



## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ АКРОМЕГАЛИИ ПО ДАННЫМ ЕДИНОГО РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА ОПУХОЛЕЙ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ

© Ж.Е. Белая<sup>1\*</sup>, О.О. Голоунина<sup>2</sup>, Л.Я. Рожинская<sup>1</sup>, Г.А. Мельниченко<sup>1</sup>, М.А. Исаков<sup>1,3</sup>, А.С. Луценко<sup>1\*</sup>, Т.М. Алексева<sup>4</sup>, Т.С. Зенкова<sup>1</sup>, Е.Г. Пржиялковская<sup>1</sup>, Г.М. Панюшкина<sup>5</sup>, О.Б. Илюхина<sup>6</sup>, Е.И. Иванова<sup>7</sup>, Е.А. Кришталь<sup>8</sup>, А.А. Вачугова<sup>8</sup>, Е.А. Пигарова<sup>1</sup>, Л.К. Дзеранова<sup>1</sup>, Е.И. Марова<sup>1</sup>, С.Д. Арапова<sup>1</sup>, Е.О. Мамедова<sup>1</sup>, Т.А. Гребенникова<sup>1</sup>, М.Б. Анциферов<sup>4</sup>, А.В. Древаль<sup>9</sup>, И.И. Дедов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

<sup>2</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>3</sup>«Астон Консалтинг», Москва, Россия

<sup>4</sup>Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

<sup>5</sup>Воронежская областная клиническая больница №1, Воронеж, Россия

<sup>6</sup>Оренбургская областная клиническая больница №2, Оренбург, Россия

<sup>7</sup>Республиканская больница им. В.А. Баранова, Петрозаводск, Россия

<sup>8</sup>Волгоградская областная клиническая больница №1, Волгоград, Россия

<sup>9</sup>Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** Данные регистров являются основным источником информации о пациентах с акромегалией для оценки качества предоставляемой медицинской помощи, эффективности проводимого лечения, определения соответствия реальной клинической практики существующим стандартам и протоколам ведения больных.

**ЦЕЛЬ.** Проанализировать эпидемиологические, демографические и клинические характеристики пациентов с акромегалией в Российской Федерации, эффективность различных методов лечения в реальной клинической практике.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Объектом исследования стала база данных единого Российского регистра пациентов с опухолями гипоталамо-гипофизарной области (ОГГО) с прицельным анализом больных акромегалией. Представлен анализ 41 14 пациентов с акромегалией, включенных в регистр по состоянию на февраль 2019 г.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** По данным на февраль 2019 г., полную клинико-лабораторную ремиссию заболевания (нормализация инсулиноподобного фактора роста-1 (ИРФ-1)) имели 32% пациентов, число пациентов без биохимического контроля заболевания – 68%, из них у 22,5% отмечено значительное клиническое улучшение, снижение концентрации ИРФ-1 и соматотропного гормона (СТГ) по сравнению с исходными значениями, но без нормализации содержания ИРФ-1. Средний возраст пациентов в дебюте заболевания – 42,7 года, при постановке диагноза – 45,8 года. Соотношение мужчин и женщин – 1:2,6. Среди осложнений у всех больных с акромегалией гипопитуитаризм наблюдался в 14,7% случаев (наиболее часто регистрировались гипотиреоз (66%) и гипогонадизм (52%)); из других осложнений и сопутствующих заболеваний – сахарный диабет (15,7%) и акромегалическая артропатия (15%). Доля получивших нейрохирургическое лечение за период 2012–2019 гг. увеличилась с 35,7% до 49,6%, а перенесших лучевую терапию – сократилась с 17,7% в 2012 г. до 0,8% в 2019 г. Нейрохирургическое лечение в качестве первой линии было эффективно в 40,47% для достижения ремиссии, а медикаментозная терапия в 28,95% ( $p < 0,01$ ). Количество пациентов, получивших медикаментозное лечение (непрерывно более 3 месяцев) на момент исследования, составило 1209 человек. Нормализация концентрации ИРФ-1 при применении пролонгированных аналогов соматостатина достигалась при лечении пролонгированным ланреотидом в 51%, пролонгированным октреотидом – в 24% случаев ( $p < 0,0001$ ).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Сохраняются субоптимальные цифры достижения ремиссии акромегалии, несмотря на расширение хирургической активности, что соответствует мировым тенденциям. Согласно полученным в ходе исследования данным, клиническая эффективность пролонгированного октреотида уступает ланреотиду в достижении контроля заболевания.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** акромегалия; СТГ; ИРФ-1; регистр ОГГО; эпидемиология; аналоги соматостатина.



## EPIDEMIOLOGY, CLINICAL MANIFESTATIONS AND EFFICIENCY OF DIFFERENT METHODS OF TREATMENT OF ACROMEGALY ACCORDING TO THE UNITED RUSSIAN REGISTRY OF PATIENTS WITH PITUITARY TUMORS

© Zhanna E. Belaya<sup>1\*</sup>, Olga O. Golounina<sup>2</sup>, Liudmila Ya. Rozhinskaya<sup>1</sup>, Galina A. Melnichenko<sup>1</sup>, Michail A. Isakov<sup>1,3</sup>, Alexander S. Lutsenko<sup>1\*</sup>, Tatiana M. Alekseeva<sup>4</sup>, Tatiana S. Zenkova<sup>1</sup>, Elena G. Przhivalkovskaya<sup>1</sup>, Galina M. Panyushkina<sup>5</sup>, Olga B. Iliukhina<sup>6</sup>, Elena I. Ivanova<sup>7</sup>, Ekaterina A. Krishtal<sup>8</sup>, Alla A. Vachugova<sup>8</sup>, Ekaterina A. Pigarova<sup>1</sup>, Larisa K. Dzeranova<sup>1</sup>, Svetlana D. Arapova<sup>1</sup>, Elizaveta O. Mamedova<sup>1</sup>, Tatiana A. Grebennikova<sup>1</sup>, Mikhail B. Antsiferov<sup>4</sup>, Alexander V. Dreval<sup>9</sup>, Ivan I. Dedov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>3</sup>Aston Consulting, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Endocrinological dispensary of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

<sup>5</sup>Voronezh Regional Clinical Hospital #1, Voronezh, Russia

<sup>6</sup>Orenburg Regional Clinical Hospital #2, Orenburg, Russia

<sup>7</sup>Republic hospital named after V.A. Baranov, Petrozavodsk, Russia

<sup>8</sup>Volgograd Regional Clinical Hospital #1, Volgograd, Russia

<sup>9</sup>Moscow Area Moscovs regional research clinical institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** The registry is the main source of information about patients with acromegaly for assessing the quality of medical care, effectiveness of treatment, determining the compliance of real clinical practice with existing standards and patient management protocols.

**AIMS:** To evaluate epidemiological, demographic and clinical characteristics of acromegaly in Russian Federation and effectiveness of treatment modalities.

**MATERIALS AND METHODS:** The object of the study was the database of the united Russian registry of patients with pituitary tumors with specific analysis of patients with acromegaly only. We analyzed the data of 4114 patients with acromegaly stored on the online system in February 2019.

