

СКРИНІНГ ГОРМОНАЛЬНО-АКТИВНИХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА (огляд літератури та власні дослідження)*

Хижняк О. О.^{1,2}, Микитюк М. Р.², Барабаш Н. Є.¹, Ніколаєв Р. С.¹, Манська К. Г.¹

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
Харків, Україна;

² Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, Харків, Україна
oksana210562@gmail.com

Розвиток профілактичного напрямку в охороні здоров'я є пріоритетним завданням кожної країни, що відображено в стратегічних документах міжнародного, європейського та національного рівнів. Науково доведено, що профілактика є найбільш оптимальною стратегією збереження здоров'я населення. Профілактика неінфекційних захворювань в 2,7 рази менш витратна, ніж лікування хворих. При цьому здоровий спосіб життя населення в 5 разів ефективніше, ніж лікувально-діагностична діяльність галузі охорони здоров'я, пов'язана зі збереженням і зміцненням здоров'я населення. Цілеспрямований вплив на керовані чинники ризику дозволяє попередити значну кількість хвороб, а своєчасне і якісне лікування — їх ускладнення [1–5].

Міжнародний європейський і національний досвід застосування профілактичних програм і технологій свідчать про їхню

високу медико-соціальну і економічну ефективність. У тривалих проспективних дослідженнях на представницьких групах населення доведено зв'язок між розвитком, прогресуванням та передчасною смертю від основних неінфекційних захворювань (НІЗ) із факторами ризику. Концепція факторів ризику стала методологічною основою досліджень, присвячених питанням профілактики НІЗ в розвинених країнах світу. Доведено, що проведення широкомасштабних заходів, спрямованих на профілактику та корекцію факторів ризику можуть призвести до істотного зниження смертності від основних НІЗ [6, 7]. На даний час одним із найбільш поширених методів їх вторинної профілактики є популяційний скринінг.

Скринінг в системі охорони здоров'я — це активна ідентифікація захворювання у осіб, які вважаються або вважали себе здоровими, тобто виявлення хвороби на доклінічній стадії. Основна мета скринінг-

* Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 18.09.2018.

гу — виявити хворобу раніше, ніж вона викличе симптоми, і, по можливості, повністю вилікувати її.

Під скринінгом також розуміють масове обстеження людей із певних груп ризику, які не вважають себе хворими і не звертаються до лікарів, з метою раннього виявлення у них ймовірних захворювань і проведення своєчасного лікування. При цьому стратегічна мета скринінгу — не виявлення якоїсь прихованої хвороби, а зниження захворюваності і смертності.

Оскільки скринінг є медичним втручанням, він може приносити не тільки користь, але і шкоду. Будь-яке обстеження, особливо масове, завжди має похибки, що може призводити до гіпердіагностики, непотрібного додаткового обстеження і лікування. Тому перш ніж рекомендувати скринінг до широкого використання, повинна бути чітко визначена цільова група населення, в якій користь масового обстеження на конкретне захворювання істотно перевищує можливу шкоду. Теоретичне обґрунтування скринінгу базується на тому, що багато захворювань мають досить тривалу приховану або локальну стадію, яка може ніяк себе не проявляти, проте рано чи пізно переходить в клінічно виражену форму.

Концепція скринінгу протягом ХХ століття стрімко поширилася і тепер має широке розповсюдження в найрозвиненіших країнах світу. При правильному використанні скринінг може бути ефективним інструментом у профілактиці захворювань. Однак, необхідно дотримуватися встановлених принципів та критеріїв його проведення тому що результати можуть бути нівельовані, якщо скринінг не відповідає цим вимогам.

Переваги скринінгу в профілактиці захворювань були вперше продемонстровані на початку 40-х років ХХ століття при використанні масового флюорографічного обстеження (ФЛО) для виявлення туберкульозу. Після Другої світової війни, коли вже були запропоновані ефективні методи лікування цього захворювання, використання ФЛО стало широко розповсюджено в західних країнах та Сполучених Штатах. Поступово концепція скринінгу стала вва-

жатися придатною також і до профілактики інших хвороб.

Сполучені Штати йшли в авангарді цього процесу, і в 1961 р. фахівці Державної служби охорони здоров'я США Торнер і Ремейн (Thorner and Remein) оприлюднили перший вичерпний огляд принципів проведення скринінгу [8]. У 1968 р Вілсон і Джангнер (Wilson and Jungner) створили роботу «Принципи і практика скринінгу виявлення захворювань», яка була опублікована як монографія Всесвітньої організації охорони здоров'я [9]. Ця праця і досить залишається фундаментальною у цій галузі.

