

Проблема акромегалії в Україні. Створення Всеукраїнського національного реєстру хворих на акромегалію та аналіз попередніх даних

М.Д. Тронько¹,
Ю.І. Караченцев²,
А.М. Кваченюк¹,
О.О. Хижняк²,
М.О. Гук³,
О.М. Возняк⁴,
Л.А. Луценко¹

¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

²ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»

³ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»

⁴Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами

Резюме. Акромегалія — рідкісне захворювання з прихованим початком, причиною якого є гіперсекреція соматотропного гормону (СТГ), як правило, внаслідок аденоми гіпофіза. **Мета** — вивчення ініціальних даних Всеукраїнського національного реєстру хворих на акромегалію (надалі — Реєстр), накопичених протягом першого року його роботи, та створення рекомендацій по менеджменту пацієнтів із неконтрольованим захворюванням. **Матеріал і методи.** Проведено аналіз епідеміологічної, біохімічної та клінічної характеристик хворих на акромегалію, оцінка охоплення пацієнтів різними методами лікування (нейрохірургічне, медикаментозне і/або променеве), виявлення коморбідних захворювань, оцінка якості надання медичної допомоги та відповідності українських медичних реалій міжнародним стандартам ведення хворих. Встановлення діагнозу здійснювалося шляхом проведення глюкозо-толерантного тесту та визначення інсуліноподібного фактора росту (ІФР-1). **Результати.** Із 2020 р. та до цього часу проводиться збір даних для створення Реєстру, який розташований на єдиному локальному сервері та комп'ютерних потужностях громадської організації «Українська асоціація клінічних ендокринологів». Станом на 01.02.2022 р. в Реєстрі є дані для 452 пацієнтів з акромегалією, хоча розрахункова кількість хворих на акромегалію для України згідно з ймовірною популяційною поширеністю повинна становити 1158-5661 пацієнтів. Співвідношення жінок і чоловіків становило 3,1:1. Середній вік встановлення діагнозу становить 43 роки (у чоловіків — 40 років, у жінок — 44 роки). За результатами магнітно-резонансної томографії 357 осіб (79%) мали макроаденоми, 77 осіб (17%) — мікроаденоми та у 18 осіб (4%) розмір пухлини був невизначений. Основними симптома-

ми акромегалії були акромегалоїдні риси обличчя (96,9%), артралгії (73,9%), головний біль (71,5%), втома (50,9%), гіпергідроз (48,5%), артеріальна гіпертонія (44,0%), м'язова слабкість (42,0%), порушення менструального циклу (27,0%), синдром нічного апное (23,9%), зниження гостроти зору (23,5%), депресія (23,0%), біль у кістках (19,0%), запаморочення (15,0%), ожиріння (12,0%), зниження лібідо (10,6%), набряки (6,0%), галакторея в жінок (4,9%) і безпліддя (3,0%). 92,9% пацієнтів у Реєстрі мали ускладнення, зокрема патологію щитоподібної залози (65,9%), артеріальну гіпертензію (59,1%), акромегалічну артропатію (55,1%), репродуктивні порушення (49,6%), нічні апное (33%), цукровий діабет (31%), карпальний тунельний синдром (10,4%) і поліпи кишківника (3,1%). Серед порушень вуглеводного обміну найчастіше діагностували цукровий діабет (31,0%), рідше — порушення глікемії натще (17,5%) та порушення толерантності до глюкози (5,1%). Загальна частота серцево-судинної патології становила 80,3%, серед яких реєстрували артеріальну гіпертензію (59,1%), кардіомегалію (19,7%), ураження серцевих клапанів (14,4%), порушення серцевого ритму (5,3%) і серцеву недостатність (2,4%). Діагноз злоякісних утворень було встановлено в 17 пацієнтів, з яких у 6 хворих — рак молочної залози, у 6 — рак щитоподібної залози, у 2 — рак шийки матки, у 1 — рак шкіри, у 1 — менінгіома та в 1 — тимома. У 67,9% пацієнтів методом первинного лікування було трансназальне трансфеноїдальне хірургічне втручання. Частота призначення пацієнтам променевої терапії склала 12,0%, з яких у 79,6% випадків променева терапія поєднувалася з хірургічним лікуванням та у 20,4% проводилася як монотерапія. Медикаментозне лікування отримували 265 пацієнтів (58,6%), із них прооперованих — 127 осіб (47,9%). При цьому потребували медикаментозного лікування 81,2% хворих. 191 пацієнт (72,1% від загальної кількості, хто отримував медикаментозну терапію) приймали агоністи дофаміну, 55 пацієнтів (20,7%) — аналоги соматостатину та 19 осіб (7,2%) — пегвісомант. Частка пацієнтів, які взагалі не отримували лікування з приводу акромегалії, становить 17,3%. Серед усіх хворих повну клініко-лабораторну ремісію захворювання мали 6,2%, неповну ремісію — 9,1%; відсутність біохімічного контролю акромегалії діагностовано у 84,7%. 13,5% пацієнтів, попри неадекватний біохімічний контроль, відмічали покращення якості життя та поліпшення перебігу коморбідних захворювань. **Висновки.** Дані Реєстру дозволяють констатувати вкрай низький відсоток досягнення клініко-лабораторної ремісії у хворих на акромегалію та, відповідно, прогнозувати суттєву тенденцію до подальшого розвитку коморбідних станів, підвищення показників смертності, постійного збільшення кількості пацієнтів, внесених до Реєстру, зміни частоти виявленої коморбідної патології та ускладнень, а також показників лікування.

Ключові слова: акромегалія, Всеукраїнський національний реєстр хворих на акромегалію, діагностика, лікування.