**RESULTS:** Based on the data 32% of patients had complete clinical and laboratory remission of acromegaly; the percentage of patients with no remission was 68%, among them 22.5% had significant improvements in clinical symptoms and a decrease in growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) without IGF-1 normalization. The average age of patients at the onset of the disease was 42.7 years and at diagnosis – 45.8 years. The ratio of men to women was 1:2.6. In patients with acromegaly hypopituitarism was registered in 14.7% of cases and among them hypothyroidism (66%) and hypogonadism (52%) were registered more often. Among other complications the leading were diabetes mellitus (15.7%) and acromegalic arthropathy (15%). The proportion of patients receiving neurosurgical treatment increased from 35.7% to 49.6% in 2012–2019; the portion of patients undergoing radiation therapy decreased significantly from 17.7% in 2012 to 0.8% in 2019. Remission was achieved in 40.47% after neurosurgery and 28.95% after medical treatment as a first line therapy  $p < 0.01$ . The number of patients receiving medical treatment at the time of the study was 1209. Among them 51% of patients treated with long-acting lanreotide and 24% receiving long-acting octreotide achieved remission ( $p < 0.0001$ )

**CONCLUSIONS:** The remission rate of acromegaly remains suboptimal despite increased surgical activity, which corresponds to global trends. Long-acting lanreotide was significantly superior versus long-acting octreotide in the rate of acromegaly remission, which does not correspond with clinical trials.

**KEYWORDS:** acromegaly; IGF1; registries; epidemiology; treatment; somatostatin analogs; lanreotide.

### ОБОСНОВАНИЕ

Акромегалия – тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией соматотропного гормона (СТГ) у лиц с завершённым физиологическим ростом. Распространённость акромегалии в мире составляет от 2,8 до 13,7 случаев на 100 000 населения, заболеваемость – 0,2–1,1 новых случаев на 100 000 населения в год [1]. В связи с развитием многообразных осложнений заболевание сопровождается прогрессирующей инвалидизацией, сокращением продолжительности жизни, повышенным риском смертности по отношению к общей популяции.

За последние десятилетия во многих странах мира созданы национальные регистры больных различными социально значимыми заболеваниями, в том числе акромегалией. С 2005 г. клиничко-эпидемиологический мониторинг данного заболевания в Российской Федерации (РФ) осуществляется посредством единого Российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области, в котором отдельно анализируются данные пациентов с акромегалией (далее – регистр). Регистр позволяет выявлять клинические особенности заболевания, осуществлять динамическое наблюдение за больными, оценивать эффективность различных терапевтических подходов к ведению пациентов с акромегалией в долгосрочном периоде.

## ЦЕЛЬ

Цель данного исследования – оценить эпидемиологические, демографические и клинические характеристики больных акромегалией в РФ, эффективность различных методов лечения по данным регистра.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено многоцентровое выборочное наблюдательное неконтролируемое одномоментное исследование.

### Критерии соответствия

Объектом исследования являлась база данных единого Российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области с регистром больных акромегалией, созданная в январе 2005 г. В исследование вошли 4114 пациентов с диагнозом акромегалия, включенных в регистр. Каждый пациент зарегистрирован в специальной электронной базе по следующим параметрам: демографические данные, симптомы заболевания, развернутый диагноз, размер и характер распространения опухоли гипофиза, гормональные показатели, зрительные и неврологические расстройства, примененные методы лечения (нейрохирургический, медикаментозный, лучевой, их различные сочетания), осложнения. Данные были введены специалистами здравоохранения, ответственными за ведение регистра, на основании информации, предоставленной лечащим врачом.

### Условия проведения

В представленное исследование вошли данные из 45 регионов Российской Федерации, из которых 21 регион активен на февраль 2019 г.: Воронежская область, Ханты-Мансийский АО-Югра, Москва, Оренбургская область, Республика Карелия, Волгоградская область, Саратовская область, Кировская область, Челябинская область, Тюменская область, Забайкальский край, Иркутская область, Кемеровская область, Красноярский край, Волгоградская область, Приморский край, Чувашская Республика, Республика Хакасия, Республика Бурятия, Свердловская область, Самарская область. На базе ФГБУ НМИЦ эндокринологии в регистр вводятся все пациенты, обратившиеся из любых регионов РФ.

### Продолжительность исследования

Исследование выполнено в 2019 г., проанализированы данные с 2005 г. по февраль 2019 г.. На момент подачи рукописи работа регистра продолжается.

### Основной исход исследования

Основными конечными точками исследования были частота достижения ремиссии, заболеваемость, распространенность и смертность от акромегалии, возраст начала заболевания, развитие ремиссии в зависимости от применяемых методов лечения.

### Методы регистрации исходов

- Распространенность – показатель, оценивающий количество всех случаев заболевания в популяции.
- Заболеваемость – показатель, оценивающий количество новых случаев заболевания, впервые зарегистрированных в текущем календарном году.

- Смертность – показатель, оценивающий количество летальных исходов у лиц с данным заболеванием.

Диагностика акромегалии и оценка активности заболевания после хирургического вмешательства, лучевой терапии (ЛТ) или на фоне медикаментозного лечения основывалась на лабораторных исследованиях. Основным гормональным показателем активности акромегалии являлась повышенная базальная концентрация инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в сыворотке крови. В качестве дополнительного маркера активности заболевания определяли концентрацию соматотропного гормона (СТГ) с применением перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ): измеряли концентрацию СТГ в крови каждые 30 мин в течение 2 ч после приема внутрь 82,5 г раствора моногидрата глюкозы (эквивалентно 75 г чистой безводной глюкозы) в 200 мл воды. Проба расценивалась как положительная при снижении концентрации СТГ до уровня  $<1$  нг/мл (2,7 мЕд/л) и как отрицательная – при отсутствии снижения концентрации СТГ в ходе пробы до уровня  $<1$  нг/мл.

Критериями ремиссии заболевания являлись: концентрация ИФР-1, соответствующая возрастной норме, минимальная концентрация СТГ на фоне ПГТТ  $<1$  нг/мл и базальная концентрация СТГ  $<2,5$  нг/мл. Концентрацию СТГ в ходе ПГТТ определяли у всех пациентов на фоне хирургического лечения. У пациентов, получающих терапию аналогами соматостатина, ремиссию оценивали только по концентрации ИФР-1.

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга и области турецкого седла проводили для визуализации опухоли гипофиза, определения ее размеров, характера распространения и степени вовлечения латеро- и супраселлярных структур. При наличии противопоказаний к МРТ применяли компьютерную томографию (КТ) головного мозга.

Расчет показателей распространенности, заболеваемости и смертности на 100 000 населения проводили с учетом сведений о численности населения в регионах Российской Федерации по данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат) [2].

Исходы регистрировались на основании выгрузки из регистра по данным на 1 февраля 2019 года.

### Этическая экспертиза

Многоцентровое ведение регистра было одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ эндокринологии, Протокол №2 от 21.02.2013. В исследование включены данные только тех пациентов, которые добровольно подписали форму информированного согласия на использование в научных целях хранимой в регистре личной медицинской информации.

### Статистическая обработка данных

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ проводили с IBM SPSS Statistics ver. 22.0 (IBM corp., USA). Для количественных данных указывали среднее значение, минимум и максимум. Среднее значение использовали для сравнения с международными данными. Для сравнения качественных показателей использовали критерий Хи-квадрат Пирсона. Результаты статистического анализа считались достоверными при  $p < 0,05$ .