В кінці 1960-х рр. скринінг набуває важливого значення в організації медичної допомоги населенню в Великій Британії. Організація Nuffield Provincial Hospitals Trust створила робочу групу зі скринінгу під головуванням професора Тома Маккьюна (Tom McKeown). У доповіді групи фахівців висвітлені два основні висновки [10]. По-перше, оцінка десяти процедур проведення скринінгу показала, що в шести з них не враховуються, щонайменше, деякі з основних принципів і критеріїв; по-друге, існуюча науково-дослідна і адміністративна структура скринінгу незадовільна і потребує зміцнення. Наприклад, неконтрольоване впровадження скринінгу раку шийки матки в національному масштабі надзвичайно ясно продемонструвало необхідність планування і координації на етапі, що передує впровадженню будь-якої програми по лінії Державної служби охорони здоров'я або іншої системи медико-санітарної допомоги.

У зв'язку з цим при Міністерстві охорони здоров'я Великої Британії був створений Об'єднаний постійно діючий комітет по скринінгу в сфері медико-санітарної допомоги. Однак, незважаючи на те, що його засідання проводилися в період з 1969 по 1980 роки, функції комітету носили чисто консультативний характер, а його повноваження і ефективність були обмеженими. Створення в 1996 р. Національного комітету по скринінгу (НКС) Сполученого Королівства дозволило більш ефективно проводити заходи щодо планування скринінгових програм і сформулювати механізм,

що дозволяє впливати на впровадження і оцінку ефективних національних програм скринінгу і визначати сфери подальших досліджень. НКС підзвітний міністрам і є важливою ланкою при розгляді всіх питань, пов'язаних зі скринінгом, в Сполученому Королівстві [11]. Цей досвід може служити важливою моделлю для інших країн.

Протягом багатьох років існували різні визначення скринінгу; деякі з них, які найбільш часто використовуються в США і Сполученому Королівстві, наведені в табл. 1.

Тобто, скринінг — це спроба ідентифікувати хворобу та/або її початкову стадію (передхворобу) на перший погляд у здорових людей. Новітнє визначення скринінгу, сформульоване НКС Сполученого Королівства [14], вводить поняття ризику, визнаю-

чи, що скринінг може як пошкодити, так і допомогти; можливо, це зроблено у відповідь на активізацію в суспільстві настроїв, що породжують скарги і судові позови.

Важливо також розмежувати *популяційний* скринінг (коли людей, яких вважають схильними до ризику, запрошують пройти скринінг, як це робиться в рамках національних програм по виявленню раку молочної залози та шийки матки) і *опортуністичний* скринінг з метою профілактики або виявлення захворювань — коли люди звернулися за медичною допомогою у зв'язку з певним симптомом або скаргою, а лікарі, користуючись нагодою, пропонують їм різні інші тести з урахуванням віку та статі пацієнтів (наприклад, такі як вимірювання артеріального тиску і рівня холестерину).

Таблиця 1

**Визначення терміну «скринінг»
(цит. за W. W. Holland, S. Stewart, C. Masseria)**

Посилання	Визначення
Комісія по хронічним хворобам (США, 1957) [12]	Скринінг — це ймовірне виявлення прихованої хвороби або дефекту шляхом застосування тестів, обстежень та інших процедур, які можуть бути проведені швидко. Скринінг-тести дозволяють відокремити зовні здорових людей з явними ознаками захворювання від тих, хто, мабуть, не хворий.
Маккьюн (McKeown, 1968) [10]	Скринінг — це медичне обстеження, яке не викликане проханням пацієнта дати раду щодо тієї чи іншої скарги.
Уилсон и Джангнер (Wilson и Jungner, 1968) [9]	Масовий скринінг — це широкомасштабний скринінг всіх груп, що входять в популяцію. Вибірковий скринінг — це скринінг окремих груп високого ризику в складі популяції. Багатоетапний скринінг — це застосування двох або більше скринінг-тестів для великих груп населення. Нагляд — це довгострокове спостереження окремих популяцій. Виявлення випадків захворювання — це скринінг пацієнтів, які вже звернулися до служби охорони здоров'я для виявлення захворювання і початку лікування. Раннє виявлення захворювань відноситься до всіх типів скринінгу.
НКС — Первый доклад (1998) [13]	Скринінг — це систематичне використання тестів або опитування для виявлення осіб, схильних до достатнього ризику розвитку конкретного розладу, з тим щоб підтвердити необхідність подальших досліджень або безпосередніх профілактичних заходів щодо осіб, які не зверталися за медичною допомогою у зв'язку з симптомами даного розладу.
НКС — Второй доклад (2000) [14]	Скринінг — це послуга в області охорони здоров'я, яка полягає в тому, що представникам конкретної популяції, які не обов'язково розуміють, що вони схильні до ризику захворювання або вже страждають на хворобу або її ускладнення, задаються питання або пропонується тест з метою виявлення осіб, яким з більшою ймовірністю буде надана допомога, та не завдано шкоди, подальшими тестами або лікуванням з метою зниження ризику захворювання або його ускладнень.

