

Оригинальная статья

УДК: 616 – 006.03

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-1-65-71>

Первичные признаки макроаденом гипофиза, а также специалисты, к которым обращаются пациенты

Ю.Г. Кривошеева, И.А. Иловайская

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
Москва, Россия

Автор, ответственный за переписку: Кривошеева Юлия Григорьевна, yulya.k.89@inbox.ru

Аннотация. Цель: оценить первые жалобы пациентов с макроаденомами гипофиза, а также специализацию врачей, к которым они обращались в первую очередь. **Материал и методы:** проанализированы данные историй болезни и амбулаторных карт 343 пациентов с макроаденомами гипофиза (хотя бы один из размеров опухоли >10 мм), такими как гормонально-неактивные аденомы гипофиза (ГНАГ, n=143), пролактиномы (n=67), соматотропиномы (n=133). Пациенты были обследованы до проведения какого-либо лечения. **Результаты:** наиболее часто первыми жалобами пациентов с макроаденомами гипофиза были головная боль (137/343 (40%)), нарушение зрения (86/343 (25%)), общая слабость и повышенная утомляемость (69/343 (20,1%)), у пациенток репродуктивного возраста — нарушения менструального цикла. Головная боль не зависела от размера и объёма опухоли, в то время как нарушения зрения встречались чаще у пациентов с большим объёмом опухоли и МР-признаками компрессии хиазмы. Наиболее часто пациенты с макроаденомами гипофиза обращались к неврологу (91/343 (26,5%)), 44/343 (12,8%) — к офтальмологу, 44/265 (16,6%) — к гинекологу и 41/343 (12%) — терапевту. **Выводы:** невролог, офтальмолог, гинеколог и терапевт должны быть осведомлены о необходимости исключения макроаденомы гипофиза у пациентов с головными болями, нарушением зрения, нарушениями менструального цикла (у женщин репродуктивного возраста) и неспецифическими жалобами общего характера, которые могут быть маркером наличия макроаденомы опухоли гипофиза.

Ключевые слова: макроаденома гипофиза, гормонально неактивные аденомы гипофиза (ГНАГ), пролактинома, акромегалия, первые жалобы, первичный специалист.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Кривошеева Ю.Г., Иловайская И.А. Первичные признаки макроаденом гипофиза, а также специалисты, к которым обращаются пациенты. *Медицинский вестник Юга России.* 2022;13(1):65-71. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-65-71

Primary signs of pituitary macroadenomas of different hormonal activity and specialists to whom patients referred at the first time

Y.G. Krivosheeva, I.A. Il'ovayskaya

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Corresponding author: Yulia G. Krivosheeva, yulya.k.89@inbox.ru

Abstract. Purpose: evaluate the first complaints of patients with pituitary macroadenomas, as well as the specialization of doctors, to whom they referred at the first time. **Material and methods:** data of medical records of 343 patients with pituitary macroadenomas (at least one tumor size >10 mm) were analyzed: non-functioning pituitary adenomas (NFPA, n=143), prolactinomas (n=67), somatotropinomas (n=133). Patients were examined prior to any treatment. **Results:** In total, the most common first complaints of patients with pituitary macroadenomas were: headache - 137/343 (40%), visual impairment - 86/343 (25%), general weakness and fatigue - 69/343 (20.1%), in female patients of reproductive age - menstrual irregularities. Headache did not depend on tumor size and volume, while visual disturbances were more common in patients with larger tumor volume and MR signs of chiasm compression. The most often patients with pituitary macroadenomas referred to: a neurologist 91/343 (26.5%), an ophthalmologist 44/343 (12.8%), 44/265 (16.6%) a gynecologist and a general practitioner – according to 41/343 (12%). **Conclusions:** A neurologist, ophthalmologist, gynecologist, and general practitioner should be aware of a pituitary macroadenoma in patients with headaches, visual disturbances, menstrual disorders (in women of reproductive age) and non-specific general complaints that may be a marker of the presence of a pituitary tumor macroadenoma.