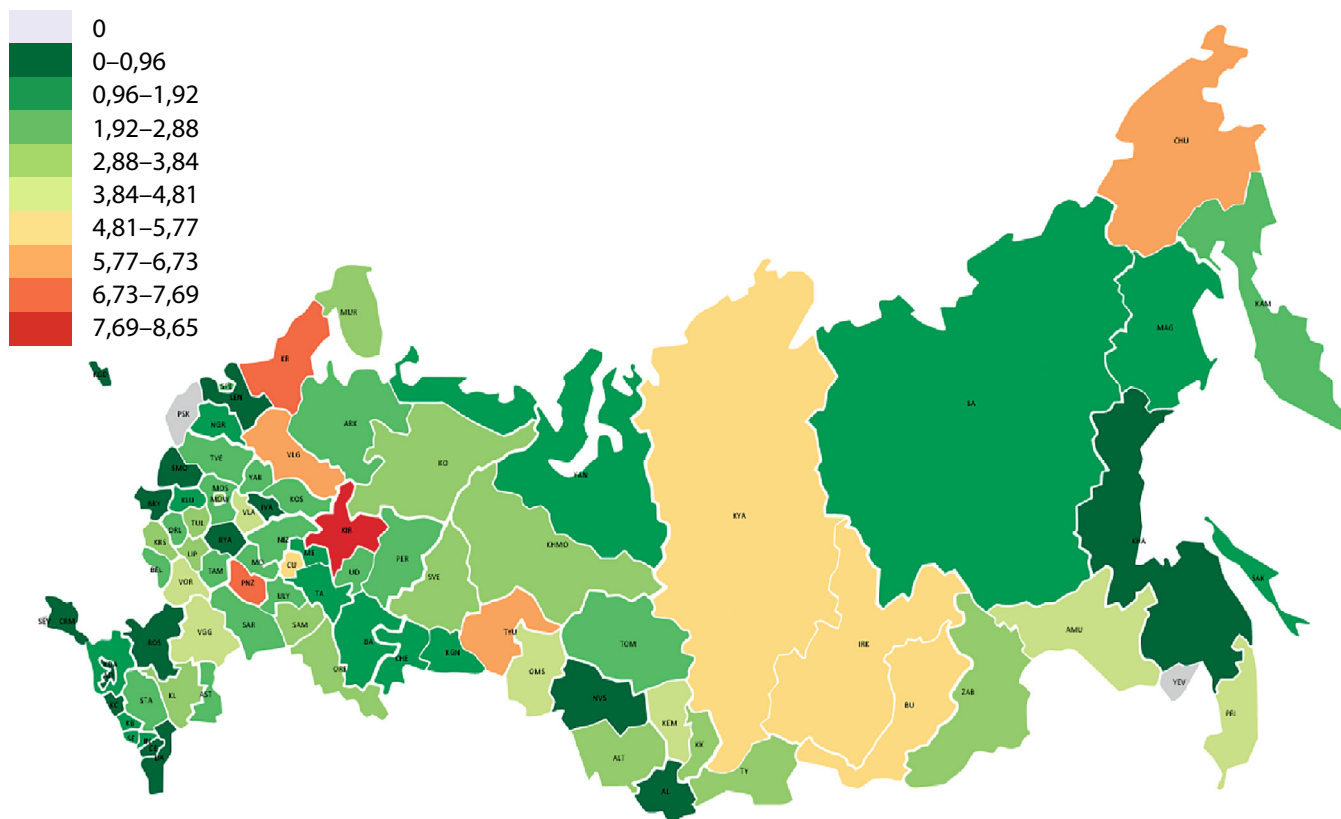


Рис. 1. Распространенность акромегалии в Российской Федерации на 100 000 населения по данным регистра на 01.02.2019 г.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Распространенность акромегалии в РФ

Регистрируемая распространенность акромегалии на территории Российской Федерации, установленная на основании анализа данных регистра, представлена на рис. 1. Максимальная распространенность заболевания отмечается в Кировской области (8,65 случая на 100 000 населения), в Республике Карелия (7,55 случая на 100 000 населения), в Пензенской области (7,51 случая на 100 000 населения). В Москве этот показатель составляет 2,88 случаев на 100 000 населения. Неравномерное распределение, наиболее вероятно, связано с негосу-

дарственным статусом регистра и неполным заполнением данных в отдельных регионах.

### Клиническая характеристика пациентов с акромегалией

На 1 февраля 2019 г. в едином Российском регистре больных акромегалией состояли 4114 пациентов с акромегалией. Соотношение мужчин и женщин составило 1:2,58. Средний возраст пациентов при дебюте заболевания (первые симптомы со слов пациента) – 42,74 года (рис. 2), при постановке диагноза – 45,8 года. Средний период времени от момента первых симптомов заболевания до постановки диагноза – 3,06 года.

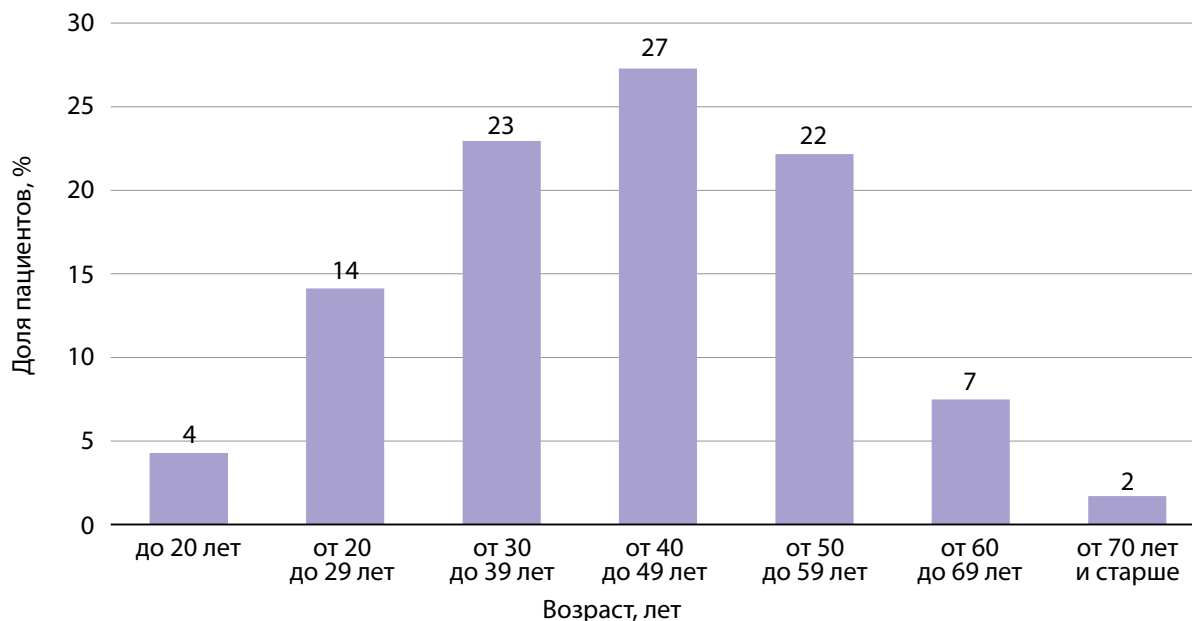


Рис. 2. Возраст дебюта акромегалии по данным Регистра, 2005–2019 гг.