Акромегалія — рідкісне захворювання з прихованим початком, причиною якого є гіперсекреція СТГ, як правило, внаслідок аденоми гіпофізу. На сьогодні існують міжнародні рекомендації щодо діагностики та ведення хворих на акромегалію [1, 2]. Однак відсутність доступної медичної допомоги (лабораторних та інструментальних обстежень, медикаментозних препаратів та інше) може бути причиною «невідповідності» реальної життєвої практики клінічним рекомендаціям [3, 4].

Мета роботи — вивчення ініціальних даних Реєстру, накопичених протягом першого року його роботи, та створення рекомендацій по менеджменту пацієнтів із неконтрольованим захворюванням.

Матеріал і методи

У цій роботі проводиться аналіз епідеміологічної, біохімічної та клінічної характеристик хворих на акромегалію, оцінка охоплення пацієнтів різними методами лікуванням (нейрохірургічне, медикаментозне і/або променеве), виявлення коморбідних захворювань, оцінка якості надання медичної допомоги та відповідності українських медичних реалій міжнародним стандартам ведення хворих.

Можливість створення Всеукраїнського національного реєстру хворих на акромегалію з'явилась завдяки отриманню Громадською організацією «Українська асоціація клінічних ендокринологів» незалежного медичного гранту «Покращення менеджменту

Оригінальні дослідження

пацієнтів із неконтрольованою акромегалією» (Competitive Grant Program) від компанії «Пфайзер» («Pfizer»).

Із 2020 р. та до цього часу проводиться збір даних для створення Реєстру. Для кожного хворого проводиться збір наступної інформації: персональні дані, адреса та контакти, соціальні дані, оцінка якості життя, антропометрія, клінічні дані (діагноз і дата його постановки), коморбідні захворювання, результати магнітно-резонансної томографії та лабораторних обстежень, дані про проведені хірургічне, медикаментозне (фактичне та показане) і/або променеве лікування, ефективність проведеного лікування.

Зараз Реєстр розташований на єдиному локальному сервері та комп'ютерних потужностях Громадської організації «Українська асоціація клінічних ендокринологів». Дані пацієнтів вводяться в спеціально розроблену програму, яка дозволяє переглядати інформацію, вносити правки та отримувати статистичні дані в режимі реального часу (<https://www.uamr.in.ua/login>). Введення даних здійснюють лікарі, що отримали доступ до Реєстру від Громадської організації «Українська асоціація клінічних ендокринологів». Кожен дослідник має доступ до інформації, яку він вводив, та до загальної статистики. Розширений доступ до Реєстру мають відповідальні фахівці трьох установ — ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» і ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України».

Створення Реєстру проводиться з дозволу Комісії з питань біоетики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», яка за результатами оцінки етичних та морально-правових аспектів надала позитивне рішення щодо реалізації цього проекту Громадською організацією «Українська асоціація клінічних ендокринологів».

Реєстр увідповіднили з українським законодавством про захист персональних даних. Правові відносини, пов'язані із захистом і обробкою персональних даних громадян України, затверджені Законом України «Про захист персональних даних» №2297-VI від

01.06.2010 р. Можливість збору даних пацієнтів з акромегалією і гіпофізарним гігантизмом та створення Реєстру Громадською організацією «Українська асоціація клінічних ендокринологів» підтверджена представником Уповноваженого Верховної Ради України у сфері захисту персональних даних. При внесенні даних до Реєстру пацієнти надають письмову інформовану згоду на обробку персональних даних та згоду на внесення їх даних до Реєстру.

Об'єктом нашого дослідження є база даних Реєстру. Представлено аналіз даних 452 пацієнтів з акромегалією, що включені в Реєстр станом на 01.02.2022 р. У створенні та наповненні Реєстру (ведення пацієнтів з акромегалією та внесення даних у Реєстр, зокрема ретроспективно, відповідальними фахівцями) безпосередньо брали участь 4 установи — ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України» та клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами.

На жаль, в Україні відсутні центри, в яких пацієнт з акромегалією міг би отримати всі види лікування. Тому на певних етапах терапії, коли змінювалася тактика ведення пацієнта, він «змінював» вищевказані установи з врахуванням їх профілю. Ведення на етапі медикаментозної терапії проводилося переважно в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» і ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», хірургічне лікування — у ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України» та клінічній лікарні «Феофанія» Державного управління справами. Попри лікування в різних закладах, консультування пацієнта здійснювалося мультидисциплінарною командою, до складу якої входили лікар-ендокринолог, лікар-нейрохірург, лікар-офтальмолог і лікар-радіолог.

Результати та обговорення

Згідно з даними, представленими в національних реєстрах різних країн, поширеність акромегалії значно коливається залежно від

економічного стану країни, яка надає пацієнтам можливість доступу до своєчасної діагностики та лікування. Розрахункова поширеність акромегалії становить 2,8-13,7 випадку на 100000 населення, захворюваність — 0,2-1,1 нових випадків на 100000 населення на рік [5-7].

На жаль, в Україні немає вірогідних епідеміологічних даних щодо цієї патології. Враховуючи кількість населення України на 01.08.2021 р. (без урахування тимчасово окупованої території Автономної Республіки Крим і м. Севастопіль) — 41 362 400, розрахункова кількість хворих на акромегалію для України згідно з ймовірною популяційною поширеністю повинна становити 1158-5661 пацієнтів. В Україні в Реєстр хворих з акромегалією на 01.02.22 р. включено 452 пацієнта. Тобто кількість пацієнтів у Реєстрі не відповідає світовим статистичним показникам. Невідповідність поширеності пов'язана з низькою частотою виявлення акромегалії, пізньою діагностикою та відсутністю збору статистичних даних в Україні протягом багатьох років.