Keywords: pituitary macroadenomas, NFPA, prolactinoma, acromegaly, first complaints, primary specialist.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Krivosheeva Y.G., Ilovayskaya I.A. Primary signs of pituitary macroadenomas of different hormonal activity and specialists to whom patients referred at the first time. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(1):65-71. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-65-71

Введение

Макроаденомы гипофиза проявляются различной симптоматикой за счёт сдавления окружающих структур головного мозга, включая ножку гипофиза и перекрёст зрительных нервов, а также за счёт гормональной дисфункции аденогипофиза [1,2]. Это может привести к развитию многообразных осложнений, сопровождающихся прогрессирующей инвалидизацией, сокращением продолжительности жизни, повышенным риском смертности по отношению к общей популяции [2–4].

За последние годы многими исследователями делается акцент на ранней диагностике опухолей гипофиза для сокращения периода от появления первых симптомов заболевания для постановки окончательного диагноза. Например, для больных с акромегалией этот показатель, по данным различных исследований, варьируется от 5 до 14 лет [6, 7]. Пациенты неоправданно длительно находятся в активной стадии заболевания, что позволяет к моменту диагностики сложиться уже целому спектру коморбидных заболеваний, осложняющих терапию пациента [3,5,8]. В недавнем сравнительном исследовании двух центров по обследованию пациентов акромегалии была отмечена значительная вариабельность в описании жалоб и симптомов (более 20%), причём эти различия не зависели от степени повышения уровня гормона роста и/или инсулиноподобного фактора роста 1 типа [9]. Это говорит о том, что необходимы дополнительные исследования с оценкой первичных жалоб и врачебных специальностей, к которым обращаются пациенты за медицинской помощью.

Цель исследования — оценить первые жалобы пациентов с макроаденомами гипофиза, а также первичных специалистов, к которым они обращались.

Материалы и методы

Проанализированы данные историй болезни и амбулаторных карт 343 пациентов с макроаденомами гипофиза различной гормональной активности (хотя бы один из размеров опухоли >10 мм): гормонально-неактивные аденомы гипофиза (ГНАГ, n=143), пролактиномы (n=67), соматотропиномы (n=133). Пациенты были обследованы до проведения какого-либо лечения.

Гормонально-неактивными считались аденомы гипофиза у пациентов с нормальным уровнем ИРФ-1 и повышением уровня пролактина не более, чем в 2 раза в верхней границе референсных значений; гормонально-активными считались те аденомы, у которых, помимо характерных клинических симптомов, имелись гормональные нарушения. Диагностическими критериями соматотропиномы были значимое повышение уровня ИРФ-1 и отсутствие подавления концентрации СТГ менее 1 нг/мл в ходе теста с нагрузкой глюкозой; диагностическим критерием пролактиномы являлось значимое (более, чем в 4 раза в верхней границе референсных значений) повышение уровня пролактина.

Критериями включения в исследование были наличие опухоли гипофиза с хотя бы одним размером более 10 мм, диагноз соматотропиномы, пролактиномы или гормонально-неактивной опухоли гипофиза после проведенного гормонального обследования.

Критериями исключения было отсутствие подавления уровня кортизола в ходе малой дексаметазоновой пробы (уровень кортизола более 50 нмоль/л), невозможность дифференциальной диагностики гормонально-неактивной опухоли гипофиза с гиперпролактинемией и пролактиномы.

Характеристика пациентов, включённых в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица / Table 1

Характеристика пациентов с макроаденомами гипофиза различной гормональной активности
Characteristics of patients with pituitary macroadenomas with different hormonal activity

Характеристики <i>Characteristics</i>	Группы <i>Groups</i>	Гормонально неактивные аденомы гипофиза (ГНАГ) <i>Non-functioning pituitary adenomas (NFPA)</i> n=143	Пролактиномы <i>Prolactinomas</i> n=67	Соматотропиномы <i>Somatotropinomas</i> n=133
Возраст пациентов (годы) <i>Patients' age (years)</i> Me [25;75]		63,5 [54;71,3]	49,5 [41;64,8]	60 [48; 69]
Соотношение женщин/мужчин <i>Rate Female/Male</i> (%)		69,9 / 30,1	67,2 / 32,8	79,5 / 20,5