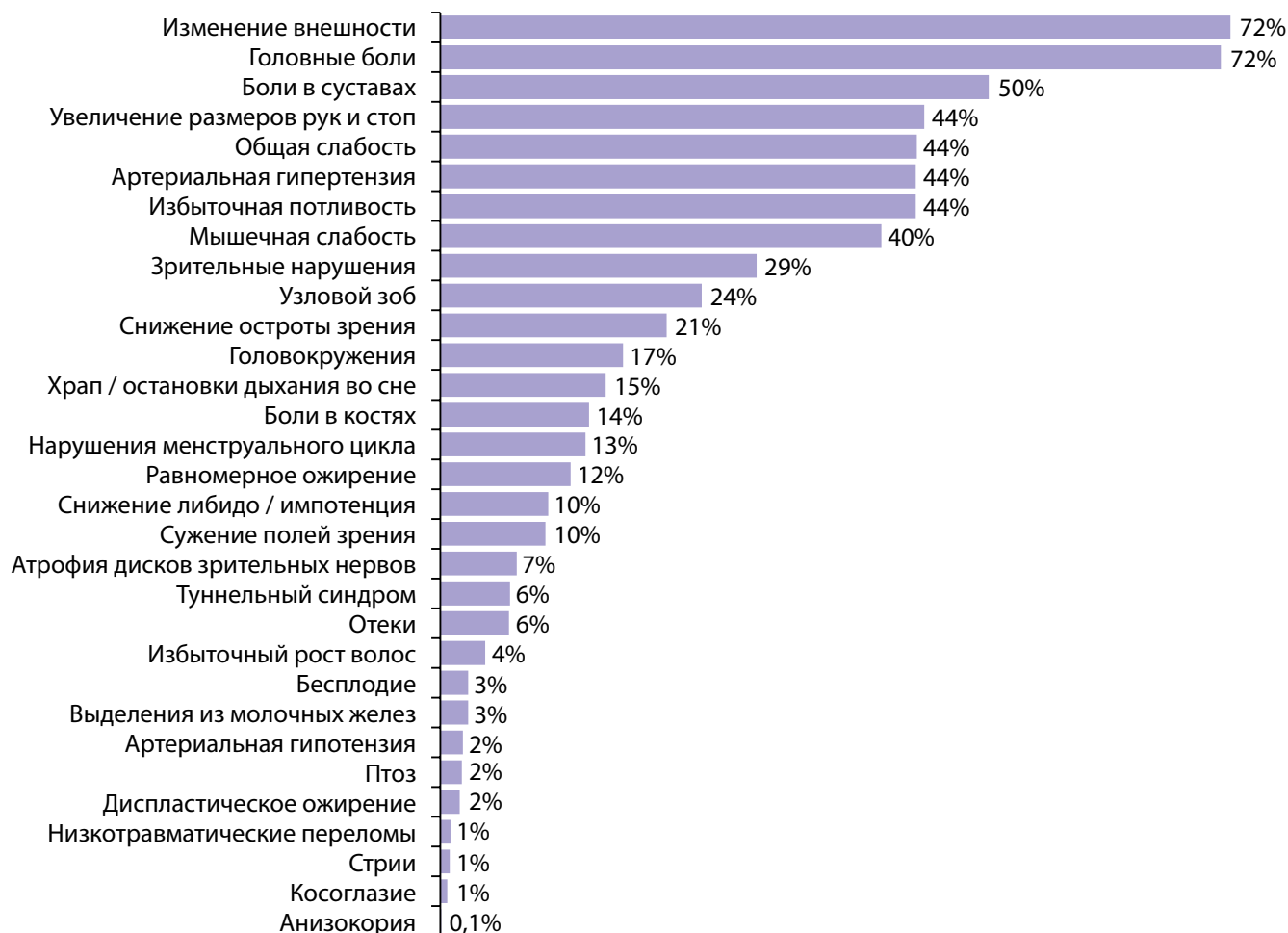


Рис. 3. Распространенность клинических проявлений акромегалии, 2005–2019 гг.

У 3340 (82%) больных при выявлении заболевания была диагностирована макроаденома гипофиза.

#### Клинические проявления акромегалии

При анализе клинических проявлений акромегалии (n=4114) (рис. 3) характерные для данного заболевания изменения внешности и головные боли различной локализации и интенсивности наблюдались у 72% пациентов. До 50% больных отмечали боли в суставах, 44% – увеличение в размерах конечностей (кистей, пальцев, стоп). Артериальной гипертензией страдали 44% пациентов, синдром апноэ во сне и храп наблюдались у 15% больных. Зрительные нарушения в виде снижения остроты зрения и сужения полей зрения были выявлены у 68% и 29% пациентов соответственно, атрофия дисков зрительных нервов – у 23%.

#### Осложнения

По данным регистра, эндокринологические осложнения (за исключением сахарного диабета) выявлены у 588 человек с акромегалией. Из них 14,3% больных с акромегалией имели гипопитуитаризм, проявляющийся гипотиреозом (66%), гипогонадизмом (52%). Значительно реже встречались гипокортицизм (39%), несхаранный диабет (26%), СТГ-дефицит (11%) и дефицит пролактина (11%).

Среди 4073 больных распространенность сахарного диабета составила 15,7%. Акромегалическая

артропатия, проявляющаяся деформациями суставов, снижением их подвижности и артралгиями, была диагностирована у 15% пациентов, однако жалобы предъявляли до 50%. Изменения со стороны периферической нервной системы наблюдались у 3,2% больных в виде синдрома карпального канала, обусловленного сдавлением срединного нерва. Частота развития злокачественных новообразований, по нашим данным, составила 18,4%.

#### Частота биохимического контроля акромегалии

По данным на февраль 2019 г., в целом полную клинко-лабораторную ремиссию заболевания с нормализацией ИРФ-1 имели 32% пациентов, число больных без ремиссии – 68%, из них 22,5% были отмечены врачами как пациенты со значительным клиническим улучшением, но без нормализации ИРФ-1. Средние значения концентрации ИРФ-1 и СТГ у больных, достигших ремиссии заболевания, на момент последнего обследования составили 184,6 нг/мл и 1,9 нг/мл соответственно, у больных с отмеченной врачами неполной ремиссией – 366,0 нг/мл и 6,3 нг/мл, у пациентов в активной стадии заболевания – 520,7 нг/мл и 11,0 нг/мл соответственно.

#### Лечение

По данным регистра, нейрохирургическое лечение было выполнено 1417 (63,8%) больным. Доля



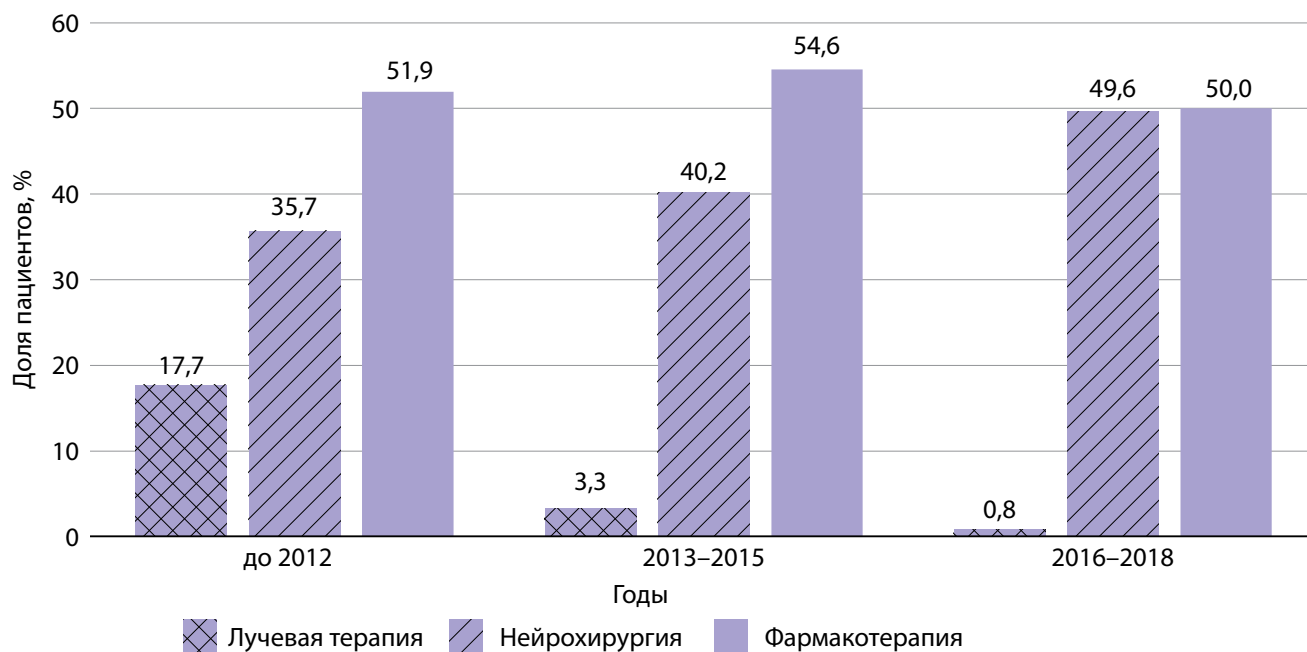


Рис. 4. Эволюция лечения акромегалии в Российской Федерации, 2011–2019 гг., по данным Регистра