У Реєстрі серед хворих на акромегалію переважають жінки — 75,4%, що перевищує частку жінок в інших національних реєстрах. Співвідношення жінок і чоловіків становить 3,1:1.

Середній вік встановлення діагнозу становить 43 роки (у чоловіків — 40 років, у жінок — 44 роки), що відповідає світовим показникам [8-10]. Більшість пацієнтів (60,8%) на момент встановлення діагнозу були віком від 30 до 60 років, 9,3% пацієнтів були молодше 30 років. У всіх вікових категоріях переважає частка жінок (табл. 1).

Акромегалію швидше діагностували в чоловіків, оскільки середня затримка встановлення діагнозу від появи перших симптомів у жінок була на 2 роки довша, що свідчить про необхідність підвищення обізнаності жінок та лікарів певних спеціальностей (лікарів-гінекологів та лікарів-маммологів) щодо акромегалії.

Клінічні симптоми на момент встановлення діагнозу були досить різноманітними (табл. 2). Найчастіше серед клінічної симптоматики в пацієнтів зустрічалися акромегалоїдні риси обличчя, що свідчить про пізнє виявлення захворювання. Пізня діагностика акромегалії погіршує стан здоров'я пацієнта, призводячи до появи низки системних

Таблиця 1. Вік встановлення діагнозу серед пацієнтів з акромегалією згідно Реєстру

Table 1. Age of diagnosis among patients with acromegaly according to the All-Ukrainian National Register of Acromegaly Patients

Вік (роки) Age (years)	Жінки* Women*	Чоловіки* Men*	Разом* Total*
<30	31 (73,8 / 9,1)	11 (26,2 / 9,9)	42 (100,0 / 9,3)
30-39	62 (71,3 / 18,2)	25 (28,7 / 22,5)	87 (100,0 / 19,2)
40-49	58 (70,7 / 17,0)	24 (29,3 / 21,6)	82 (100,0 / 18,1)
50-59	81 (76,4 / 23,7)	25 (23,6 / 22,6)	106 (100,0 / 23,5)
60-69	74 (81,3 / 21,7)	17 (18,7 / 15,3)	91 (100,0 / 20,1)
≥70	35 (79,5 / 10,3)	9 (20,5 / 8,1)	44 (100,0 / 9,8)
Разом Total	341 (75,4 / 100,0)	111 (24,6 / 100,0)	452 (100,0 / 100,0)

Примітка: * — абсолютна кількість (відсоток від загальної кількості відповідного віку / відсоток від загальної кількості відповідної статті).

Note: * — absolute amount (percentage of the total number of the relevant age / percentage of the total number of the relevant article).

порушень, кількість та тяжкість яких збільшується з пролонгацією латентного періоду [11].

Встановлення діагнозу в пацієнтів з акромегалією здійснювалося відповідно сучасним рекомендаціям — проведення глюкозо-толерантного тесту, який вважається найбільш надійним у діагностиці гіперсоматотропінемії, та визначення ІФР-1 [1].

Методика проведення глюкозо-толерантного тесту для діагностики акромегалії наступна: виконується забір крові з наступним визначенням рівня СТГ натще та через кожні 30 хвилин протягом 2 годин після приймання 75 г глюкози. Рівень СТГ <1 нг/мл характерний для здорових осіб, тоді як у хворих на акромегалію він залишається >1 нг/мл.

Рівні СТГ та ІФР-1 на момент постановки діагнозу акромегалії не мали суттєвої різниці в чоловіків та жінок. Базальні рівні ІФР-1 були вищі в пацієнтів зі супутнім цукровим діабетом.

У наших пацієнтів генетичні дослідження не проводили та генетичні діагнози не встановлювали.

Наявність пухлинного процесу в гіпофізі підтверджується шляхом проведення магнітно-резонансної томографії гіпофіза, яка дозволяє не тільки візуалізувати пухлину та визначити її розмір, але й визначити розповсюдженість неопластичного процесу та ступінь інвазії в прилеглі структури.

Оригінальні дослідження

Таблиця 2. Частота симптомів серед пацієнтів з акромегалією згідно Реєстру

Table 2. Frequency of symptoms among patients with acromegaly according to the All-Ukrainian National Register of Acromegaly Patients

Симптоми Symptoms	Частота (%) Frequency, %
Акромегалоїдні риси обличчя Acromegaloid facial features	96,9
Артралгії Arthralgia	73,9
Головний біль Headache	71,5
Втома Fatigue	50,9
Гіпергідроз Hyperhidrosis	48,5
Артеріальна гіпертензія Arterial hypertension	44,0
М'язова слабкість Muscle weakness	42,0
Порушення менструального циклу Menstrual disorders	27,0
Синдром нічного апное Sleep apnea syndrome	23,9
Зниження гостроти зору Decreased visual acuity	23,5
Депресія Depression	23,0
Біль в кістках Bone pain	19,0
Запаморочення Dizziness	15,0
Ожиріння Obesity	12,0
Зниження лібідо Decreased libido	10,6
Набряки Edema	6,0
Галакторея (у жінок) Galactorrhea (in women)	4,9
Безпліддя Infertility	3,0

Результати магнітно-резонансної томографії були доступні в 100% пацієнтів, із них 357 осіб (79%) мали макроаденоми, 77 осіб (17%) — мікроаденоми та у 18 осіб (4%) розмір пухлини був невизначений. У нашому дослідженні переважає частка макроаденом, що суттєво не відрізняється від даних інших реєстрів та свідчить про пізню діагностику акромегалії [8, 12-14].