Таблица / Table 2

Характеристика размеров макроаденом гипофиза различной гормональной активности
Characteristics of pituitary macroadenomas of different hormonal activity

Параметр <i>Parameters</i>	ГНАГ <i>NFPA</i> n=143	ПРЛ <i>Prolactinomas</i> n=67	СТГ <i>Somatotropinomas</i> n=133	p
Сагиттальный размер (мм) <i>Sagittal size (mm)</i>	20 [16; 28]	21 [15; 30,5]	18 [14; 23]	0,022
Вертикальный размер (мм) <i>Vertical size (mm)</i>	22 [15; 27,5]	20 [14,5; 24,5]	17 [12; 22]	0,001
Фронтальный размер (мм) <i>Frontal size (mm)</i>	23 [16,5; 28]	21 [15,5; 30]	18 [13,5; 22]	0,005
Объём опухоли (мм ³) <i>Tumor volume (mm³)</i>	5417 [2213; 11 916]	5365 [1482; 10 566]	2803 [1231; 4723]	0,001

Характеристика размеров макроаденом представлена в таблице 2.

МРТ головного мозга с прицельным исследованием гипофиза выполнялось на высокопольном аппарате InteraAchieva (фирмы PHILIPS) со сверхсильной напряжённостью магнитного поля 3,0 Тл, с внутривенным введением внеклеточных гадолинийсодержащих контрастных препаратов. Оценивали максимальный линейный размер в вертикальной, сагиттальной (переднезадней) и фронтальной (поперечной) плоскостях, единица измерения — миллиметр. Для вычисления объёма опухоли гипофиза использовалась следующая формула: $ABC \cdot \pi \cdot 4/3$, где ABC — размеры полуосей (сагиттальной, вертикальной и фронтальной) опухоли. Также характеризовали частоту и характер распространения опухоли за пределы турецкого седла.

Пациенты были осмотрены офтальмологом, проводился осмотр глазного дна (офтальмоскоп HeineBeta 200), периметрия (периметр OculusCenterfieldplus № SN 0801 8960). Признаками хиазмального синдрома считались три клинических признака, такие как атрофия зрительного нерва, сужение полей зрения, снижение остроты зрения.

Исследование проведено в рамках диссертационной работы «Гормональные нарушения у пациентов с макроаденомами гипофиза», одобрено независимым комитетом по этике №1 от 22.01.2015. Все пациенты подписывали информированное согласие.

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 13.2 (Dellinc., USA). Гипотезу о нормальности распределения количественных переменных проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Условия нормальности распределения и равенства дисперсий не выполнялись для исследуемых переменных, поэтому использовались критерии для непараметрических данных. Для количественных переменных рассчитывали медианы и квартили. Сравнение трех групп проводилось с помощью критерия Крускала-Уоллиса с дальнейшим апостериорным анализом с поправкой на множественные сравнения. Анализ качественных данных проводился с помощью точного критерия Фишера с поправкой Бонферрони при множественных попарных сравнениях.

Результаты

Жалобы пациентов с макроаденомами гипофиза различной гормональной активности представлены на рисунке 1.