Таблица 1. Сравнительный анализ эффективности и безопасности ранее проведенного лечения акромегалии

Виды лечения	Нет ремиссии	Ремиссия	Нет ремиссии	Ремиссия
Нейрохирургическое лечение	734	499	59,53%	40,47%
ЛТ + Нейрохирургическое лечение	121	68	64,02%	35,98%
Без назначения медикаментозной терапии (нейрохирургия, ЛТ и их комбинация)	960	649	59,66%	40,34%
Медикаментозная терапия как первая линия	930	379	71,06%	28,95%

пациентов, перенесших хирургическое вмешательство (рис. 4), увеличилась с 35,7%, по данным на 2012 г., до 49,6% в 2016–2018 гг., в то время как доля больных, перенесших ЛТ (традиционную фракционную ЛТ или стереотаксическую радиохимию), существенно снизилась (с 17,7% до 0,8%). Согласно полученным данным (табл 1), у 40,47% пациентов после нейрохирургического лечения была зарегистрирована ремиссия заболевания. ЛТ использовалась как дополнение к нейрохирургическому лечению и позволила также добиться ремиссии у 35,98% из направленных пациентов.

Фармакотерапия аналогами соматостатина или агонистами дофамина была предпринята у 1309 больных в качестве первой линии. К сожалению, эффективность первичного лечения данными препаратами оказалась крайне низкой. Медикаментозная компенсация заболевания была достигнута всего в 28,95% случаев.

#### Медикаментозная терапия акромегалии

Структура фармакотерапии акромегалии в РФ, по данным регистра на февраль 2019 г., представлена на рис. 5. На момент исследования медикаментозное лечение получали 1209 пациентов в активной стадии заболевания. Преобладало назначение аналогов соматостатина (препараты октреотида или препараты ланреотида пролонгированного действия) – 1124 пациента получали данную терапию. Из включенных пациентов никто не получал пэгвисомант или пасиреотид. Количество больных, получавших агонисты дофамина (бромкриптин или каберголин) в качестве монотерапии или в комбинации с аналогами соматостатина в связи с резистентностью к ним, составило 328 пациентов с достижением ремиссии в 17–22% случаев (рис. 6). На фоне терапии пролонгированным октреотидом ремиссии удалось добиться у 24% пациентов. В то же время терапия ланреотидом в 51% случаев позволяла добиться полной нормализации ИРФ-1. Различия в частоте

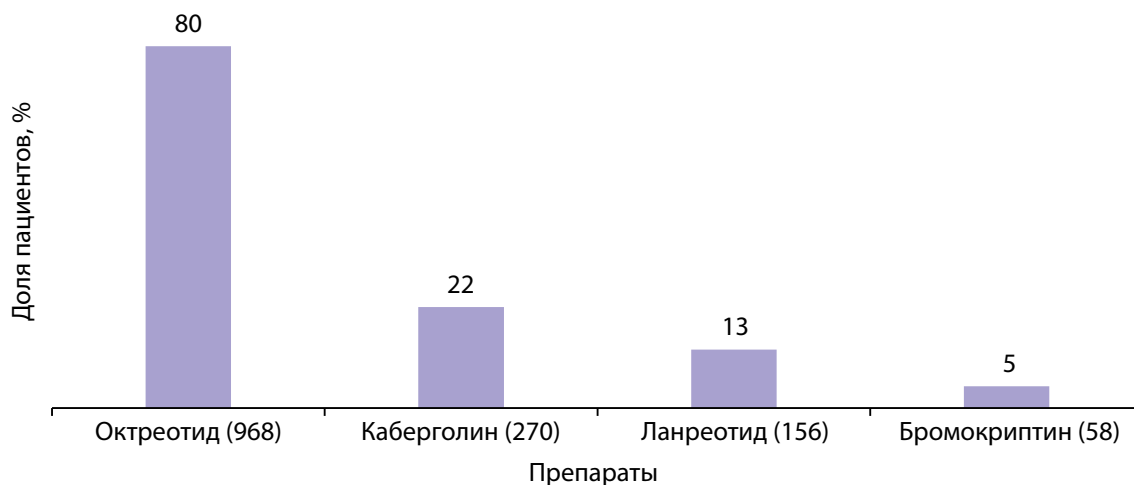


Рис. 5. Структура медикаментозной терапии акромегалии в Российской Федерации по данным Регистра, 2019 г.

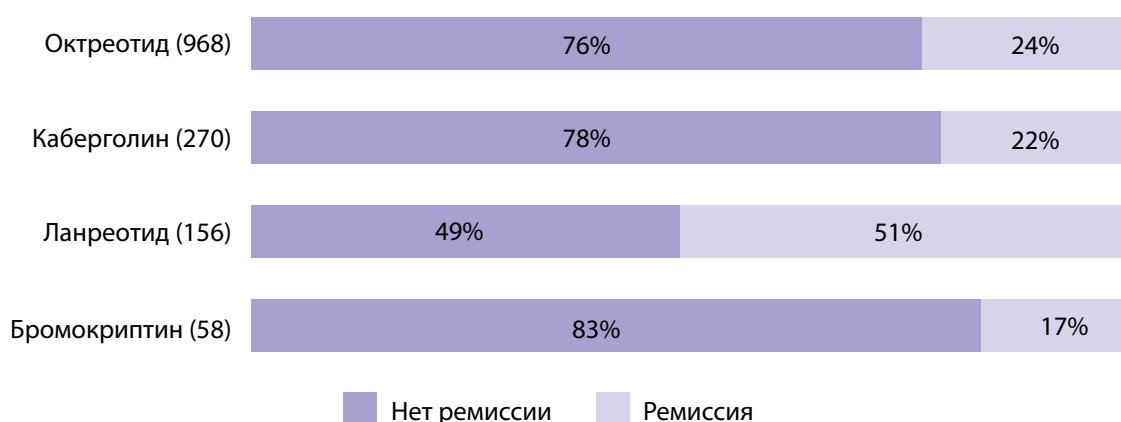


Рис. 6. Распределение статуса лечения пациентов с акромегалией в активной стадии заболевания в зависимости от действующего вещества текущей лекарственной терапии, 2019 г.

достижении ремиссии на фоне терапии октреотидом пролонгированного действия и ланреотидом были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ).