Хронічна гіперсоматотропіємія є причиною цілого спектра порушень, що призводить

до метаболічних розладів, серцево-судинної, легеневої та онкологічної патологій, артропатій та інших патологічних станів.

Кількість пацієнтів у Реєстрі, що мали ускладнення, становила 92,9% (табл. 3).

Таблиця 3. Поширеність ускладнень серед пацієнтів з акромегалією згідно Реєстру

Table 3. Prevalence of complications among patients with acromegaly according to the All-Ukrainian National Register of Acromegaly Patients

Ускладнення Complications	Поширеність (%) Prevalence, %
Вузловий зоб Nodular goiter	65,9
Артеріальна гіпертензія Arterial hypertension	59,1
Артропатія Arthropathy	55,1
Репродуктивні порушення Reproductive disorders	49,6
Апное Apnea	33,0
Цукровий діабет Diabetes mellitus	31,0
Карпальний тунельний синдром Carpal tunnel syndrome	10,4
Поліпи товстого кишківника Intestinal polyps	3,1

Серед порушень вуглеводного обміну найчастіше діагностували цукровий діабет (31,0%), рідше — порушення глікемії натще (17,5%) та порушення толерантності до глюкози (5,1%).

Порушення вуглеводного обміну класифікувалися згідно з критеріями Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association) [15, 16]. Діагноз цукрового діабету встановлювали при рівнях глюкози плазми крові $\geq 7,0$ ммоль/л натще та/або $\geq 11,1$ ммоль/л через 2 години після навантаження 75 г глюкози. Порушення глікемії натще діагностували при рівні глюкози плазми крові $\geq 6,1$ - $<7,0$ ммоль/л натще та $<7,8$ ммоль/л через 2 години після навантаження 75 г глюкози. Діагноз порушення толерантності до глюкози виявляли при рівні глікемії $<7,0$ натще та $\geq 7,8$ - $<11,1$ ммоль/л через 2 години після навантаження 75 г глюкози.

Частота виявлених порушень вуглеводного обміну в пацієнтів з акромегалією в нашому дослідженні не відрізнялася від показників, вказаних в інших реєстрах [17-19].

Загальна частота серцево-судинної патології, яка є основною причиною смертності при акромегалії, становила 80,3%. Артеріальна гіпертензія на момент збору інформації реєструвалася у 59,1% пацієнтів, кардіомегалія — у 19,7%, ураження серцевих клапанів — у 14,4%, порушення серцевого ритму — у 5,3% і серцева недостатність — у 2,4%. Порівняно з даними інших реєстрів частота артеріальної гіпертензії у наших хворих була значно вищою — 59,1% проти 27-33% [17-19]. Наявність артеріальної гіпертензії підтверджувалася при рівні систолічного тиску >140 мм рт. ст. та/або діастолічного тиску >90 мм рт. ст. [20]. Частота інших важливих серцево-судинних ускладнень суттєво не відрізнялася порівняно з даними інших реєстрів [18, 19].

У 33% пацієнтів, які скаржилися на хропіння, мимовільне припинення дихання під час сну і/або сухість у роті після пробудження була запідозрена одна з ознак акромегалії — синдром нічного апное. Але підтвердити діагноз вдалося в 4,2% пацієнтів, оскільки рутинне проведення полісомнографії в Україні малодоступне. А отже, справжній рівень поширеності нічного апное серед наших хворих залишається невизначеним, хоча за даними літератури може бути діагностованим у чверті пацієнтів [18].

Акромегалія асоціюється зі збільшенням захворюваності на новоутворення, які займають друге місце серед супутніх захворювань після артеріальної гіпертензії та складають близько 30,1% [21]. У пацієнтів з акромегалією переважають доброякісні пухлини (71,6% від усіх випадків), а саме — поліпи товстого кишківника та вузловий зоб; зляккісні пухлини зустрічаються зрідка (4,5%), а у 20% хворих не виявлено новоутворень будь-якої локалізації [22].

У нашому Реєстрі переважає вузлова патологія щитоподібної залози, яка діагностована у 65,9% пацієнтів та підтверджена при проведенні ультразвукового дослідження.

Поширеність патології товстого кишківника серед пацієнтів Реєстру, найімовірніше, недооцінена, оскільки в більшості випадків (93,4%) при діагностиці акромегалії колоноскопія не проводилася. При включенні до Реєстру пацієнтам рекомендували пройти колоноскопію, результати якої будуть проаналізовані після отримання даних.

Діагноз зляккісних утворень було встановлено в 17 пацієнтів (3,8%), із них у 6 хворих — рак молочної залози, у 6 — рак щитоподібної залози, у 2 — рак шийки матки, у 1 — рак шкіри, у 1 — менінгіома та в 1 — тимоме.

Оскільки онкологічна патологія є однією з причин смерті при акромегалії, важливе своєчасне виявлення новоутворень і подальше патогенетичне та симптоматичне лікування. Але вірогідні статистичний аналіз і висновки можливо зробити при наявності спеціального медичного обладнання для проведення відповідних діагностичних процедур, наприклад, таких як колоноскопія.

Діагностика остеопорозу пацієнтам з акромегалією не проводилася, однак 2,9% пацієнтів мали переломи в анамнезі, що може свідчити про можливе зниження кісткової щільності та можливий остеопороз. В інших реєстрах частота остеопорозу в пацієнтів з акромегалією становить 12,3% [18], а отже наші пацієнти потребують проведення денситометрії та скринінгу на остеопороз.