Основні критерії ефективного скринінгу [11]

Категорія	Критерії скринінгу
Стан	Стан, який діагностується, має бути важливою проблемою здоров'я, анамнез якого, включаючи розвиток від прихованого до вираженого захворювання, повинен бути правильно зрозумілий. Необхідно, щоб стан мав впізнавану приховану або ранню симптоматичну стадію.
Діагноз	Повинен існувати відповідний діагностичний тест, безпечний і прийнятний для охопленої популяції. Повинна бути узгоджена тактика, заснована на надійних результатах тесту і національних стандартах, що визначають, кого слід вважати пацієнтами.
Лікування	Для осіб, у яких виявлені захворювання або перед хворобливий стан, повинно існувати визнане лікування або втручання, а також має бути доступне обладнання для цього лікування.
Вартість	Вартість виявлення випадків захворювання (включаючи діагностику та лікування) повинна бути економічно збалансована з можливими витратами на медико-санітарну допомогу в цілому.

Основні критерії, які повинні бути дотримані перед проведенням скринінгу щодо будь-якого стану, чітко визначені вже багато років тому і відомі як критерії Вільсона–Джаннер.

Ці критерії в подальшому були модернізовані і доповнені і мають фундаментальне значення для забезпечення цілісності процесу скринінгу в будь-якій країні. Повністю ці критерії наводяться на веб-сайті Національного комітету по скринінгу Сполученого Королівства (www.nsc.nhs.uk) і узагальнюються в табл. 2.

Оцінка результатів повинна бути невід'ємною частиною будь-якої процедури скринінгу. У 1971 р. Кокрейн і Холланд (Cochrane and Holland) [15] запропонували сім критеріїв оцінки, які сьогодні настільки ж справедливі, як і тоді (табл. 3).

Переваги та недоліки скринінгу повністю описані та узагальнені в роботі Чемберлена (J. M. Chamberlain) [16] (табл. 4).

Переваги скринінгу очевидні. За думкою Чемберлена у деяких пацієнтів рання точна діагностика і втручання призведуть до поліпшення прогнозу. На цій стадії лі-

Критерії оцінки ефективності скринінгу за Cochrane and Holland [15]

Фактор	Критерії
Простота	Тест повинен бути легким для використання, простим для інтерпретації і, наскільки можливо, доступним для проведення парамедичним (фельдшерським) і іншим персоналом.
Прийнятність	Оскільки участь в скринінзі є добровільною, тест повинен бути прийнятним для тих, хто є його об'єктом.
Точність	Тест повинен давати точне визначення стану або досліджуваного симптому.
Вартість	Вартість тесту повинна враховуватися у зв'язку з перевагами раннього виявлення захворювання.
Повторюваність	Тест повинен бути результативним, при проведенні періодичних випробувань.
Чутливість	Тест повинен давати позитивний результат в разі наявності шуканого стану у обстежуваного індивіда.
Специфічність	Тест повинен давати негативний результат в разі відсутності шуканого стану у обстежуваного індивіда.

**Переваги та недоліки при проведенні скринінгу
за J. M. Chamberlain [16]**

Переваги	Недоліки
Поліпшення прогнозу для деяких виявлених випадків	Більш тривалий період захворювання у випадках, коли прогноз не змінюється
Менш радикальне лікування, що дозволяєвилікувати деякі випадки захворювання на ранній стадії	Надмірне лікування спірних порушень
Економія ресурсів	Витрати ресурсів
Заспокоєність осіб з негативними результатами тесту	Необґрунтована заспокоєність осіб з помилково негативні результатами
	Занепокоєння і іноді захворюваність осіб з хибнопозитивними результатами
	Небезпека скринінг-тесту як такого

кування може бути менш радикальним. Мізерні ресурси служб охорони здоров'я вдасться заощадити при лікуванні захворювань до їх прогресування, а особи з істинно негативними результатами тесту будуть заспокоєні. Недоліки більш складні. У пацієнтів, для яких прогноз не змінився, період захворювання буде більш тривалим, і вони можуть отримувати надмірне лікування виявлених несерйозних захворювань або порушень. Виникають також витрати ресурсів на виявлення більшої кількості захворювань, пов'язані з проведенням тестів, оплатою праці персоналу та подальшим лікуванням виявлених станів. Існує гірка впевненість, що деякі особи з помилково негативними результатами будуть необґрунтовано заспокоєні, а деякі пацієнти з хибнопозитивними результатами будуть відчувати щонайменше необґрунтоване занепокоєння, а в гіршому випадку — отримають неналежне лікування. І, нарешті, існує можливість, хоча і малоймовірна, що скринінг-тест принесе шкоду пацієнту.

Під час обговорення проблем скринінгу необхідно зберігати баланс між крайніми проявами ентузіазму і скептицизму. Тут слід особливо вказати на два аспекти. Перший — це можлива зацікавленість суспільства (підігривається корисливими інтересами зацікавлених кіл) в застосуванні скринінг-тесту, що не задовольняє визаним критеріям; прикладом цього може служити скринінг на рак передміхурової

залози, коли застосовується в даний час скринінг-тест — на простат-специфічний антиген, який не задовольняє критеріям точності і специфічності. Другим аспектом є те, що риторика, яка супроводжує впровадження програми проведення скринінгу, може не відповідати реальним умовам впровадження цієї програми в рутинну практику. Ілюстрацією цього є скринінг на діабетичну ретинопатію, що проводився в Глазго (Шотландія), коли факторами, які створювали проблеми, були, зокрема, необхідність забезпечення стабільної роботи персоналу, неявка пацієнтів і невиправдане направлення хворих з незначними розладами на подальше обстеження [17].