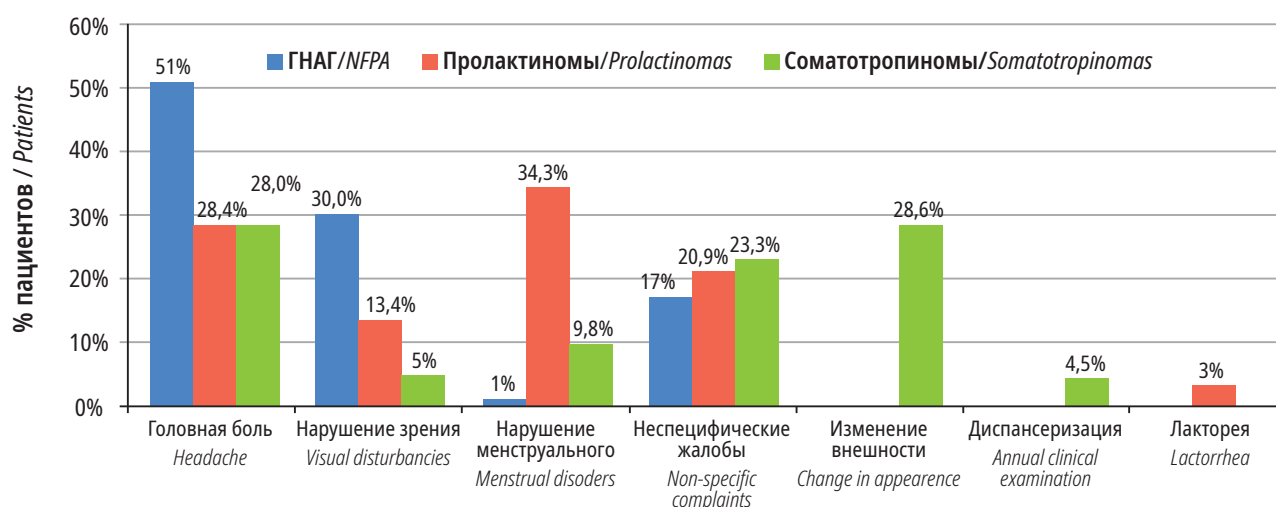


Рисунок 1. Первичные жалобы пациентов с макроаденомами гипофиза различной гормональной активности.
Figure 1. Primary signs in patients with pituitary macroadenomas of various hormonal activity

В целом, наиболее часто пациенты с макроаденомами гипофиза жаловались на головную боль (137/343 (40%)), нарушение зрения (86/343 (25%)), на общую слабость и повышенную утомляемость, которые были объединены в группу «неспецифические жалобы», — 69/343 (20,1%). Если рассматривать жалобы в зависимости от вида опухоли гипофиза, в группе ГНАГ превалировали жалобы на головную боль, в группе пролактином — на нарушения менструального цикла, а в группе соматотропином

на первое место выступали жалобы на изменение внешности. Кроме того, только у пациентов с соматотропином диагноз был поставлен при диспансеризации.

Учитывая, что наиболее частыми жалобами были головная боль и нарушение зрения, мы провели сравнительный анализ ряда клинико-морфологических параметров у пациентов с макроаденомами гипофиза в зависимости от наличия или отсутствия этих симптомов (табл. 3–4).

Таблица / Table 3

Характеристики макроаденом гипофиза различной гормональной активности в зависимости от наличия/отсутствия головной боли
Characteristics of pituitary macroadenomas of different hormonal activity in subgroups with and without headache

Показатель <i>Parameter</i>	Головная боль есть <i>Headache YES</i> (n=137)	Головная боль нет <i>Headache NO</i> (n=204)	Значение P
Соотношение ж/м (%) <i>Rate F/M (%)</i>	64,2/35,8	77,5/22,5	0,008
Возраст постановки диагноза <i>Age at diagnosis (years)</i>	53 [37,5; 61,5]	51 [38,3; 60,8]	0,654
Сагиттальный размер (мм) <i>Sagittal size (mm)</i>	18,2 [15,3; 27,5]	19,7 [14; 26,8]	0,690
Вертикальный размер (мм) <i>Vertical size (mm)</i>	20 [14; 25,5]	19 [13,2; 26]	0,750
Фронтальный размер (мм) <i>Frontal size (mm)</i>	20 [15; 24,5]	20 [14; 26]	0,603
Объём (мм ³) <i>Tumor volume (mm³)</i>	3567 [1578,2; 7719]	3697 [1296,8; 8094,3]	0,804
Компрессия хиазмы (%) <i>MR-sign of chiasma compression (%)</i>	39,7	37,3	0,664
Хиазмальный синдром (%) <i>Chiasmal syndrome (%)</i>	31,1	31,6	0,929