Таким чином, деякі показники частоти коморбідних станів у нашому Реєстрі суттєво не відрізнялися від відповідних показників інших реєстрів, інші мали суттєву різницю, що пов'язано з пізньою діагностикою акромегалії та відсутністю широкого доступу до діагностичних ресурсів у нашій країні.

В останні роки активно впроваджуються методи лікування акромегалії. Підхід до терапії, що має високий профіль ефективності та безпеки, включає три види лікування: хірургічне, медикаментозне та променево [1, 23-25].

Частка пацієнтів, які взагалі не отримували лікування з приводу акромегалії, становить 17,3%. Причинами слугували наявність протипоказань до нейрохірургічного втручання, відмова пацієнта від хірургічного лікування або відсутність можливості отримання медикаментозного лікування.

У 67,9% пацієнтів методом первинного лікування було трансназальне трансфеноїдальне хірургічне втручання, що відповідає даним інших реєстрів [8, 12, 17]. Частка пацієнтів, що отримали нейрохірургічне лікування, як обов'язковий перший етап лікування, залишається стабільною протягом 2010-2021 рр., і продовжує бути значно нижчою за відповідний показник розвинених країн (до 95% за даними

Оригінальні дослідження

ACROSTUDY — Реєстру спостережень, призначеного для отримання даних про безпеку та ефективність терапії пегвісомантом — антагоністом рецепторів гормону росту, що використовується в лікуванні акромегалії).

Трансназальні операції при акромегалії в Україні переважно проводяться у великих нейрохірургічних центрах кваліфікованими нейрохірургами. Але, чіткого дотримання вимоги необхідного досвіду нейрохірурга (не менше 50 операцій на гіпофізі на рік) все ще немає. Як, фактично, і немає в Україні обов'язкового контролю дотримання принципу мультидисциплінарності у встановленні діагнозу та тактики лікування для більшості пацієнтів з акромегалією. На цей момент, автори констатують пошкваллення міждисциплінарної співпраці в галузі виконання вимог міжнародних протоколів лікування акромегалії та прагнення до створення експертних гіпофізарних центрів, які б забезпечували всі модальності лікування цього складного нейроендокринного захворювання.

Частота призначення пацієнтам променевої терапії була нижчою порівняно з іншими реєстрами та становила 12%, з яких у 79,6% випадків променева терапія поєднувалася з хірургічним лікуванням та у 20,4% проводилася як монотерапія. За даними інших реєстрів променевої терапії використовують переважно як доповнення до хірургічного лікування [8, 17].

Медикаментозне лікування отримували 265 пацієнтів (58,6%), із них прооперованих — 127 осіб (47,9%). При цьому потребували медикаментозного лікування 81,2% хворих. 191 пацієнт (72,08% від загальної кількості, хто отримував медикаментозну терапію) приймали агоністи дофаміну, 55 пацієнтів (20,75%) — аналоги соматостатину та 19 осіб (7,17%) — антагоніст рецепторів СТГ пегвісомант. Тобто, найчастіше пацієнтам з акромегалією призначалися агоністи дофаміну навіть при відсутності секреції аденомою пролактину. Хоча за даними метааналізу відомо, що тільки $\approx 30\%$ пацієнтів досягають біохімічного контролю при лікуванні каберголіном [26]. Серед агоністів дофаміну призначалися каберголін (61,3%) та бромокриптин (38,7%). Частота призначення медикаментозного лікування в наших хворих дещо нижча порівняно з іншими реєстрами, в яких відповідний

показник становить 68-78% [8, 17, 19]. Але крім факту призначення терапії важливе значення має препарат (фармакологічна група) та тривалість лікування.

Недостатній відсоток медикаментозної терапії та переважання серед препаратів агоністів дофаміну пов'язані з вкрай обмеженим доступом пацієнтів до дорогого патогенетичного лікування. На жаль, 100% забезпечення препаратами хворих на акромегалію на державному рівні відсутнє [27].

Та навіть при необхідності та наявній можливості призначення медикаментозного лікування вибір препарату, на жаль, у більшості випадків не враховував маркери відповіді на терапію аналогами соматостатину (індекс проліферативної активності Ki-67; експресія gsp-мутації, SSTR2, b-аррестину; співвідношення 2/5 типів SSTR2; наявність/відсутність SSTR5NMD4, AIP-мутації) у зв'язку з відсутністю можливостей їх визначення. Нагода визначати деякі маркери (зокрема, проліферативний індекс Ki-67 та співвідношення 2/5 типів SSTR2) для ширшого використання з'явилася лише останнім часом. Тому основними критеріями вибору препарату для пацієнтів були: розмір пухлини, вік хворого, інтенсивність сигналу на T-2 зображеннях магнітно-резонансної томографії, у деяких випадках — рівень СТГ через 2 год після введення октреотиду короткої дії.

Ефективність контролю акромегалії в пацієнтів, що отримували медикаментозне лікування оцінити складно, оскільки більшість пацієнтів приймають препарати нерегулярно з порушенням кратності приймання та нерегулярним біохімічним контролем. Нам вдалося проаналізувати дані лише 116 пацієнтів, які отримували короткий безперервний (не менше трьох місяців) курс лікування.

Згідно з міжнародними рекомендаціями метою лікування акромегалії є: біохімічна ремісія захворювання — нормалізація ІФР-1 до вікового рівня та зниження рівня СТГ (спорадичного або при проведенні глюкозо-толерантного тесту) < 1 нг/мл; контроль розміру аденоми та запобігання локальному мас-ефекту; зменшення клінічних проявів акромегалії; запобігання виникненню супутніх захворювань, а при їх виникненні — покращення їх перебігу; запобігання передчасній смерті [1]. У

пацієнтів, які отримують антагоністи рецепторів СТГ, при оцінці ремісії серед лабораторних показників враховується тільки рівень ІФР-1.