Існує ряд ключових питань, які відносяться до всіх стадій і до кожного типу програм проведення скринінгу в будь-якій країні і тісно взаємопов'язані.

По-перше, повинна бути надана точна інформація про переваги і шкоду будь-якої процедури проведення скринінгу всім особам, запрошеним брати участь в тій чи іншій програмі.

По-друге, слід враховувати економічну складову при розгляді питання про доцільність проведення скринінгу.

Також необхідно враховувати етичні аспекти, такі як співвідношення «шкода-користь», які повинні мати значення при запуску програми проведення скринінгу. У будь-якому випадку для деяких осіб, які пройшли скринінг, він буде мати недо-

ліки. Всі перевірки з використанням скринінгу носять попередній характер і будуть включати в себе подальші дослідження з тим, щоб підтвердити, що в осіб з позитивними результатом дійсно спостерігається патологія і їм потрібне лікування (істинно позитивні результати), і виключити осіб з хибнопозитивними результатами. Особи з негативними результатами, як правило, не будуть тестуватися далі, незважаючи на те, що у деяких з них можуть бути виявлені помилково негативні результати.

Ще одним із ключових питань при плануванні скринінгу є наявність сучасних методів лікування досліджуваної патології. Для будь-якої патології, виявленої в рамках загальнонаціональної програми проведення скринінгу або в службі первинної медико-санітарної допомоги, повинні існувати методи лікування, і саме по собі дослідження не повинно завдавати шкоди.

У світовій практиці скринінгові програми реалізуються в основному на рівні лікарів первинної ланки (лікарів загальної практики). На даний час в світі та в Україні зокрема, широко застосовуються програми скринінгу захворювань серцево-судинної (гіпертонічна хвороба) легеневої систем, онкологічних захворювань (рак молочної залози, шийки матки, товстого кишківника, простати та ін.), антенатальний та неонатальний скринінг та ін. Що стосується хвороб ендокринної системи, то найбільш розробленими є програми скринінгу на цукровий діабет, ожиріння, захворювання щитоподібної залози [18–20]. Діагностика на первинному етапі медичної допомоги інших, менш поширених ендокринних захворювань, серед яких гормонально активні пухлини гіпофіза, надниркових, паращитовидних залоз та ін., на жаль, незадовільна. Між тим, саме рання діагностика та призначення відповідного патогенетичного лікування на етапі відсутності системних та метаболічних ускладнень, є запорукою підвищення відсотка виживаних хворих і, в цілому, збільшення тривалості та якості їх життя. Одним з таких захворювань є акромегалія, причиною якої більш ніж в 98 % є пухлина гіпофіза з ізольованою (соматотропінома) або змішаною

(соматомаммотропінома) гіперсекрецією гормону росту (ГР).

Гормонально-активні пухлини гіпофіза сомато- і соматомаммотропіноми, клінічними проявами яких є синдром акромегалії, зустрічаються відносно рідко — 40–90 хворих на 1 мільйон населення [21]. Слід зазначити, що поширеність акромегалії в різних країнах світу схильна до значних коливань, що визначається рівнем економічного розвитку країни, якістю диспансерного спостереження і досконалістю діагностичного пошуку. В середньому, дебют захворювання припадає на 4–5-ю декади життя, коли, з одного боку, в клітинах накопичується патогенний пул спонтанних і наведених мутацій, тоді як з іншого, — в організмі починають переважати інволюційні ендокринні зміни, що призводять до розвитку поліорганичних дистрофічних і неопластичних процесів. Захворюваність (*de novo*) на ці ендокринопатії становить 1,9–4,0 на 1 млн. [22]. Сомато- і соматомаммотропіноми зустрічаються однаково часто у осіб чоловічої і жіночої статі (чол/жін 1:1) [21]. Слід зазначити, що істинну захворюваність на аденоми гіпофіза в популяції встановити досить важко внаслідок пізньої діагностики патології. Зазвичай, проміжок часу між манифестацією захворювання і верифікацією діагнозу (донозологічний період) становить 7–10 і більше років [23, 24]. Разом з тим, слід відзначити, що реєстрація пацієнтів за зверненнями не відповідає реальній епідеміологічній ситуації в регіоні, що зумовлено, на наш погляд, декількома причинами. По-перше, у зв'язку з відсутністю диспансерного контролю, лише мала частина пацієнтів звертається до лікувальних закладів, по-друге, інформованість лікарів інших спеціальностей щодо клінічних симптомів акромегалії не завжди знаходиться на високому рівні і, по-третє, не скрізь присутні (або використовуються) високочутливі методи діагностики захворювання. Тому найбільш надійним способом оцінки поширеності захворювання, включаючи ранні стадії його розвитку, є опортуністичний скринінг в групах найбільшого ризику [25]. Так, наприклад, в Бразилії при проведенні скринінгу серед

хворих на цукровий діабет показник поширеності акромегалії підвищився до 480 хворих на 1 млн жителів [26].