Таблица / Table 4

Характеристики макроаденом гипофиза различной гормональной активности в зависимости от наличия/отсутствия нарушений зрения
Characteristics of pituitary macroadenomas of different hormonal activity depending on the presence/absence of visual impairment

Показатель <i>Parameter</i>	Нарушение зрения Есть <i>Visual impairment YES</i> (n=80)	Нарушение зрения Нет <i>Visual impairment NO</i> (n=262)	Значение P
Соотношение ж/м (%) <i>Rate F/M (%)</i>	61,3/38,8	75,2/24,8	0,015
Возраст постановки диагноза <i>Age at diagnosis (years)</i>	55 [41; 61]	51 [35; 61]	0,323
Сагиттальный размер (мм) <i>Sagittal size (mm)</i>	25 [19,6; 31]	18 [14; 23,5]	0,001
Вертикальный размер (мм) <i>Vertical size (mm)</i>	25 [18,6; 32]	18 [13; 24]	0,001
Фронтальный размер (мм) <i>Frontal size (mm)</i>	25 [20; 35]	18 [14; 23]	0,001
Объём (мм ³) <i>Tumor volume (mm³)</i>	7793,8 [3982,5; 18 527,3]	2911,5 [1248,0; 5939,8]	0,001
Компрессия хиазмы (%) <i>MR-sign of chiasma compression (%)</i>	68,8	28,6	0,001
Хиазмальный синдром (%) <i>Chiasmal syndrome (%)</i>	66,2	20,9	0,001

Головная боль не зависела от размеров и объёма опухоли гипофиза, однако чаще отмечалась у мужчин.

При оценке наличия/отсутствия нарушений зрения в группе ГНАГ все размеры были статистически значимо больше в группе пациентов с жалобами на нарушение зрения. У пациентов с жалобами на нарушения зрения признаки компрессии хиазмы и хиазмальный синдром встречались чаще, чем у пациентов без нарушения зрения. Интересно отметить, что в группе пациентов с пролактиномами жалобы на нарушение зрения преимущественно чаще встречались у мужчин. В группе пролактином

статистической значимости размеров не было получено, однако компрессия хиазмы встречалась чаще в группе пациентов с жалобами на нарушение зрения, а хиазмальный синдром встречался статистически значимо чаще. В группе соматотропином при оценке размеров статической значимости не отмечено, однако компрессия хиазмы встречалась чаще у пациентов с жалобами на нарушение зрения.

Наиболее часто пациенты с макроаденомами гипофиза обращались к неврологу 91/343 (26,5%), 44/343 (12,8%) — к офтальмологу, 44/265 (16,6%) — к гинекологу, к терапевту — 41/343 (12%).

Таблица / Table 5

Первичный специалист пациентов с макроаденомами гипофиза различной гормональной активности
The first specialist to whom patients with pituitary macroadenomas with different hormonal activity referred

Первичный специалист First specialist	Распространённость/Prevalence		
	ГНАГ (NFPA) n (%)	Пролактиномы Prolactinomas n (%)	Соматотропиномы Somatotropinomas n (%)
Невролог/neurologist	56 (35,4%)	18 (26,9%)	17 (12,8%)
Офтальмолог/ophthalmologist	34 (21,5%)	10 (14,9%)	-
Гинеколог/gynecologist	-	27 (57,4%)	17 (14,9%)
Эндокринолог/endocrinologist	10 (6,3%)	2 (3,0%)	36 (27,1%)
Терапевт/general practitioner	14 (8,9%)	3 (4,5%)	31 (23,3%)
СМП/ambulance	5 (3,2%)	2 (3,0%)	1 (0,75%)
Самостоятельно/on one's own	5 (3,2%)	1 (1,5%)	9 (6,8%)
Нейрохирург/neurosurgeon	2 (1,3%)	1 (1,5%)	-
ЛОР/otolaryngologist	2 (1,3%)	-	3 (2,5%)
Стоматолог/stomatologist	-	-	1 (0,75%)
Хирург-эндокринолог/ Endocrine-surgeon	-	-	1 (0,75%)
Торакальный хирург/ thoracic surgeon	-	-	1 (0,75%)
Уролог/urologist	-	1 (1,5%)	-
Травматолог/traumatologist	-	1 (1,5%)	1 (0,75%)