Серед усіх наших хворих повну клініко-лабораторну ремісію захворювання мали 6,2%, неповну ремісію — 9,1%; відсутність біохімічного контролю акромегалії діагностовано у 84,7%. 13,5% пацієнтів, попри неадекватний біохімічний контроль, відмічали покращення якості життя та поліпшення перебігу коморбідних захворювань.

Висновки

Реєстр пацієнтів з акромегалією та гіпофізарним гігантизмом є першим в Україні, а його дані постійно та динамічно оновлюються.

Дані Реєстру дозволяють констатувати вкрай низький відсоток досягнення клініко-лабораторної ремісії у хворих на акромегалію та, відповідно, прогнозувати суттєву тенденцію до подальшого розвитку коморбідних станів та підвищення показників смертності.

Ми прогнозуємо постійне збільшення кількості пацієнтів, внесених до Реєстру, і зміну частоти виявленої коморбідної патології та ускладнень, а також показників лікування.

Значний вплив на якість медичної допомоги при акромегалії має доступність пацієнтів до різних ресурсів, потрібних для діагностики та лікування цієї нозології (лабораторних, інструментальних і терапевтичних), а також характеристика та поточний стан місцевої системи охорони здоров'я. Враховуючи нерівнозначність доступу до ресурсів та клінічної практики в різних країнах, обмін даною інформацією може бути інформативним для дослідників даної патології.

Список використаної літератури

- Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Nov;99(11):3933-51. doi: 10.1210/jc.2014-2700.
- Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Sep;14(9):552-61. doi: 10.1038/s41574-018-0058-5.
- Тронько МД, Кваченюк АМ, Луценко ЛА, Супрун ІС, Охрімчук ОО. Орфанні захворювання в онкоендокринології (огляд літератури й власні дані). *Практична онкологія.* 2020;3(2):5-17 (Tronko MD, Kvachenyuk AM, Lutsenko LA, Suprun IS, Ohrimchuk OO. Orphan diseases in endocrinology (literature review and own experience). *Practical Oncology.* 2020;3(2):5-17). doi: 10.22141/2663-3272.3.2.2020.215659.
- Bolanowski M, Adnan Z, Doknic M, Guk M, Hána V, Ilovayskaya I, et al. Acromegaly: Clinical Care in Central and Eastern Europe, Israel, and Kazakhstan. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Feb 22;13:816426. doi: 10.3389/fendo.2022.816426.
- Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Mar;72(3):377-82. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x.
- Burton T, Le Nestour E, Neary M, Ludlam WH. Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database. *Pituitary.* 2016 Jun;19(3):262-7. doi: 10.1007/s11102-015-0701-2.
- Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary.* 2017 Feb;20(1):4-9. doi: 10.1007/s11102-016-0754-x.
- Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Mockel J, Velkeniers B, Muermans K, et al. AcroBel--the Belgian registry on acromegaly: a survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subjects. *Eur J Endocrinol.* 2007 Oct;157(4):399-409. doi: 10.1530/EJE-07-0358.
- Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Sep;95(9):4268-75. 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 Dec;16(4):545-53. doi: 10.1007/s11102-012-0454-0.
- Khyzhnyak O, Mykytyuk M, Guk M, Nikolaiev R, Gogitidze T. Clinical and hormonal features of acromegaly in patients from a ukrainian neuroendocrinology centre. *Problems of Endocrine Pathology.* 2019;68(2):119-30. doi: 10.21856/j-PEP.2019.2.17.
- Sesnilo G, Gaztambide S, Venegas E, Picó A, Del Pozo C, Blanco C, et al. Changes in acromegaly treatment over four decades in Spain: analysis of the Spanish Acromegaly Registry (REA). *Pituitary.* 2013 Mar;16(1):115-21. doi: 10.1007/s11102-012-0384-x.
- Schöfl C, Franz H, Grussendorf M, Honegger J, Jaurisch-Hancke C, Mayr B, et al. Long-term outcome in patients with acromegaly: analysis of 1344 patients from the German Acromegaly Register. *Eur J Endocrinol.* 2012 Dec 10;168(1):39-47. doi: 10.1530/EJE-12-0602.
- Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, Berchiolla P, Borraçino A, De Marinis L, et al. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. *Eur J Endocrinol.* 2012 Aug;167(2):189-98. doi: 10.1530/EJE-12-0084.
- American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020 Jan;43(Suppl 1):S14-S31. doi: 10.2337/dc20-S002.
- American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021 Jan;44(Suppl 1):S15-S33. doi: 10.2337/dc21-S002.
- Portocarrero-Ortiz LA, Vergara-Lopez A, Vidrio-Velazquez M, Uribe-Diaz AM, García-Dominguez A, Reza-Albarrán AA, et al. The Mexican Acromegaly Registry: clinical and biochemical characteristics at diagnosis and therapeutic outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Nov;101(11):3997-4004. doi: 10.1210/jc.2016-1937.
- Petrossians P, Daly AF, Natchev E, Maione L, Blijdorp K, Sahnoun-Fathallah M, et al. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocr Relat Cancer.* 2017 Oct;24(10):505-518. doi: 10.1530/ERC-17-0253.
- Maione L, Brue T, Beckers A, Delemer B, Petrossians P, Borson-Chazot F, et al. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol.* 2017 May;176(5):645-55. doi: 10.1530/EJE-16-1064.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018 Sep 1;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- Berthon A, Olsson DS, Björholt I, Johannsson G. Comorbidities, treatment patterns and cost-of-illness of acromegaly in Sweden: a register-linkage population-based study. *Eur J Endocrinol.* 2017 Feb;176(2):203-12. doi: 10.1530/EJE-16-0623.
- Matyjaszek-Matuszek B, Obel E, Lewicki M, Kowalczyk-Bołtuć J, Smoleń A. Prevalence of neoplasms in patients with acromegaly — the need for a national registry. *Ann Agric Environ Med.* 2018 Sep 25;25(3):559-61. doi: 10.26444/aaem/85652.