Незважаючи на те, що провідні зовнішні клінічні прояви акромегалії (укрупнення рис обличчя з виступом вперед нижньої щелепи і порушенням прикусу, потовщення пальців, збільшення розмірів кистей, стоп, окружності голови, гіпергідроз) припускають однозначний діагноз, однак, тим не менш, спеціалізована медична допомога носить явно запізнілий характер. Недолік клінічних знань про предмет і відсутність системи кваліфікованої діагностики відбивається в істотно збільшеному латентному періоді (time lag). В роботі Т. J. Reid з співавтор., відзначається, що за останні 25 років оперативність виявлення і клінічний перебіг захворювання не зазнали істотних змін з [27]. У більшості пацієнтів діагноз ставиться на пізній стадії захворювання зі свідомо обмеженим терапевтичним маневром і негативним прогнозом [27]. Запізніла діагностика вже спочатку погіршує стан здоров'я пацієнтів, оскільки, до моменту свого виявлення, захворювання, як правило, вже пройшло в своєму патологічному розвитку «точку неповернення», різко обмежуючи можливості його подальшого лікування. Тому при виявленні захворювання лікарям доводиться боротися не тільки з його причиною, але і з множинними системними і обмінними порушеннями, число яких неминуче підвищується в міру збільшення латентного періоду [24].

Соціальна значущість акромегалії як патології обумовлена її асоціацією з прогресуючою інвалідизацією і скороченням тривалості життя [28]. В зв'язку з цим не викладає подиву той факт, що пошук нових оптимальних стратегій діагностики і лікування сомато- і соматомаммотропіном спрямовано на зниження підвищеного ризику смертності, оскільки неадекватний контроль захворювання підвищує ризик смертності хворих на акромегалію в 2–3 рази [28].

На жаль, на сьогодні в Україні немає статистичних даних відносно реальної поширеності та захворюваності на акромегалію, не розроблені чіткі механізми отримання такої інформації. Багато в чому це пов'язано з відсутністю якісної науково-популярної інформації про захворювання, доступної як для широкого кола фахівців, так і для населення, що значно утруднює діагностику захворювання і призводить до того, що хвороба діагностується надто пізно, вже на стадії виникнення специфічних ускладнень. Тому є очевидним необхідність проведення заходів щодо цілеспрямованого виявлення цих хворих. Зазначене дозволить не тільки отримати об'єктивні дані щодо розповсюдженості акромегалії в Україні, а й починати своєчасне лікування за умов виявлення цієї патології на доклінічному етапі у кожному конкретному випадку.

Мета дослідження: розробити опитувальники для скринінгу акромегалії на підставі вивчення думки спеціалістів з визначенням інформативності діагностичних ознак за бальною системою. Провести первинну валідацію для подальшого впровадження в систему первинної медичної допомоги населенню.

Мета дослідження: розробити опитувальники для скринінгу акромегалії на підставі вивчення думки спеціалістів з визначенням інформативності діагностичних ознак за бальною системою. Провести первинну валідацію для подальшого впровадження в систему первинної медичної допомоги населенню.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У відділення вікової ендокринології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» на підставі власного багаторічного досвіду діагностики та лікування хворих на акромегалію, було розроблено анкету — опитувальник, який включав 30 питань, направлених на діагностування захворювання, для оцінки фахівцями лікарями — ендокринологами [29–31]. Було запропоновано оцінити ступінь важливості кожного питання щодо постановки первинного діагно-

зу «Акромегалія» по десяти бальної шкалі, де 1 означає «мінімально важливо», а 10 — «максимально важливо». Оцінку рівня значущості кожного окремого питання для вірогідної постановки первинного діагнозу «акромегалія» проведено методом варіаційної статистики за програмним комплексом «Statgraphics Plus for Windows 7.0» (Manugistic Inc. USA).

Аналіз варіаційних рядів на відповідність закону Гауса визначив відхилення даних від нормального розподілу. Були ви-

значені як параметричні ($M \pm SE$; SD ; 95 % CI), так і непараметричні (Me ; Mo ; $L.q.$ – $U.q.$) статистичні показники, де M — середнє арифметичне, SE — стандартна похибка, SD — стандартне відхилення, 95 %

CI — 95 % довірчий інтервал, Me — медіана, Mo — мода, $L. q.$ — нижній кuartиль, $U. q.$ — верхній кuartиль. Отримані результати представлено в таблицях.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ефективність будь-якого скринінгу залежить від правильно спланованої методики. Перший етап — це вивчення професійної думки фахівців і на підставі цього — розробка фінальної анкети для проведення саме скринінгу. Як було вже вказано вище, хворим на акромегалію притаманні характерні фенотипічні ознаки та ураження з боку серцево-судинної, легеневої систем, опорно-рухового апарату та неврологічні розлади, які є наслідком гіперсекреції гормону росту та ростом пухлини. Тому питання для верифікації діагнозу були розділені на два блока. Перший (I) — виявлення фенотипічних особливостей; другий

(II) — пов'язаний з розвитком метаболічних та системних ускладнень. Експертну оцінку було проведено 96 фахівцями. Аналіз отриманих результатів представлено в таблицях 5 та 6.

