		Немає	32,52	96,73	0,02		
5	Збільшення губ	Є	67,48	0,91	226,18	386,1	0,000
		Немає	32,52	99,09	0,00		
6	Збільшення надбрівних дуг і виличної кістки	Є	82,11	2,91	153,22	433,56	0,000
		Немає	17,89	97,09	0,01		
7	Збільшення розмірів щелеп із порушенням прикусу й розширенням міжзубних проміжків	Є	82,11	5,64	76,86	368,05	0,000
		Немає	17,89	94,36	0,01		
8	Збільшення окружності голови (попередні головні убори пацієнту стали малими)	Є	73,17	1,27	211,56	415,42	0,000
		Немає	26,83	98,73	0,00		
9	Прибавка маси тіла (понад 5 кг)	Є	37,40	30,18	1,38	2,10	0,15
		Немає	62,60	69,82	0,72		

кінцівок і пальців, на наш погляд, можна поєднати в одне. Таку ознаку, як прибавка маси тіла (понад 5 кг за останні 5 років) (питання № 9), майже з однаковою частотою відзначили особи першої й другої груп (37,40 і 30,18 % відповідно),  $\chi^2 = 2,10$ ;  $p = 0,15$ , тобто це питання анкети не є специфічним для первинного діагнозу.

Другим блоком питань анкети є визначення пацієнтами скарг, що можуть бути ознакою наявності патологічного процесу центральної нервової системи й гіпофіза (питання № 10, 11, 16, 17) (табл. 2). Найбільш важливою скаргою пацієнтів з акромегалією, за нашими даними й даними інших авторів [21–25], є біль голови, що відзначали 56,25 %

**Таблиця 2. Статистичні показники бальної оцінки клінічних проявів акромегалії за даними порівняльного аналізу**

№	Питання анкети	Градації	Група 1 (%)	Група 2 (%)	Співвідношення шансів, OR (1/2)	Рівень статистичної значущості відмінностей	
						с	Р
<b>Пацієнта турбують наступні симптоми</b>							
10	Біль голови	Є	56,25	63,82	0,73	1,69	0,193
		Немає	43,75	36,18	1,37		
11	Надлишкова пітливість	Є	54,17	32,55	2,45	15,7	0,001
		Немає	45,83	67,45	0,41		
12	Біль, скутість і зниження рухливості в суглобах	Є	37,40	42,73	0,80	0,96	0,326
		Немає	62,60	57,27	1,25		
13	Підвищення артеріального тиску	Є	33,33	44,36	0,63	3,63	0,056
		Немає	66,67	55,64	1,59		
14	Підвищення цукру крові	Є	35,77	13,45	3,58	33,10	0,000
		Немає	64,23	86,55	0,28		
15	Задишка і зниження працездатності	Є	58,33	43,82	1,80	6,36	0,011
		Немає	41,67	56,18	0,56		
16	Онiмiння кiнчикiв пальцiв на руках i/або ногах	Є	37,40	37,82	0,98	0,00	1,00
		Немає	62,60	62,18	1,02		
17	Погіршення зору (звуження поля зору)	Є	14,58	0,30	57,54	41,56	0,000
		Немає	85,42	99,70	0,02		
18	Хропіння або напади нестачі повітря під час сну	Є	1,52	28,55	0,04	42,00	0,000
		Немає	98,48	71,45	25,97		
19	Надмірний ріст волосся на тілі, поява папілом, родимих плям, невусів тощо	Є	34,26	29,27	1,26	0,84	0,35
		Немає	65,74	70,73	0,79		
20	Наявність шкірних складок на обличчі й волосистій частині голови	Є	8,33	6,73	1,26	0,21	0,64
		Немає	91,67	93,27	0,79		
21	Збільшення розмірів язика й утруднення мови, огрубіння голосу	Є	31,82	6,00	7,31	69,88	0,000
		Немає	68,18	94,00	0,14		
<b>Пацієнт вказує, що у нього були раніше i/або є зараз</b>							
22	Захворювання щитоподібної залози (дифузний, вузловий або змішаний зоб)	Є	34,48	39,09	0,82	0,09	0,763
		Немає	65,52	60,91	1,22		
23	Гінекологічні/андрологічні захворювання (порушення менструального циклу/гіперплазія або аденома простати)	Є	18,75	27,27	0,62	2,66	0,103
		Немає	81,25	72,73	1,63		
24	Викривлення хребта i/або нижніх кінцівок	Є	32,29	24,00	1,51	2,56	0,109
		Немає	67,71	76,00	0,66		
25	Виділення з молочних залоз (лакторея)	Є	13,54	2,91	5,23	19,14	0,000
		Немає	86,46	97,09	0,19		