Оригінальні дослідження

23. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly--2011 update. *Endocr Pract.* 2011 Jul-Aug;17 Suppl 4:1-44. doi: 10.4158/ep.17.s4.1.
24. Cordido F, García Arnés JA, Marazuela Aspiroz M, Torres Vela E; grupo de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Guía práctica de diagnóstico y tratamiento de la acromegalia [Practical guidelines for diagnosis and treatment of acromegaly. Grupo de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición]. *Endocrinol Nutr.* 2013 Oct;60(8):457.e1-457.e15. Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2013.01.012.
25. Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU, Gadelha MR, Giustina A, Katznelson L, et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary.* 2021 Feb;24(1):1-13. doi: 10.1007/s11102-020-01091-7.
26. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 May;96(5):1327-35. doi: 10.1210/jc.2010-2443.
27. Тронько МД, Кваченюк АМ, Луценко ЛА, Супрун ІС, Охримчук ОО. Орфанні захворювання в ендокринології. *Ендокринологія.* 2020 Грудень 14;25(4):327-42 (Tronko MD, Kvachenyuk AM, Lutsenko LA, Suprun IS, Ohrimchuk OO. Orphan diseases in endocrinology. *Endokrynologia.* 2020 Dec 14;25(4):327-42. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-4.327.

Список скорочень

ІФР-1 — інсуліноподібний фактор росту-1

Реєстр — Всеукраїнський національний реєстр хворих на акромегалію

СТГ — соматотропний гормон

Register — All-Ukrainian National Register of Acromegalia Patients

The problem of acromegalia in Ukraine. Creation of the All-Ukrainian National Register of Acromegaly Patients and analysis of previous data

M.D. Tronko¹, Yu.I. Karachentsev², A.M. Kvachenyuk¹, O.O. Khyzhnyak², M.O. Huk³, O.M. Voznyak⁴, L.A. Lutsenko¹

¹State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

²State Institution «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

³State Institution «Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

⁴Feofania Clinical Hospital of the State Administration of Affairs

Abstract. Acromegaly is a rare disease with a latent origin, caused by hypersecretion of somatotrophic hormone, usually due to pituitary adenoma. **The aim** is to study the initial data of the All-Ukrainian National Register of Acromegaly Patients (hereinafter — the Register), accumulated during the first year of its operation, and to create recommendations for the management of patients with uncontrolled disease. **Material and methods.** The analysis of epidemiological, biochemical and clinical characteristics of patients with acromegaly, assessment of patients' coverage by different methods of treatment (neurosurgical, medical and/or radiation), detection

of comorbid diseases, assessment of quality of care and compliance of Ukrainian medical realities with international standards of patient management. The diagnosis was made by performing a glucose tolerance test and determining insulin-like growth factor.

Results. From 2020 to the present, data is being collected to create the Register, which is located on a single local server and computer facilities of the public organization «Ukrainian Association of Clinical Endocrinologists». As of February 1, 2022, the Register contains data for 452 patients with acromegaly, although the estimated number of patients with acromegaly for Ukraine according to the probable population prevalence should be 1158-5661 patients. The ratio of women to men was 3.1:1. The average age of diagnosis is 43 years (for men — 40 years, for women — 44 years). According to the results of magnetic resonance imaging, 357 people (79%) had macroadenomas, 77 people (17%) had microadenomas and in 18 people (4%) the size of the tumor was uncertain. The main symptoms of acromegaly were acromegaloid facial features (96.9%), arthralgia (73.9%), headache (71.5%), fatigue (50.9%), hyperhidrosis (48.5%), hypertension 44.0%, muscle weakness (42.0%), menstrual disorders (27.0%), sleep apnea syndrome (23.9%), decreased visual acuity (23.5%), depression (23.0%), bone pain (19.0%), dizziness (15.0%), obesity (12.0%), decreased libido (10.6%), edema (6.0%), galactorrhea in women (4.9%) and infertility (3.0%). 92.9% of patients in the Register had complications, including pathology of the thyroid gland (65.9%), hypertension (59.1%), acromegaly arthropathy (55.1%), reproductive disorders (49.6%), night apnea (33.0%), diabetes mellitus (31.0%), carpal tunnel syndrome (10.4%) and intestinal polyps (3.1%). Among the disorders of carbohydrate metabolism, diabetes mellitus was most often diagnosed (31.0%), less often — impaired fasting blood glucose disorders (17.5%) and impaired glucose tolerance (5.1%). The overall incidence of cardiovascular pathology was 80.3%, of which hypertension (59.1%), cardiomegaly (19.7%), heart valve disease (14.4%), cardiac arrhythmia (5.3%) and heart failure (2.4%) were registered. The diagnosis of malignancies was established in 17 patients, of which 6 patients had breast cancer, 6 had thyroid cancer, 2 had cervical cancer, 1 had skin cancer, 1 had meningioma and 1 had thymoma. In 67.9% of patients, the method of primary treatment was transnasal transsphenoidal surgery. The frequency of prescribing radiation therapy to patients was 12.0%, of which in 79.6% of cases radiation therapy was combined with surgical treatment and in 20.4% was performed as monotherapy. 265 patients (58.6%) received medical treatment, of which 127 were operated (47.9%). 81.2% of patients required medical treatment. 191 patients (72.1% of the total number receiving drug therapy) received dopamine agonists, 55 patients (20.7%) — somatostatin analogues and 19 people (7.2%) — pegvisomant. The proportion of patients who did not receive treatment for acromegaly is 17.3%. Among all patients, 6.2% had complete clinical and laboratory remission of the disease, 9.1% had incomplete remission; lack of biochemical control of acromegaly was diagnosed in 84.7%. 13.5% of patients, despite inadequate biochemical control, reported an improvement in qual-