З обраних статистичних показників найбільш ефективними і надійними для оцінки рівня діагностичної інформативності питань, з нашої точки зору, є Me і Mo . З їх допомогою в подальшому можна здійснювати їх ранжування та оптимізувати перелік використовуваних в анкеті питань.

Для постановки діагнозу акромегалія найбільш високої інформативності мають питання, які характеризують особливо

Таблиця 5

Статистичні показники бальної оцінки фенотипічних ознак акромегалії за даними анкети експертів

N	Питання експерту	$M \pm SE$	Me	Mo	SD	95 % CI	Lq – Uq
I	Фенотипічні ознаки						
	<i>Пацієнт говорить про зміни, які з ним виникли за останні 5 років:</i>						
1	Помітна для самого пацієнта та/або оточуючих зміна його (її) зовнішності	8,62 ± 0,23	10,0	10,0	2,19	8,16–9,08	8–10
2	Потовщення пальців (збільшився розмір кілець, потрібні рукавички більшого розміру)	8,69 ± 0,21	10,0	10,0	2,21	8,22–9,16	8–10
3	Збільшення розміру взуття	8,67 ± 0,24	10,0	10,0	2,33	8,17–9,16	9–10
4	Збільшення носа	8,64 ± 0,23	10,0	10,0	2,22	8,17–9,11	8–10
5	Збільшення губ	8,61 ± 0,22	10,0	10,0	2,09	8,17–9,05	8–10
6	Збільшення надбрівних дуг и виличної кістки	8,5 ± 0,25	10,0	10,0	2,38	7,99–9,01	8–10
7	Збільшення розмірів щелеп з порушенням прикусу и розширення міжзубних проміжків	8,59 ± 0,25	10,0	10,0	2,37	8,08–9,09	8–10
8	Збільшення окружності голови (попередні головні убори пацієнту стали малі)	7,70 ± 0,30	9,0	10,0	2,84	7,10–8,30	6–10
9	Прибавка маси тіла (більше 5 кг)	6,44 ± 0,30	7,0	8,0	2,83	5,84–7,04	5–8

**Статистичні показники бальної оцінки
метаболических та/або гормональних ознак
акромегалії за даними анкеті експертів**

N	Питання експерту	M ± SE	Me	Mo	SD	95 % CI	Lq – Uq
II	Метаболическі та/або гормональні ускладнення						
	<i>Пацієнта турбують наступні симптоми:</i>						
10	Головний біль	6,82 ± 0,33	8,0	10,0	3,1	6,17–7,48	5–9,5
11	Надлишкова пітливість	5,88 ± 0,29	6,5	7,0	2,76	5,29–6,47	4–8
12	Болі, скутість і зниження рухливості в суглобах	6,72 ± 0,30	7,5	7,0	2,86	6,12–7,33	5–9
13	Підвищення артеріального тиску	7,07 ± 0,29	8,0	9,0	2,74	6,49–7,66	6–9
14	Підвищення цукру крові	6,75 ± 0,33	8,0	8,0	3,13	6,08–7,41	5–9
15	Задишка і зниження працездатності	6,57 ± 0,28	7,0	8,0	2,71	6,00–7,15	5–9
16	Онiміння кінчиків пальців на руках і/або ногах	5,98 ± 0,32	7,0	8,0	3,01	5,34–6,62	3,5–8
17	Погіршення зору (звуження полів зору)	7,71 ± 0,30	8,5	10,0	2,83	7,11–8,31	7–10
18	Хропіння або напади нестачі повітря під час сну	6,46 ± 0,29	7,0	7,0	2,8	5,87–7,05	5–9
19	Надмірний ріст волосся на тілі, поява папілом, родимих плям, невисів, кондилом, фібром, нейрофібром, ліпом, гемангіом	6,06 ± 0,32	7,0	7,0	3,02	5,42–6,71	4,5–8,5
20	Наявність шкірних складок на обличчі і волосистої частини голови	6,12 ± 0,33	7,0	10,0	3,13	5,46–6,78	5–9
21	Збільшення розмірів язика і утруднення мови, огрубіння голосу	8,05 ± 0,30	9,0	10,0	2,85	7,45–8,66	7,5–10
	<i>Пацієнт говорить, що у нього були раніше і/або є зараз:</i>						
22	Захворювання щитовидної залози (дифузний, вузловий або змішаний зоб)	6,01 ± 0,30	7,0	8,0	2,82	5,41–6,60	4–8
23	Гінекологічні захворювання (міома матки, поліпи ендометрію, порушення менструального циклу) / гіперплазія або аденома простати	6,36 ± 0,30	7,0	8,0	2,83	5,76–6,96	5–8
24	Викривлення хребта і/або нижніх кінцівок	5,63 ± 0,31	6,5	8,0	2,97	5,00–6,26	3,5–8
25	Виділення з молочних залоз (лакторея)	6,88 ± 0,32	8,0	10,0	3,04	6,24–7,53	5–9,5
26	Пухлинні захворювання різних органів	6,56 ± 0,32	7,0	10,0	3,04	5,92–7,21	5–9