хворих на СТГ-продукуючу аденому гіпофіза. Між тим, 63,82 % осіб з групи скринінгу також скаржились на частий біль голови ( $\chi^2 = 1,69$ ,  $p = 0,19$ ). Отже, це питання не варто включати в анкету-опитувальник, оскільки шанси, що ця ознака не призведе до великої кількості хибнопозитивних результатів, дуже високі ( $OR = 1,37$ ). Скарги хворих на біль, скутість і зниження рухливості в суглобах (питання № 12), підвищення артеріального тиску (питання № 13), оніміння кінчиків пальців на руках і/або ногах (питання № 16), на наявність захворювань щитоподібної залози (дифузний, вузловий або змішаний зоб) (питання № 22), гінекологічних/андрологічних захворювань (міома матки, поліпи ендометрію, порушення менструального циклу/гіперплазія або аденома простати) (питання № 23), наявність шкірних складок на обличчі й волосистій частині голови (питання № 20), надмірного росту волосся на тілі, поява папілом, родимих плям, невусів, конділом, фібром, нейрофібром, ліпом, гемангіом (питання № 19), викривлення хребта і/або нижніх кінцівок (питання № 24) також не мали вірогідних розходжень у частоті позитивних відповідей в обох групах (табл. 2), тобто ці ознаки не є специфічними для встановлення діагнозу «акромегалія» на первинному етапі.

Специфічними для хворих на акромегалію були скарги на надлишкову пітливість (питання № 11), погіршення зору (звуження поля зору) (питання № 17), збільшення розмірів язика й утруднення мовлення, огрубіння голосу (питання № 21), виділення з молочних залоз (лакторея) (питання № 25), які з високою частотою відзначали хворі першої групи порівняно з особами з групи скринінгу. Ці ознаки мають високий шанс спостерігатися у хворих на акромегалію ( $OR_{1/2} 2,5-57,5$ ) (табл. 2).

Окремо слід зауважити, що такі питання анкети, як задишка й зниження працездатності (питання № 15), попри високу частоту виявлення в першій групі (58,33 %) і вірогідність розходжень порівняно з другою групою опитуваних осіб, на наш погляд, недоцільно включати до переліку питань анкети. Також на питання № 18 (хропіння або напади нестачі повітря під час сну) негативну відповідь вірогідно частіше дали особи першої групи (98,48 %;  $\chi^2 = 42,00$ ,  $p = 0,000$ ), але й у другій групі заперечували в себе наявність цієї ознаки 71,45 % опитуваних. Це стосується й питання № 14 — щодо підвищення цукру в крові. Незважаючи на те, що майже третина хворих першої групи мають порушення вуглеводного обміну (35,77 %;  $\chi^2 = 33,00$ ,  $p = 0,000$  порівняно з групою 2), частка пацієнтів першої й другої груп, які не мають або не знають про наявність у них гіперглікемії, є досить високою (64,23 і 86,55 % відповідно). Тому шанс, що в осіб із порушенням вуглеводного обміну може бути діагностовано гіперсоматотропінемію ( $OR_2 = 0,28$ ), досить невеликий. З огляду на те, що з віком частота порушень вуглеводного обміну й розвитку маніфестного цукрового діабету зростає, відсоток хибнопозитивних

результатів у таких осіб при проведенні скринінгу на акромегалію буде доволі високим.

Також, на наш погляд, відповіді на питання № 26–30, а саме про наявність у пацієнта пухлинних захворювань різних органів, сечокам'яної хвороби, зниження сексуального ваблення, поліпів кишечника й безпліддя, не можна вважати вірогідними, оскільки у хворих на акромегалію вони частіше були діагностовані в процесі обстеження в Нейроендокринологічному центрі, а при первинному обстеженні пацієнтів цієї групи ще не були верифіковані. У цілому відповіді на ці питання дуже суб'єктивні, і навіть певна кількість осіб із соматичною патологією мають ці скарги/клінічні ознаки.

Отже, з урахуванням проведеного порівняльного аналізу в остаточному варіанті запропоновано анкету, що містить 11 питань, які характеризують найбільш вірогідні ознаки захворювання. Анкета призначена для опитування осіб із груп ризику для проведення опортуністичного скринінгу акромегалії.