#### Показатели и структура смертности больных акромегалией в Российской Федерации

За 14 лет в регистр внесены данные о 95 умерших пациентах. Данные о причинах смерти в период 2005–2019 гг. представлены в табл. 2. Средний возраст больных акромегалией на момент смерти составил 63,4 года (минимум 32,7; максимум 87,3). К сожалению, чаще всего (44%) указывалось «причина смерти не установлена», то есть неклассифицируемые данные. Ведущие позиции в структуре причин летальности больных занимали агрессивное течение, быстрый рост аденомы гипофиза и отек головного мозга (17%), сердечно-сосудистые заболевания (14%), злокачественные новообразования (7%).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе проводится анализ распространенности, клинических проявлений, осложнений и эффективности методов лечения акромегалии по данным Российского регистра. В России, по данным единого российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной

Таблица 2. Причины смерти пациентов с акромегалией по данным Регистра на 01.01.2019 г.

Причина смерти	Количество	Доля, %
Причина смерти не установлена	44	46%
Аденома гипофиза (агрессивный рост, отек мозга)	16	17%
Сердечно-сосудистые заболевания	13	14%
Другое	13	14%
Онкология	7	7%
Эндокринные заболевания и осложнения	1	1%
Заболевания печени, поджелудочной железы, органов ЖКТ	1	1%
Общий итог	95	100%

области, зарегистрированы 4114 больных акромегалией, что превосходит большинство регистров в мире [3–6]. В целом наблюдается соответствие мировым данным по распространенности акромегалии 8 случаев на 100 000 [3–6], хотя вариабельность в регионах достаточно велика, что, наиболее вероятно, обусловлено неполным ведением регистра акромегалии в отдельных регионах.

Постепенное развитие заболевания может быть одной из причин того, что диагностика акромегалии, как правило, запаздывает на 5–10 лет. В нашей стране длительность латентного периода (срок от первых клинических признаков заболевания до его верификации) в среднем составила 3,06 лет, тогда как в разных странах этот показатель варьирует от 5 до 14 лет [7]. Вместе с тем регистрация начала заболевания проводилась на основании мнения пациента, то есть того периода, когда пациенты начали отмечать ухудшение самочувствия. По данным зарубежных исследований, наиболее часто диагноз акромегалии устанавливается в возрасте 40,5–47 лет (мужчины: 36,5–48,5 года; женщины: 38–56 лет) [3, 5, 8–11]. В нашем исследовании средний возраст постановки диагноза составил 45,8 года, что согласуется с мировыми данными.

В Российском регистре, как и в других национальных регистрах некоторых стран [4, 6, 12–14], отмечается преобладающее число женщин с акромегалией. По нашим данным, соотношение мужчин и женщин составило 1:2,58. Возможно, это объясняется низкой обращаемостью мужчин к врачу, меньшей продолжительностью жизни по сравнению с женщинами.

По данным литературы, более чем в 95% случаев причиной акромегалии является доброкачественная аденома гипофиза [15]. Соматотропиномы обычно имеют большие размеры, изредка встречаются большие с гигантскими гипофизарными опухолями (более 40 мм). По данным регистра, у большинства пациентов (82%) была выявлена макроаденома гипофиза, что свидетельствует о поздней диагностике заболевания и значительно ухудшает прогноз. Аналогичные данные представлены и в зарубежных исследованиях [3, 4, 14, 16–19].

Как следует из нашего исследования, клиническая картина в активной стадии заболевания характеризовалась разнообразием проявлений и указывала на вовлечение в патологический процесс многих органов и систем. Наиболее часто выявлялись изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (32,6%), что в 2 раза выше по сравнению с данными регистра Бельгии (18%) [3], Франции (15%) [12], Испании (14%) [13] и Мальты (14%) [20]. Изменения со стороны центральной и периферической нервной системы регистрировались значительно реже по сравнению с объединенными данными, полученными из 19 национальных регистров акромегалии [7] (3,2% против 21,2%), что может быть обусловлено редкой регистрацией данных изменений. Частота нарушений углеводного обмена, по нашим данным, составила 15,7%, тогда как за рубежом вторичный сахарный диабет (СД) у больных акромегалией встречается в 12–40% случаев. Схожесть в патогенезе симптоматического СД на фоне акромегалии и СД 2 типа нередко предопределяет сложности в дифференциальной диагностике и выборе тактики ведения пациентов с нарушениями углеводного обмена.

Опухоль, сдавливающая окружающую нормальную ткань гипофиза, или функциональная компрессия ножки гипофиза может привести к нарушению состояния периферических эндокринных желез: щитовидной железы, надпочечников, половых желез. В нашем исследовании гипопитуитаризм был выявлен у 588 (14,3%) больных акромегалией, однако за рубежом этот показатель колеблется от 8,4% до 68%, составляя в среднем 22,2% [7, 3, 21].

Современное лечение больных акромегалией включает хирургическое вмешательство (в большинстве случаев – трансфеноидальную аденомэктомию), медикаментозную терапию (аналоги соматостатина, агонисты дофамина и антагонисты рецептора СТГ) и облучение (традиционную фракционную ЛТ или стереотаксическую радиохирургию). Согласно международным консенсусам и российским клиническим рекомендациям [22, 23], хирургическое лечение должно быть предложено всем пациентам с акромегалией, не имеющим противопоказаний к оперативному вмешательству, при отсутствии категорического отказа больного от операции. Проводя сравнение наших результатов с объединенными данными 19 национальных регистров акромегалии [7], мы выявили, что нейрохирургическое лечение в настоящее время действительно является методом выбора при лечении данного заболевания во всем мире, однако доля выполненных операций в нашей стране все еще ниже по сравнению с данными объединенного регистра (43,2% против 78,8%), что, наиболее вероятно, обусловлено низкой доступностью нейрохирургического лечения в регионах.

ЛТ акромегалии может рассматриваться только в качестве дополнительного метода лечения при неэффективности операции и резистентности опухоли гипофиза к консервативной терапии. В нашем исследовании ЛТ проводилась 15,7% больным, однако более половины из них не достигли ремиссии заболевания. Сравнительный анализ данных объединенного регистра [7] указывает на существенное расхождение результатов в разных странах: доля больных, получивших в качестве метода лечения ЛТ, составляет 26,8% (от 9% до 87%). В настоящее время ЛТ в нашей стране, как и в ряде других государств, занимает последнее место по значимости в лечении акромегалии.

Медикаментозная терапия акромегалии на сегодняшний день включает три класса препаратов: аналоги соматостатина, агонисты дофамина и антагонисты рецептора СТГ. В большинстве национальных регистров аналоги соматостатина – препараты первой линии в медикаментозном лечении заболевания. Агонисты дофамина не имеют официально зарегистрированных показаний для их использования у пациентов с акромегалией, а антагонисты рецептора СТГ были зарегистрированы для лечения акромегалии в РФ только в конце 2018 г., поэтому анализ проводился по результатам лечения аналогами соматостатина пролонгированного действия. Целевые показатели концентрации гормонов при применении октреотида и ланреотида в различных исследованиях достигались с частотой от 20 до 75% случаев [6, 7, 24, 25]. Аналогичные данные представлены и в целом по России. На фоне лечения аналогами соматостатина (октреотидом или ланреотидом) наблюдалась наибольшая частота случаев ремиссии заболевания. Как показало наше исследование, непрерывное лечение октреотидом позво-



лило достичь ремиссии у 24% больных, тогда как в группе больных, получавших ланреотид, этот показатель был существенно выше и составлял 51%. Полученные результаты по эффективности и переносимости ланреотида совпадают с данными зарубежных исследований, в то время как октреотид пролонгированного действия в нашем регистре уступает по критериям эффективности зарубежным исследованиям. При этом следует отметить, что ланреотид в России присутствует и назначается сразу в максимальной дозировке – 120 мг 1 раз в 28 дней, а октреотид пролонгированного действия – в средней, 20 мг 1 раз в 28 дней.