N	Питання експерту	M ± SE	Me	Mo	SD	95 % CI	Lq – Uq
27	Мочекам'яна хвороба	6,51 ± 0,30	6,0	5,0	2,85	4,9–6,11	4–8
	<i>У пацієнта є наступні проблеми:</i>						
28	Зниження лібідо	7,20 ± 0,31	8,0	10,0	2,93	6,58–7,82	6–10
29	Безпліддя	7,01 ± 0,30	8,0	10,0	2,83	6,41–7,61	5–9
30	Поліп(и) кишечника	6,17 ± 0,33	7,0	8,0	3,09	5,51–6,82	4–9

сті фенотипічних ознак хворих (табл. 5). Про це свідчить високий середній бал (8,5–8,7) та Me [9,0–10,0], а також надання вищого балу питанням за номером з 1 по 8 більшістю експертів [Mo = 10,0].

Відносно ролі метаболічних і гормональних ускладнень (табл. 6) думки фахівців були не настільки однотайні.

Середні показники бальних оцінок були нижче відповідних показників Me варіаційного ряду, яка в ряді випадків відрізнялася від Mo, яка характеризує думку більшості експертів.

Підсумковий аналіз відповідей експертів — фахівців-ендокринологів показав, що найбільш значущими питаннями для раннього виявлення захворювання є ті, що характеризують зміни зовнішності, наявність неврологічних розладів (головний біль), лакторей та онкопатології (питання № 10, 17, 20, 21, 26, а також 28 та 29). За думкою експертів, вказані показники мають 10,0 балів, тобто максимально важливі для первинного відбору осіб для подальшого детального обстеження, що підвищить ефективність їх лікування.

ВИСНОВКИ

1. Скринінг в групах ризику є доцільним для цілеспрямованого виявлення хворих на акромегалію, що дозволить на доклінічному етапі отримати об'єктивні дані щодо розповсюдженості акромегалії в Україні, а й починати своєчасне лікування за умов виявлення цієї патології на доклінічному етапі у кожному конкретному випадку.
2. Оцінка експертів є першим етапом валідації анкети скринінгу акромегалії для подальшого впровадження в систему первинної медичної допомоги населенню. Аналіз думки експертів показав, що найбільш значущими питаннями для раннього виявлення захворювання є ті, що характеризують зміни зовнішності, наявність неврологічних розладів, лакторей та онкопатології.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Blum DI. *Mirovoe Zdravoohranenie* 2014; 12: 6-11.
2. Global'nyj plan bor'by s diabetom 2011–2021, *Brjussel'*, 2010: 7 p.
3. Bonita R, de Kujerten M, Duajer T, et al. Monitoring faktorov riska neinfekcionnyh zbolevanij. Princip pojetapnoj realizacii, predlozhennyj VOZ. *Kratkij obzor, Zheneva*, 2001.
4. Kontis V, Mathers CD, Rehm J. *The Lancet* 2014; 384: 427-437. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60616-4.
5. Di Cesare M, Bennett JE, Best N. *Int J Epidemiol* 2013; 42: 838-848. doi: 10.1093/ije/dyt063.
6. Ezzati M, Riboli E. *N Engl J Med: Res & Rev* 2013; 369: 954-964. doi: 10.1056/NEJMra1203528.
7. Ezzati M, Riboli E. *Science* 2012; 337: 1482-1487.
8. Thorner RM, Remein QR. Principles and Procedures in the Evaluation of Screening for Disease, *Washington*, 1961.
9. Wilson JMG, Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease, *Geneva*, 1968.
10. McKeown T. Screening in Medical Care: Reviewing the Evidence, *Oxford*, 1968.
11. UK National Screening Committee, *available at: www.nsc.nhs.uk*.
12. Chronic Illness in the US. Vol. I. Prevention of Chronic Illness, *Cambridge*, 1957.
13. First Report of the UK National Screening Committee. Health Departments of the United Kingdom, 1998.