Пацієнту запропоновано дати відповідь «так» чи «ні» на низку питань.

**Питання.** Чи відзначаєте появу в себе за останні 5 років таких ознак:

1. Помітну для Вас і/або оточуючих Вас осіб зміну Вашої зовнішності.
2. Потовщення пальців та/або збільшення розміру взуття.
3. Збільшення носа.
4. Збільшення губ.
5. Збільшення надбрівних дуг і виличної кістки.
6. Збільшення розмірів щелеп із порушенням прикусу й розширенням міжзубних проміжків.
7. Збільшення окружності голови (попередні голівні убори Вам стали малі).
8. Надлишкову пітливість.
9. Збільшення розмірів язика й утруднення мови, огрубіння голосу.
10. Виділення з молочних залоз.
11. Погіршення зору (звуження поля зору).

## Обговорення

Отримані результати були порівнянні з даними експертів — фахівців-ендокринологів, які вважають, що найбільш значущими питаннями для раннього виявлення захворювання є ті, що характеризують зміни зовнішності хворого, наявність у нього неврологічних розладів, лактореї й онкопатології.

Ці питання, на думку експертів, мають 10 балів, тобто зазначені ознаки максимально важливі для первинного відбору осіб для подальшого детального обстеження з метою діагностики акромегалії [25].

Усі означені питання збігаються з тим, що були отримані в процесі даного дослідження, крім питань, які стосуються наявності у хворого болю голови, шкірних складок на обличчі й волосистій частині голови, пухлинних захворювань різних органів, зниження лібідо, безпліддя (питання № 10, 20, 26, 28, 29).

Але, як було зазначено вище, результати порівняльного аналізу даних групи ризику і групи хворих на активну акромегалію показали, що ці клінічні ознаки й скарги мають невисоку вірогідність ( $p > 0,05$ ). Тому ці питання було вилучено при визначенні остаточних питань для анкети скринінгу.

## Висновки

1. З урахуванням результатів порівняльного аналізу між групами хворих на акромегалію й осіб із групи ризику запропоновано анкету, що містить 11 питань, які характеризують вірогідні фенотипові ознаки й клінічні прояви, притаманні хворим із довготривалою гіперсоматотропінемією.

2. Запропонована методика виявлення значущості клінічних ознак акромегалії дозволяє з високим ступенем вірогідності визначити остаточні питання анкети для скринінгу.

3. Анкета призначена для опитування осіб з груп ризику з метою проведення опортуністичного скринінгу на акромегалію.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

**Внесок авторів у підготовку статті:** Хижняк О.О. — концепція, дизайн, клінічні консультації, написання статті; Микитюк М.Р. — клінічне дослідження, аналіз отриманих даних, аналіз літератури; Барабаш Н.Є. — клінічне дослідження, аналіз літератури; Ніколаєв Р.С. — клінічне дослідження, написання резюме; Манська К.Г. — клінічне дослідження, аналіз отриманих даних.

## References

- Melmed S, Bronstein MD, Chanson PA, et al. Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14(9):552-561. doi: 10.1038/s41574-018-0058-5.
- Horvath E, Kovacs K. Pathology of acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2006;83(3-4):161-165. DOI: 10.1159/000095524.
- Kannan S, Kennedy L. Diagnosis of acromegaly: state of the art. *Expert Opin Med Diagn*. 2013 Sep;7(5):443-53. doi: 10.1517/17530059.2013.820181.
- Daly AF, Tichomirowa MA, Beckers A. The epidemiology and genetics of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 Oct;23(5):543-54. doi: 10.1016/j.beem.2009.05.008.
- Nilsson B, Gustavasson-Kadaka E, Bengtsson BA, Jons-son B. Pituitary adenomas in Sweden between 1958 and 1991: incidence, survival, and mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Apr;85(4):1420-5.
- Daly AF, Burlacu MC, Livadariu E, Beckers A. The epidemiology and management of pituitary incidentalomas. *Horm Res*. 2007;68 Suppl 5:195-8. doi: 10.1159/000110624.
- Mercieca C, Gruppetta M, Vassallo J. Epidemiology, treatment trends and outcomes of acromegaly. *Eur J Intern Med*. 2012 Dec;23(8):e206-7. doi: 10.1016/j.ejim.2012.07.010.
- Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, et al. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017 Feb;20(1):4-9. doi: 10.1007/s11102-016-0754-x.