Обсуждение

Целью исследования было оценить распространённость именно первых жалоб у пациентов с макроаденомами гипофиза с различной гормональной активностью. Оценка первых жалоб крайне важна при выборе тактики обследования, и задержка на этом этапе может удлинить срок постановки окончательного диагноза. В нашем исследовании наиболее частыми первыми жалобами пациентов с опухолями гипофиза были головная боль (40%) и нарушение зрения (25%). У ряда пациентов головные боли и проблемы со зрением появлялись/выявлялись в дальнейшем при активном расспросе или обследовании. В целом, в нашей когорте пациентов головная боль отмечалась у 88,3% пациентов (ГНАГ — 86,9%, пролактиномы — 81%, соматотропиномы — 93%), зрительные нарушения — у 75,7% (ГНАГ — 82,6%, пролактиномы — 70,3%, соматотропиномы — 71,2%), что соответствует данным других исследований [10,11]. Соответственно, наиболее часто пациенты обращались за первичной помощью к

неврологу и офтальмологу. В исследовании LalRehmanetall [10] оценивалась частота головной боли у 63 пациентов с преимущественно гормонально-неактивными аденомами гипофиза, среди которых были и микроаденомы. Частота головной боли и нарушения зрения составили 87,3% и 88,8%, соответственно. Если оценивать именно первые жалобы, с которыми пациенты впервые обращались на приём к врачу той или иной специальности, как в нашем исследовании, частота этих клинических симптомов несколько меньше.

Были выявлены некоторые различия спектра первичных жалоб и первичных специалистов у макроаденом гипофиза в зависимости от типа гормональной активности. Так, пациенты с ГНАГ — это старшая возрастная группа, поэтому для них нехарактерны жалобы на репродуктивные нарушения. На первое место выходили жалобы, связанные с эффектами массы опухоли. Первыми специалистами были невролог и офтальмолог. Среди пролактином преобладают пациентки репродуктивного

возраста, которые жаловались в первую очередь на нарушения менструального цикла и меньше обращали внимание на головную боль. Соответственно, наиболее часто первым специалистов в этой подгруппе пациентов был гинеколог. Для пациентов с акромегалией характерны соматические жалобы, и первыми специалистами были терапевт и эндокринолог. Небольшая часть пациенток репродуктивного возраста с соматотропиномами обращалась за помощью и к гинекологу, так как встречались смешанные макроаденомы гипофиза (СТГ и пролактин-секретирующие), в связи с чем на первый план выходили жалобы на нарушения менструального цикла.

Интересно, что частота головной боли не зависела от размеров и свойств опухоли гипофиза. В то время как нарушения зрения отмечались реже при гормонально-активных макроаденомах гипофиза по сравнению с гормонально-неактивными. С одной стороны, это можно объяснить тем, что гормональные нарушения «мотивируют» пациентов обращаться к врачам до того, как развились неврологические и офтальмологические нарушения. С другой стороны, это может быть связано с особенностями роста макроаденом гипофиза с различной гормональной активностью. Эти особенности были подробно описаны в нашей предыдущей работе [12]: гормонально-неактивные макроаденомы гипофиза наиболее часто демонстрируют именно супраселлярный рост, и при них чаще отмечаются МР-признаки компрессии хиазмы. Жалобы на нарушения зрения пациентов с соматотропиномами не были первостепенными, вероятнее, по причине преобладания инфраселлярного направления роста.

Таким образом, пациенты с ГНАГ не обращались к гинекологу, пациенты с пролактиномами не обращались к терапевту, а пациенты с соматотропиномами не обращались к офтальмологу.