14. Second Report of the National Screening Committee. Health Departments of the United Kingdom, October 2000.
15. Cochrane AL, Holland WW. *Br Med Bull* 1971; 27 (1): 3-8.
16. Chamberlain Jocelyn M. *J Epidemiol Commun Health* 1984; 38: 270-277.
17. Wykes WN. Personal communication 2004.
18. Lucenko LA. Skrining jendokrinnoj patologii v praktike semejnego vracha, available at: http://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2015/ZU_3_2015/ZU_3_2015_st42.pdf.
19. П'ї'на IM, Kravchun NO, Goncharova OA, et al. *Probl Endokryn Patologii'* 2013; 2: 62-66.
20. П'ї'на IM, Kravchun NO, Goncharova OA, et al. *Probl Endokryn Patologii'* 2013;1: 40-44.
21. Ben-Shlomo A, Melmed S. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37 (1): 101-122. doi: 10.1016/j.ecl.2007.10.002.
22. Holdaway IM. *Horm Res* 2007; 68 (5): 66-172. doi: 10.1159/000110617.
23. Pronin V, Agadzhanjan S, Gitel' E, et al. *Problemy Jendokrinologii* 2006; 52 (3): 33-40.
24. Petrossians P, Daly AF, Natchev E, et al. *Endocr Relat Cancer* 2017; 24 (10): 505-518. doi: 10.1530/ERC-17-0253.
25. Rosario PW, Calsolari MR. *Pituitary* 2012; 15 (2): 179-183 doi: 10.1007/s11102-011-0302-7.
26. Rosario PW. *Pituitary* 2011; 14 (3): 217-221. doi: 10.1007/s11102-010-0281-0.
27. Reid TJ, Post KD, Bruce JN. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72 (2): 203-208. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03626.x.
28. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson R, et al. *Clin Endocrinol* 1994; 41: 95-102.
29. Mykytjuk MR, Hyzhnjak OO. *Endokrynologija* 2010; 15 (1): 107-114.
30. Karachencev Ju, Hizhnjak O, Mikitjuk M, Kucyn V. Akromegalija i gigantizm: monografija, Kiev, 2010: 128 p.
31. Mikitjuk M, RHizhnjak OO, Karachencev JuI. *Prakt Medicina* 2013; 7 (76): 126-130.

**СКРИНИНГ ГОРМОНАЛЬНО-АКТИВНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА
(обзор литературы и собственные данные)**

**Хижняк О. О.^{1,2}, Микитюк М. Р.², Барабаш Н. Е.¹,
Николаев Р. С.¹, Манская Е. Г.¹**

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

² *Харьковская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины,
г. Харьков, Украина
oksana210562@gmail.com*

В статье обосновывается необходимость проведения скрининга взрослого населения разных возрастных групп для раннего (доклинического) выявления такой редко встречающейся патологии, как акромегалия. Обследование и лечение больных с акромегалией является экономически затратным как для самих пациентов, так и для государства в целом, в связи с чем предлагается проведение скрининга этой патологии лиц из группы риска с помощью опросника, разработанного в отделении возрастной эндокринологии ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины» на основе собственного многолетнего опыта диагностики и лечения больных с акромегалией. Опросник разделен на два блока, которые включают фенотипические особенности и признаки, связанные с развитием метаболических и системных осложнений.

Ключевые слова: акромегалия, скрининг, опросник, ранняя диагностика.

**СКРИНІНГ ГОРМОНАЛЬНО-АКТИВНИХ АДЕНОМ ГІПОФІЗА
(огляд літератури та власні дослідження)**

**Хижняк О. О.^{1,2}, Микитюк М. Р.², Барабаш Н. Є.¹,
Ніколаєв Р. С.¹, Манська К. Г.¹**

¹ *ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна*

² *Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України,
м. Харків, Україна
oksana210562@gmail.com*

У статті обґрунтовується необхідність проведення скринінгу дорослого населення різних вікових груп для раннього (доклінічного) виявлення такої рідко патології, як акромегалія. Обстеження і лікування хворих на акромегалію є економічно витратним як для самих пацієнтів, так і для держави в цілому, у зв'язку з чим пропонується проведення скринінгу на дану патологію осіб з груп ризику за допомогою опитувальника, розробленого у відділенні вікової ендокринології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» на основі власного багаторічного досвіду діагностики та лікування хворих на акромегалію. Опитувальник розділений на два блоки, що включають фенотипічні особливості і ознаки, пов'язані з розвитком метаболічних і системних ускладнень.

Ключові слова: акромегалія, скринінг, опитувальник, рання діагностика.

**SCREENING OF HORMONE-PRODUCING PITUITARY ADENOMAS
(Review of literature and own data)**

**Khizhnyak O.O.^{1,2}, Mikityuk M.R.², Barabash N.E.¹,
Nikolaev R.S.¹, Manskaya E.H.¹**

¹ *«V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Sciences of Ukraine»,*

² *Kharkov Medical Academy of Post-graduated Education
oksana210562@gmail.com*

The article substantiates the need to screen adults of different age groups for early (preclinical) detection of such a rare pathology as acromegaly. Survey and treatment of patients with acromegaly is economically costly for both patients and the state as a whole, and therefore it is proposed screening of this pathology in the risk group using a questionnaire developed at the Department of age-related endocrinology of the «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Sciences of Ukraine» on the basis of own experience in diagnosis and treatment of patients with acromegaly. The questionnaire is divided into two blocks, which include phenotypic features and signs associated with the development of metabolic and systemic complications.

Key words: acromegaly, screening, questionnaire, early diagnosis.