9. Bernabeu I, Aller J, Álvarez-Escolá C, et al. Criteria for diagnosis and postoperative control of acromegaly, and screening and management of its comorbidities: Expert consensus. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65(5):297-305. doi: 10.1016/j.endinu.2018.01.008.

10. Petrossians P, Tichomirowa MA, Stevenaert A, et al. The Liege Acromegaly Survey (LAS): a new software tool for the study of acromegaly. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012;73(3):190-201. doi: 10.1016/j.ando.2012.05.001.

11. Bolanowski M, Zatonka K, Kaluzny M, et al. A follow-up of 130 patients with acromegaly in a single centre. *Neuro Endocrinol Lett*. 2006;27(6):828-832.

12. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Mar;72(3):377-82. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x.

13. Molitvoslova N, Przhivalkovskaya E, Rozhinskaya L, Melnichenko G. Russian register of patients with hypothalamo-hypophyseal disorders: update to May 2010. In: *Abstract book of 14th Congress of ENEA*. Liege. 2010;58:119.

14. Sesmilo G, Webb SM. Twelve years of the Spanish acromegaly registry: a historical view of acromegaly management in Spain. *Endocrinol Nutr*. 2010 Feb;57(2):39-42. doi: 10.1016/j.endonu.2010.01.003.

15. Vandeva S, Andreeva M, Orbetsova M, et al. Acromegaly in Bulgaria – Epidemiological characteristics of acromegaly in the Bulgarian population. *Endocrinologia Jrnl*. 2010;(3):142-150.

16. Khyzhnyak O, Nikolaiev R, Guk M, Nikolaiev R, Gogitidze T. Clinical and hormonal features of acromegaly in patients from a Ukrainian neuroendocrinology centre. *Problemi endokrinnoi patologii*. 2019;68(2):110-130. doi: org/10.21856/j-PEP.2019.2.17.

17. Mykytiuk MR, Khyzhnyak OO. Analysis of national registries of patients with acromegaly of foreign countries and own observations. *Endokrynologiya*. 2010;15(1):107-114. (in Ukrainian).

18. Knutzen R, Ezzat S. The cost of medical care for the acromegalic patient. *Neuroendocrinology*. 2006;83(3-4):139-44. doi: 10.1159/000095521.

19. Daly AF, Cogne M, Jaffrain-Rea MX, et al. The epidemiology of pituitary tumors: results of an international collaborative study. In: *The Endocrine Society Annual Meeting, Toronto Canada, June 2-5, 2007*.

20. Khyzhnyak O, Velykykh N, Levchenko T, et al. Clinical observation of combined pathology – acromegaly and fibrous osteodysplasia (McCune-Albright syndrome). *Problemi Endokrinnoi Patologii*. 2008;4:56-62. (in Russian).

21. Cochrane AL, Holland WW. Validation of screening procedures. *British Medical Bulletin*. 1971;27(1):3-8.

22. Fletcher RH, Fletcher SW. *Clinical Epidemiology: the essentials*. Lippincott Williams & Wilkins, 2005. 252 p.

23. Bolanowski M, Zatonka K, Kaluzny M, et al. A follow-up of 130 patients with acromegaly in a single centre. *Neuro Endocrinol Lett*. 2006;27(6):828-32.

24. Levy MJ, Matharu M, Goadsby PJ. Chronic headache and pituitary tumors. *Curr Pain Headache Rep*. 2008;12(1):74-8.

25. Lesén E, Granfeldt D, Houchard A, et al. Comorbidities, treatment patterns and cost-of-illness of acromegaly in Sweden: a register-linkage population-based study. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(2):203-212. doi: 10.1530/EJE-16-0623.

Отримано 25.04.2019 ■

**Information about authors**

Oksana Khyzhnyak, MD, PhD, Professor, Head of Neuroendocrinological Centre and Department of Clinical Endocrinology, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; Professor at the Department of endocrinology and pediatric endocrinology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; e-mail: oksana210562@gmail.com; ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4541-5248

Miroslava Mykytyuk, MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow at the Neuroendocrinological Centre, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; Professor at the Department of endocrinology and pediatric endocrinology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; e-mail: myroslavamk@ukr.net; ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6169-7628

Roman Nikolaiev, MD, PhD, Research Fellow at the Neuroendocrinological Centre, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; Kharkiv, Ukraine; e-mail: 0958285235@ukr.net

Nadezhda Barabash, MD, PhD, Leading Research Fellow at the Neuroendocrinological Centre, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; Kharkiv, Ukraine; e-mail: barabash.nadezhda@gmail.com