Заключение

В целом, головная боль и нарушения зрения были наиболее частыми жалобами в нашей когорте пациентов с макроаденомами гипофиза. Цефалгический синдром и/или нарушения полей зрения являются абсолютными показаниями для проведения МРТ гипоталамо-гипофизарной области, с прицельным исследованием области гипофиза. Невролог и офтальмолог должны быть осведомлены о необходимости подобного исследования для исключения макроаденомы гипофиза.

Нарушения менструального цикла у женщин репродуктивного возраста также могут быть маркером наличия гормонально-активной опухоли гипофиза, о чем должны быть информированы гинекологи.

Терапевты и врачи общей практики должны знать основные клинические маски акромегалии для более раннего выявления соматотропином.

Информированность врачей смежных специальностей о клинических проявлениях опухолей гипофиза с различной гормональной активностью может способствовать сокращению сроков маршрутизации больных на последующие этапы диагностического поиска.

Своевременная диагностика, правильный план обследования, раннее назначение заместительной терапии при необходимости позволяют поставить правильный диагноз, назначить лечение и избежать жизнеугрожающих осложнений при курации пациентов с опухолями гипофиза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arafah BM, Prunty D, Ybarra J, Hlavin ML, Selman WR. The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(5):1789-93. DOI: 10.1210/jcem.85.5.6611.
2. Mercado M, Melgar V, Salame L, Cuenca D. Clinically non-functioning pituitary adenomas: Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(7):384-395. (In English, Spanish). DOI: 10.1016/j.endinu.2017.05.009.
3. Esposito D, Ragnarsson O, Johannsson G, Olsson DS. Prolonged diagnostic delay in acromegaly is associated with increased morbidity and mortality. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(6):523-531. DOI: 10.1530/EJE-20-0019
4. Tampourlou M, Fountas A, Ntali G, Karavitaki N. Mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary.* 2018;21(2):203-207. DOI: 10.1007/s11102-018-0863-9
5. Caron P, Brue T, Raverot G, Tabarin A, Cailleux A, et al. Signs and symptoms of acromegaly at diagnosis: the physician's and the patient's perspectives in the ACRO-POLIS study. *Endocrine.* 2019;63(1):120-129. DOI: 10.1007/s12020-018-1764-4.
6. Беляя Ж.Е., Голоунина О.О., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Исаков М.А., и др. Эпидемиология, клинические проявления и эффективность различных методов лечения акромегалии по данным единого российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной системы. *Проблемы Эндокринологии.* 2020;66(1):93-103. DOI: 10.14341/probl10333.

REFERENCES

1. Arafah BM, Prunty D, Ybarra J, Hlavin ML, Selman WR. The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(5):1789-93. DOI: 10.1210/jcem.85.5.6611.
2. Mercado M, Melgar V, Salame L, Cuenca D. Clinically non-functioning pituitary adenomas: Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(7):384-395. (In English, Spanish). DOI: 10.1016/j.endinu.2017.05.009.
3. Esposito D, Ragnarsson O, Johannsson G, Olsson DS. Prolonged diagnostic delay in acromegaly is associated with increased morbidity and mortality. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(6):523-531. DOI: 10.1530/EJE-20-0019
4. Tampourlou M, Fountas A, Ntali G, Karavitaki N. Mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary.* 2018;21(2):203-207. DOI: 10.1007/s11102-018-0863-9
5. Caron P, Brue T, Raverot G, Tabarin A, Cailleux A, et al. Signs and symptoms of acromegaly at diagnosis: the physician's and the patient's perspectives in the ACRO-POLIS study. *Endocrine.* 2019;63(1):120-129. DOI: 10.1007/s12020-018-1764-4.
6. Belaya Z.E., Golounina O.O., Rozhinskaya L.Y., Melnichenko G.A., Isakov M.A., et al. 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. (In Russ.) DOI: 10.14341/probl10333