В отличие от аналогов соматостатина, применение бромокриптина (неселективного агониста дофамина) или каберголина (селективного агониста дофамина) нормализовало концентрацию СТГ и ИФР-1 только у 17% и 22% больных соответственно. Низкая чувствительность соматотропином к бромокриптину, отсутствие крупных исследований по использованию каберголина для лечения акромегалии и большая вариабельность их результатов не позволяют сделать вывод об эффективности агонистов дофамина при данном заболевании. Терапия каберголином может быть эффективна только у пациентов с низкой активностью заболевания или при смешанных СТГ-пролактин-секретирующих аденомах гипофиза со значительным повышением концентрации пролактина и умеренной гиперпродукцией СТГ [26–28].

Отсутствие своевременного лечения акромегалии ведет к преждевременной смерти больных. За весь период наблюдения зарегистрировано 95 случаев летальных исходов, что значительно ниже, чем регистрируемая смертность по данным зарубежных исследований. Основными причинами смертности и сокращения продолжительности жизни были осложнения, развившиеся при данном заболевании. По нашим данным, заболевания сердечно-сосудистой системы лидировали среди всех прочих болезней как причина летальных исходов, злокачественные новообразования занимали второе место. В странах Западной Европы, например, в Италии и Франции, наоборот, смертность от острых сердечно-сосудистых осложнений не являлась ведущей причиной летальности больных акромегалией [17, 12]. Во Франции в 34% случаев причиной смерти пациентов стало онкологическое заболевание и только в 22% – заболевание сердечно-сосудистой системы.

#### Ограничения исследования

В связи с негосударственным статусом регистра, при расчете распространенности и заболеваемости были установлены значительные различия в показателях между регионами РФ. Отсутствие регулярного обновления базы данных регистра может являться основным фактором искусственного занижения распространенности акромегалии и заболеваемости в ряде регионов. Регистрируемая распространенность акромегалии может отличаться от истинной, также есть вероятность выбывания пациентов после ремиссии на фоне нейрохирургического лечения из регистра ввиду отсутствия их последующего обращения в терапевтическое звено, где ведется регистр. Кроме того, очевиден дефицит информации по летальности и ее причинам среди пациентов.

Неполная ремиссия определяется на усмотрение вносящего данные специалиста и не имеет строго определенных критериев в анкете. К настоящему регистру применимы и другие ограничения, традиционно касающиеся анализа регистров [3–6].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные являются первым глобальным анализом единого российского регистра больных акромегалией, включенных в регистр опухолей гипоталамо-гипофизарной области. Полученные результаты свидетельствуют о распространенности и заболеваемости во всех возрастных группах с дебютом заболевания в возрасте 40–49 лет – в период наибольшей трудоспособности. Согласно полученным данным, пациенты, получающие ланреотид пролонгированного действия, чаще достигают биохимического контроля акромегалии по сравнению с пролонгированным октреотидом. К сожалению, каждый метод лечения в отдельности не позволяет достичь ремиссии заболевания у подавляющего большинства больных, что требует сочетания нескольких видов терапии.

Данные регистра позволяют получить представление о распространенности и реальном течении заболевания, оценить эффективность и безопасность различных методов лечения, разработать оптимальный алгоритм ведения больных с акромегалией. Повышение качества заполнения регистра, регулярное обновление базы данных позволяют увеличить достоверность получаемой информации.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

**Участие авторов:** Концепция и научное руководство исследования – И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Е.И. Марова, Л.Я. Рожинская, Ж.Е. Белая, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, М.Б. Анциферов, А.В. Древал; написание основного текста рукописи – Ж.Е. Белая, О.О. Голоунина, М.А. Исаков; редактирование текста рукописи – Л.Я. Рожинская, Ж.Е. Белая, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова; ведение базы данных регистра – М.А. Исаков, Ж.Е. Белая, А.С. Луценко; внесение данных в регистр – Т.М. Алексеева, Т.С. Зенкова, Г.М. Панюшкина, О.Б. Илюхина, Е.И. Иванова, Е.А. Кришталь, А.А. Вачугова, С.Д. Арапова, Е.О. Мамедова, Т.А. Гребенникова. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

**Источник финансирования:** Данное исследование проведено при поддержке Российского научного фонда (грант РНФ 19-15-00398).

**Благодарности.** Выражаем искреннюю благодарность Опря Д.Р., Веденской Т.П., Волошиной Е.В., Бельчиковой Л.Н., Серебряковой О.В., Гороховой М.С., Афанасьевой В.В., Даниловой Е.А., Невьянцеву О.М., Авиной А.В., Скавинской О.П., Веденевой О.Б., Ярковой А.П., Гайдаржи Н.В., Марченко Н.С., Мусихиной М.С., Белоусовой Н.П., Дикалюк И.А., Лисихиной Е.Ю., Иловайской И.А., Ваксу В.В., Усачевой Л.А., Резниченко А.В., Ахмедовой Г.Н., Боевой Л.Н., Щеколдиной Н.В., Безруковой Л.А., Григорьеву А.А., Дамбиновой Л.А., Субраковой Н.И., Лобынцева Л.А., Чураковой Е.Н., Куровской О.А., Чернобай Т.Н., Истоминой О.Ю., Цалко З.Р., Долженковой Н.А., Серединой Г.И. — за активное участие в ведении регистра.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017;20(1):4–9. doi: 10.1007/s11102-016-0754-x.
- gks.ru [интернет]. Федеральная служба государственной статистики. Росстат [доступ от 07.06.2019]. Доступ по ссылке <http://www.gks.ru/>.
- 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. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(4):399–409. doi: 10.1530/EJE-07-0358.
- Sesnilo G, Gaztambide S, Venegas E, et al. Changes in acromegaly treatment over four decades in Spain: analysis of the Spanish Acromegaly Registry (REA). *Pituitary*. 2013;16(1):115–121. doi: 10.1007/s11102-012-0384-x.
- Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955–2012: a nationwide population-based study. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(5):655–664. doi: 10.1530/EJE-15-0189.
- Portocarrero-Ortiz LA, Vergara-Lopez A, Vidrio-Velazquez M, et al. The Mexican Acromegaly Registry: clinical and biochemical characteristics at diagnosis and therapeutic outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):3997–4004. doi: 10.1210/jc.2016-1937.
- Maione L, Chanson P. National acromegaly registries. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(2):101264. doi: 10.1016/j.beem.2019.02.001.
- Daly AF, Rixhon M, Adam C, et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liège, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4769–4775. doi: 10.1210/jc.2006-1668.
- Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):377–382. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x.
- Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992–2007. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4268–4275. doi: 10.1210/jc.2010-0537.
- Gruppetta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary*. 2013;16(4):545–553. doi: 10.1007/s11102-012-0454-0.
- Maione L, Brue T, Beckers A, et al. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(5):645–655. doi: 10.1530/EJE-16-1064.
- Mestron A, Webb S, Astorga R, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol*. 2004;151(4):439–446. doi: 10.1530/eje.0.1510439.
- Schöfl C, Franz H, Grussendorf M, et al. Long-term outcome in patients with acromegaly: analysis of 1344 patients from the German Acromegaly Register. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(1):39–47. doi: 10.1530/EJE-12-0602.
- Bello MO, Garla VV. Gigantism and acromegaly [Internet]. Treasure Island, USA, FL: StatPearls Publishing; 2020 [cited 2019 Jun 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538261/>.
- Anagnostis P, Efstathiadou ZA, Polyzos SA, et al. Acromegaly: presentation, morbidity and treatment outcomes at a single centre. *Int J Clin Pract*. 2011;65(8):896–902. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02682.x.
- Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, et al. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(2):189–198. doi: 10.1530/EJE-12-0084.
- Vallette S, Ezzat S, Chik C, et al. Emerging trends in the diagnosis and treatment of acromegaly in Canada. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(1):79–85. doi: 10.1111/cen.12112.
- Kwon O, Song YD, Kim SY, et al. Nationwide survey of acromegaly in South Korea. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(4):577–585. doi: 10.1111/cen.12020.
- Mercieca C, Gruppetta M, Vassallo J. Epidemiology, treatment trends and outcomes of acromegaly. *Eur J Intern Med*. 2012;23(8):e206–e207. doi: 10.1016/j.ejim.2012.07.010.
- Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):667–674. doi: 10.1210/jc.2003-031199.
- Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(9):552–561. doi: 10.1038/s41574-018-0058-5.
- Дедов И.И., Молитвослова Н.Н., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии // Проблемы эндокринологии. 2013. Т.59. №6. С. 4–18. [Dedov II, Molitvoslovova NN, Rozhinskaya LI, Mel'nichenko GA. Russian Association of Endocrinologists National Practice Guidelines (clinical signs, diagnosis, differential diagnosis, treatment). *Acromegaly. Problems of Endocrinology*. 2013;59(6):4–18. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl20135964-18.
- Gadelha MR, Wildemberg LE, Bronstein MD, et al. Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):100–108. doi: 10.1007/s11102-017-0791-0.
- Giustina A, Mazziotti G, Cannavò S, et al. High-dose and high-frequency lanreotide autogel in acromegaly: a randomized, multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2454–2464. doi: 10.1210/jc.2017-00142.
- Abs R, Verhelst J, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(2):374–378. doi: 10.1210/jcem.83.2.4556.
- Vilar L, Czepielewski MA, Naves LA, et al. Substantial shrinkage of adenomas cosecreting growth hormone and prolactin with use of cabergoline therapy. *Endocr Pract*. 2007;13(4):396–402. doi: 10.4158/EP.13.4.396.
- Marazuela M, Ramos-Leví A, Sampedro-Núñez M, Bernabeu I. Cabergoline treatment in acromegaly: pros. *Endocrine*. 2014;46(2):215–219. doi: 10.1007/s12020-014-0206-1.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Белая Жанна Евгеньевна**, д.м.н. [Zhanna E. Belaya, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dmitriya Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; eLibrary SPIN: 4746-7173; e-mail: [jannabelaya@gmail.com](mailto:jannabelaya@gmail.com).