Katerina Manska, Research Fellow at the Neuroendocrinological Centre, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; Kharkiv, Ukraine; e-mail: katrusiya@yandex.ru

Хижняк О.О.<sup>1,2</sup>, Микитюк М.Р.<sup>1,2</sup>, Николаев Р.С.<sup>1</sup>, Барабаш Н.Е.<sup>1</sup>, Манская К.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков, Украина

<sup>2</sup> Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, г. Харьков, Украина

### Оценка информативности и специфичности диагностических критериев для проведения первичного скрининга на акромегалию

**Резюме. Актуальность.** Наиболее эффективным методом ранней диагностики какого-либо заболевания, а особенно такого редкого, как акромегалия, считается популяционный скрининг в группах повышенного риска, внедрение которого в Украине требует разработки методологических подходов и экономического обоснования. **Цель:** на основании сравнительного анализа определить информативность и специфичность вопросов, которые будут включены в анкету первичного скрининга на акромегалию. **Материалы и методы.** Анкетирование проводилось в двух группах: группа 1 — больные, у которых диагноз акромегалии был верифицирован в Нейроэндокринологическом центре ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины» (n = 123); группа 2 (n = 550) — лица из группы риска, которые пришли на амбулаторный визит к врачу общей практики — семейной медицины, терапевту, кардиологу, эндокринологу по разным причинам и при наличии соматической и/или эндокринной патологии. Анализ полученных данных проведен методом вариационной статистики с помощью про-

граммного комплекса SPSS 19.0 Statistical Software (IBM Corp., Armonk, NY, USA). **Результаты.** Первый блок вопросов разработанной анкеты направлен на определение фенотипических признаков, то есть оценку пациентом изменений его внешности. Второй блок вопросов анкеты направлен на выявление у больного жалоб, которые могут быть признаком патологического процесса в центральной нервной системе и гипофизе. На основании проведенного сравнительного анализа в окончательном варианте была предложена анкета из 11 вопросов, которые отображают наиболее достоверные признаки и клинические проявления перманентной гиперсоматотропинемии. Анкета предназначена для опроса лиц из групп риска с целью проведения оппортунистического скрининга на акромегалию. **Выводы.** Предложенная методика выявления значимости клинических признаков акромегалии позволяет с высокой вероятностью определить окончательные вопросы для анкеты, предназначенной для скрининга на акромегалию. **Ключевые слова:** акромегалия; гиперсоматотропинемия; скрининг; опрос; анкета

O.O. Khyzhnyak<sup>1,2</sup>, M.R. Mykytyuk<sup>1,2</sup>, R.S. Nikolaiev<sup>1</sup>, N.Ye. Barabash<sup>1</sup>, K.H. Manska<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup> Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

### Evaluating the informativity and specificity of diagnostic criteria for primary screening for acromegaly

**Abstract. Background.** The most effective method for early diagnosis of any disease, and especially such rare as acromegaly, is considered to be population screening in high-risk groups, the introduction of which in Ukraine requires the development of methodological approaches and economic substantiation. The purpose of the study: based on a comparative analysis, to determine the informativity and specificity of questions that will be included in the questionnaire of primary screening for acromegaly. **Materials and methods.** The survey was conducted in two groups of people: group 1 — patients with diagnosis of acromegaly verified in the neuroendocrinology center of State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (n = 123); group 2 (n = 550) — persons from the risk group, namely, those who came to an outpatient visit to a general practitioner, therapist, cardiologist, endocrinologist for various reasons and in the presence of somatic and/or endocrine pathology. The evaluation of the obtained data was car-

ried out by the analysis of variance using the software complex SPSS 19.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). **Results.** The first set of questions in the developed questionnaire is the evaluation of phenotypic characteristics, that is, the patient's assessment of changes in his/her appearance. The second set of questions is the determination of complaints by patients that can be a sign of the presence of a pathological process in the central nervous system and pituitary gland. Based on the comparative analysis, in the final version, the questionnaire had 11 questions, which reflect the most significant signs and clinical manifestations of permanent excessive growth hormone. The questionnaire is intended for interviewing individuals at risk in order to carry out opportunistic screening for acromegaly. **Conclusions.** The proposed method for evaluating the significance of clinical signs of acromegaly allows us to determine with a high degree of probability the final questions for the screening questionnaire. **Keywords:** acromegaly; excessive growth hormone; screening; survey; questionnaire