7. 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.
8. Wang K, Guo X, Yu S, Gao L, Wang Z, et al. Patient-Identified Problems and Influences Associated With Diagnostic Delay of Acromegaly: A Nationwide Cross-Sectional Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:704496. DOI: 10.3389/fendo.2021.704496.
9. Varlamov EV, Niculescu DA, Banskota S, Galoiu SA, Poiana C, Fleseriu M. Clinical features and complications of acromegaly at diagnosis are not all the same: data from two large referral centers. *Endocr Connect.* 2021;10(7):731-741. DOI: 10.1530/EC-21-0035
10. Rehman L, Rehman UL, Jabeen R, Rizvi R. Endoscopic Trans-Sphenoidal surgery; Efficacy and response in Pituitary Adenoma. *Pak J Med Sci.* 2018;34(2):412-417. DOI: 10.12669/pjms.342.14002.
11. Al Dahmani K, Afandi B, Elhouni A, Dinwal D, Philip J, et al. Clinical Presentation, Treatment, and Outcome of Acromegaly in the United Arab Emirates. *Oman Med J.* 2020;35(5):e172. DOI: 10.5001/omj.2020.114.
12. Иловайская ИА, Древалъ АВ, Кривошеева ЮГ, Астафьева ЛИ, Шашук ГА. Особенности роста макроаденом гипофиза с различной гормональной активностью. *Альманах клинической медицины.* 2016;44(4):451-456. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-451-456
7. 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.
8. Wang K, Guo X, Yu S, Gao L, Wang Z, et al. Patient-Identified Problems and Influences Associated With Diagnostic Delay of Acromegaly: A Nationwide Cross-Sectional Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:704496. DOI: 10.3389/fendo.2021.704496.
9. Varlamov EV, Niculescu DA, Banskota S, Galoiu SA, Poiana C, Fleseriu M. Clinical features and complications of acromegaly at diagnosis are not all the same: data from two large referral centers. *Endocr Connect.* 2021;10(7):731-741. DOI: 10.1530/EC-21-0035
10. Rehman L, Rehman UL, Jabeen R, Rizvi R. Endoscopic Trans-Sphenoidal surgery; Efficacy and response in Pituitary Adenoma. *Pak J Med Sci.* 2018;34(2):412-417. DOI: 10.12669/pjms.342.14002.
11. Al Dahmani K, Afandi B, Elhouni A, Dinwal D, Philip J, et al. Clinical Presentation, Treatment, and Outcome of Acromegaly in the United Arab Emirates. *Oman Med J.* 2020;35(5):e172. DOI: 10.5001/omj.2020.114.
12. Illovayskaya IA, Dreval' AV, Krivosheeva YG, Astaf'eva LI, Stashuk GA. Growth particulars of pituitary macroadenomas with various hormonal activities. *Almanac of Clinical Medicine.* 2016;44(4):451-456. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-451-456

Информация об авторах

Кривошеева Юлия Григорьевна, научный сотрудник отделения нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия, yulya.k.89@inbox.ru, moniki@monikiweb.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2061-5235>

Иловайская Ирэна Адольфовна, д.м.н., доц., ведущий научный сотрудник, руководитель отделения нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии, профессор курса частной эндокринологии кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия, irena.ilov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>, moniki@monikiweb.ru

Вклад авторов

Оба автора внесли равный вклад в написание статьи. Оба автора прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors:

Yulia G. Krivosheeva, Research Fellow of Neuroendocrine Unit, Department of Endocrinology, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia, yulya.k.89@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2061-5235>

Irena A. Illovayskaya, Dr. Sci. (Med.), Head of Neuroendocrine Unit, Department of Endocrinology, Professor of Endocrinology, Faculty of Postgraduate Medical Education, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; Schepkin St. 61/2, Moscow, 129110, Russia; irena.ilov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>

Authors' contribution

Both authors made an equal contribution to the writing of the article. Both authors have read and approved the final version of the article before publication, agree to be responsible for all aspects of the work and guarantee that they have properly considered and resolved issues related to the accuracy and integrity of all parts of the work.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 24.02.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 03.03.2022

Принята к публикации / Accepted: 09.03.2022