**Голоунина Ольга Олеговна** [Olga O. Golounina]; e-mail: [olga.golounina@mail.ru](mailto:olga.golounina@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2320-1051>; eLibrary SPIN: 7793-2123.

**Рожинская Людмила Яковлевна**, д.м.н., профессор [Liudmila Ya. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor]; e-mail: [lrozhinskaya@gmail.com](mailto:lrozhinskaya@gmail.com); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; eLibrary SPIN: 5691-7775.

**Мельниченко Галина Афанасьевна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; email: [teofrast2000@mail.ru](mailto:teofrast2000@mail.ru).

**Исаков Михаил Андреевич**, к.б.н. [Mikhail A. Isakov, PhD]; e-mail: [m.isakov@aston-health.com](mailto:m.isakov@aston-health.com); ORCID: 0000-0001-9760-1117; eLibrary SPIN: 5870-8933.

**Луценко Александр Сергеевич** [Alexander S. Lutsenko, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9314-7831>; eLibrary SPIN: 4037-1030; e-mail: [some91@mail.ru](mailto:some91@mail.ru).

**Алексеева Татьяна Марковна** [Tatiana M. Alekseeva, MD]; email: mamamarka@yandex.ru.

**Зенкова Татьяна Станиславовна**, к.м.н. [Tatiana S. Zenkova, MD, PhD]; e-mail: tatianazenkova@rambler.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7724-1617>; eLibrary SPIN: 2154-5837.

**Пржиялковская Елена Георгиевна**, к.м.н. [Elena G. Przhilyalkovskaya, MD, PhD]

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9119-2447>; eLibrary SPIN: 9309-3256; e-mail: przhilyalkovskaya.elena@gmail.com.

**Панюшкина Галина Матвеевна** [Galina M. Panyushkina, MD]; e-mail: endocrinology@okb.vrn.ru.

**Илюхина Ольга Борисовна** [Olga B. Ilukhina, MD]; e-mail: diabet@esoo.ru.

**Иванова Елена Ивановна** [Elena I. Ivanova, MD]; e-mail: insulin@medicine.karelia.ru.

**Кришталь Екатерина Александровна** [Ekaterina A. Krishtal, MD]; e-mail: katkiseleva@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0710-4262>; eLibrary SPIN: 1572-1638.

**Алла Анатольевна Вачугова** [Alla A. Vachygova, MD]; e-mail: avachugova@yandex.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5800-9759>; eLibrary SPIN: 7144-2996.

**Пигарова Екатерина Александровна**, к.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; e-mail: kpigarova@gmail.com;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331.

**Дзеранова Лариса Константиновна**, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD]; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555.

**Марова Евгения Ивановна**, д.м.н., проф. [Evgenia I. Marova, MD, PhD, professor]; e-mail: marova-e@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5130-4157>.

**Арапова Светлана Дмитриевна**, к.м.н. [Svetlana D. Arapova, PhD, MD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0028-4659>; eLibrary SPIN: 3100-4819; e-mail: arapova-s@inbox.ru.

**Мамедова Елизавета Октаевна**, к.м.н. [Elizaveta O. Mamedova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9783-3599>; eLibrary SPIN: 3904-6017; e-mail: lilybet@mail.ru.

**Гребенникова Татьяна Алексеевна** [Tatiana A. Grebennikova, MD]; e-mail: grebennikova@hotmail.com;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1413-1549>; eLibrary SPIN: 4380-5447.

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; eLibrary SPIN-код: 1035-4773; e-mail: antsiferov@rambler.ru.

**Древал Александр Васильевич**, д.м.н., профессор [Aleksandr V. Dreval, MD, PhD, Professor]; e-mail: dreval@diabet.ru;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3135-9003>; eLibrary SPIN: 5853-3989.

**Дедов Иван Иванович**, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru.

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Белая Ж.Е., Голоунина О.О., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Исаков М.А., Луценко А.С., Алексеева Т.М., Зенкова Т.С., Пржиялковская Е.Г., Панюшкина Г.М., Илюхина О.Б., Иванова Е.И., Кришталь Е.А., Вачугова А.А., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Марова Е.И., Арапова С.Д., Мамедова Е.О., Гребенникова Т.А., Анциферов М.Б., Древал А.В., Дедов И.И. Эпидемиология, клинические проявления и эффективность различных методов лечения акромегалии по данным единого российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной системы // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №1. — С.93-103. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10333>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Belaya ZE, Golounina OO, Rozhinskaya LY, Melnichenko GA, Isakov MA, Lutsenko AS, Alekseeva TM, Zenkova TS, Przhilyalkovskaya EG, Panyushkina GM, Ilukhina OB, Ivanova EI, Krishtal EA, Vachygova AA, Pigarova EA, Dzeranova LK, Marova EI, Arapova SD, Mamedova EO, Grebennikova TA, Antsiferov MB, Dreval AV, Dedov II. Epidemiology, clinical manifestations and efficiency of different methods of treatment of acromegaly according to the united Russian registry of patients with pituitary tumors. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):93-103. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10333>