ity of life and improved course of comorbid diseases. **Conclusions.** Data from the Register allow to state an extremely low percentage of clinical and laboratory remission in patients with acromegaly and, accordingly, to predict a significant trend towards further development of comorbid conditions, increased mortality, steady increase in the number of patients included in the Register, changes in the frequency of detected comorbid pathology and complications, as well as treatment indicators.

Keywords: acromegaly, All-Ukrainian National Register of Acromegaly Patients, diagnosis, treatment.

Для цитування: Тронько МД, Караченцев ЮІ, Кваченюк АМ, Хижняк ОО, Гук МО, Возняк ОМ, Луценко ЛА. Проблема акромегалії в Україні. Створення Всеукраїнського національного Реєстру хворих на акромегалію та аналіз попередніх даних. *Ендокринологія.* 2022;27(2):96-105. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.96.

Адреса для листування: Луценко Лариса Андріївна, Lucenko_L_A@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0001-7421-0981; Караченцев Юрій Іванович, д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, завідувач хірургічного відділення, директор ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», ORCID: 0000-0003-1317-6999; Кваченюк Андрій Миколайович, д-р мед. наук, проф., завідувач відділу орфанних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0001-6886-3804; Хижняк Оксана Олегівна, д-р мед. наук, проф., завідувачка відділу клінічної ендокринології, завідувачка відділення вікової ендокринології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», ORCID: 0000-0002-4541-5248; Гук Микола Олександрович, д-р мед. наук, проф., головний науковий співробітник відділу нейроонкології та нейрохірургії дитячого віку ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України», ORCID: 0000-0003-0614-7364; Возняк Олександр Михайлович, д-р мед. наук, керівник центру нейрохірургії клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, ORCID: 0000-0001-8254-9811; Луценко Лариса Андріївна, канд. мед. наук, провідн. наук. співроб. науково-практичного відділу орфанних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0001-7587-0324.

Особистий внесок: Тронько М.Д. — обговорення отриманих результатів, рецензування статті; Караченцев Ю.І. — рецензування статті; Кваченюк А.М. — концепція та дизайн дослідження, аналіз та інтерпретація результатів, редагування статті; Хижняк О.О. — відбір хворих для аналізу, виконання досліджень; Гук М.О. — відбір хворих для аналізу, виконання досліджень, редагування статті; Возняк О.М. — відбір хворих для аналізу, виконання досліджень; Луценко Л.А. — збір даних літератури, відбір хворих для аналізу, виконання досліджень, аналіз та інтерпретація результатів, підготовка та написання статті, оформлення статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного

фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 17.02.2022 р.; перероблена 20.04.2022 р.; прийнята до друку 21.06.2022 р.; надрукована 30.06.2022 р.

For citation: Tronko MD, Karachentsev Yul, Kvachenyuk AM, Khyzhnyak OO, Huk MO, Voznyak OM, Lutsenko LA. The problem of acromegalia in Ukraine. Creation of the All-Ukrainian National Register of Acromegaly Patients and analysis of previous data. *Endokrynologia.* 2022;27(2):96-105. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.96.

Correspondence address: Lutsenko Larysa Andriyivna, Lucenko_L_A@ukr.net; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAN of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-7421-0981; Karachentsev Yuriy Ivanovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Surgical Department, Director of the State Institution «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-1317-6999; Kvachenyuk Andriy Mykolayovych, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Orphan Diseases of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-6886-3804; Khyzhnyak Oxana Olehivna, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Clinical Endocrinology, Head of the Department of Age Endocrinology, State Institution «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-4541-5248; Huk Mykola Oleksandrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Chief Researcher of the Department of Children's Neurooncology and Neurosurgery, State Institution «Romodanov Neurosurgery Institute of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-0614-7364; Voznyak Oleksandr Mykhaylovych, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Neurosurgery Center of the Feofania Clinical Hospital of the State Administration of Affairs, ORCID: 0000-0001-8254-9811; Lutsenko Larysa Andriyivna, Cand. Sci. (Medicine), Lead Researcher of Department of Orphan Diseases of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-7587-0324.

Personal contribution: Tronko M.D. — discussion of the results obtained, editing the article; Karachentsev Yu.I. — editing the article; Kvachenyuk A.M. — concept and design of research, analysis and interpretation, editing the article; Khyzhnyak O.O. — selection of patients for analysis, research; Huk M.O. — selection of patients for analysis, research, editing the article; Voznyak O.M. — selection of patients for analysis, research; Lutsenko L.A. — study of literature on the topic, selection of patients for analysis, research, analysis and interpretation, preparation and writing an article, article design.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: the authors declared no conflict of interest and financial obligations.

Article: received February 17, 2022; revised April 20, 2022; accepted June 21, 2022; published June 30, 2022.