



Оригинальная статья

# Клинико-биохимические особенности пациентов с акромегалией и нормальным или повышенным уровнем пролактина

Кукушкина Ю.А.<sup>1</sup> • Иловайская И.А.<sup>1</sup>

**Кукушкина Юлия Александровна** – науч. сотр. отделения нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7033-0545>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. E-mail: [ulya\\_uhanova95@mail.ru](mailto:ulya_uhanova95@mail.ru)

**Иловайская Ирэна Адольфовна** – д-р мед. наук, доцент, руководитель отделения нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>. E-mail: [irena.ilov@yandex.ru](mailto:irena.ilov@yandex.ru)

**Обоснование.** Распространенность гиперпролактинемии у пациентов с акромегалией составляет 30–40%. В последнее время активно обсуждается вопрос о необходимости скрининга акромегалии у пациентов с гиперпролактинемией и аденомой гипофиза. Данные литературы противоречивы: одни авторы говорят о наличии значимых различий клинико-биохимических параметров у пациентов с акромегалией и нормальным или повышенным уровнем пролактина, другие – об отсутствии таковых.

**Цель** – выявить отличительные особенности клинико-биохимических параметров у пациентов с акромегалией и нормальным или повышенным уровнем пролактина.

**Материал и методы.** Выполнено одноцентровое наблюдательное ретроспективное одновыборочное когортное неконтролируемое неинтервенционное исследование. Из 306 пациентов (70 мужчин и 236 женщин) с акромегалией, обследованных в период с июля 2021 по июнь 2024 г., 50 были с микроаденомой гипофиза, 256 – с макроаденомой. Пациенты были разделены на две группы: акромегалия без гиперпролактинемии (n = 234) и акромегалия с гиперпролактинемией (n = 72). В обеих группах сравнивали половозрастные характеристики, клинические проявления, уровни инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа (ИРФ-1), характеристики аденомы гипофиза и эффективность проводимого лечения. В группе пациентов с акромегалией и гиперпролактинемией дополнительно изучали уровень пролактина в дебюте заболевания, зависимость супраселлярного характера роста аденомы от уровня пролактина, зависимость уровня пролактина от объема аденомы в начале заболевания до лечения.

**Результаты.** При гиперпролактинемии значительно реже, чем при акромегалии без гиперпролактинемии, встречались огрубение черт лица (отношение шансов (ОШ) 0,34, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,19–0,62, p < 0,001), увеличение кистей и стоп (ОШ 0,06, 95% ДИ 0,03–0,12, p < 0,001), но чаще – выпадение полей зрения (ОШ 2,8, 95% ДИ 1,06–7,39, p = 0,043), у женщин – нарушения менструального цикла (ОШ 4,11, 95% ДИ 2,14–7,88, p < 0,001) и выделения из молочных желез (ОШ 18,71, 95% ДИ 4–87,61, p < 0,001).

Пациенты с акромегалией и гиперпролактинемией отмечали появление первых симптомов заболевания в более молодом возрасте (медиана 37 [25; 46] лет против 41,5 [32; 51,5] лет, p = 0,004), диагноз акромегалии также у них устанавливался несколько раньше, чем в группе больных акромегалией без гиперпролактинемии (45 [34,5; 55] лет против 52 [42; 61] лет, p < 0,001). При этом латентный период заболевания, биохимическая активность акромегалии и гендерное распределение не отличались. Объем аденомы гипофиза у пациентов с акромегалией и гиперпролактинемией был больше по сравнению с пациентами без гиперпролактинемии (4445 [1649; 7767] мм<sup>3</sup> против 1242 [448; 3740] мм<sup>3</sup>, p < 0,001). Корреляции между объемом опухоли гипофиза и уровнем пролактина не выявлено. Частота достижения контроля акромегалии в обеих группах статистически значимо не отличалась.

**Заключение.** Результаты нашего исследования подчеркивают важность исключения акромегалии у пациентов с пролактиномами, а также при подозрении на синдром сдавления ножки гипофиза (для которого характерна умеренная гиперпролактинемия на фоне супраселлярного роста аденомы гипофиза) даже в отсутствие патогномичных признаков гиперсекреции гормона роста. Наличие гиперпролактинемии не влияет на исходы лечения акромегалии и более частое назначение агонистов дофаминовых рецепторов не приводит к увеличению доли пациентов с биохимическим контролем основного заболевания.

**Ключевые слова:** акромегалия, гиперпролактинемия, инсулиноподобный ростовой фактор 1, аденома гипофиза

**Для цитирования:** Кукушкина ЮА, Иловайская ИА. Клинико-биохимические особенности пациентов с акромегалией и нормальным или повышенным уровнем пролактина. Альманах клинической медицины. 2024;52(6):331–341. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-034.

Поступила 22.10.2024; доработана 21.11.2024; принята к публикации 26.11.2024; опубликована онлайн 09.12.2024

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



**А**кромегалия – высокоинвалидизирующее нейроэндокринное заболевание, причиной которого является аденома гипофиза, продуцирующая избыточное количество гормона роста (ГР). В связи с развитием большого числа осложнений из-за несвоевременного установления диагноза акромегалии и, как следствие, поздней инициации лечения не теряет актуальности усовершенствование методов ранней диагностики.

Гиперсекреция ГР при аденомах гипофиза может сочетаться с повышенной продукцией других тропных гормонов гипофиза, наиболее часто – пролактина [1]. По данным литературы, распространенность гиперпролактинемии у пациентов с акромегалией составляет 30–40% [2, 3]. Гиперпролактинемия при акромегалии может возникать в случае сочетанной гормональной активности аденомы гипофиза, а также на фоне сдавления ножки гипофиза объемным образованием [4]. При этом наличие гиперпролактинемии и степень повышения уровня пролактина в крови не коррелируют с экспрессией пролактина в ткани соматотропиномы [3, 5]. Тем не менее повышение уровня пролактина может быть биохимическим маркером, который способствует выявлению аденомы гипофиза, что, в свою очередь, может инициировать процесс дальнейшего обследования с целью исключения другой гормональной активности опухоли. В последнее время активно обсуждается вопрос о необходимости скрининга акромегалии у пациентов с гиперпролактинемией и аденомой гипофиза [6–10].

Количество исследований, в которых проводился сравнительный анализ клинических и биохимических параметров больных акромегалией с нормальным или повышенным уровнем пролактина, ограничено, а имеющиеся данные противоречивы. Так, M. Wang и соавт. выявили статистически значимые клиничко-биохимические различия между двумя когортами пациентов [11], а D. Van Laethem и соавт., выполнившие сравнительный анализ в аналогичных группах, статистически значимой разницы не обнаружили [12]. В России подобных исследований не проводилось.

Цель исследования – выявить отличительные особенности клиничко-биохимических параметров у пациентов с акромегалией и нормальным или повышенным уровнем пролактина.

## Материал и методы

Проведено одноцентровое обсервационное ретроспективное одновыборочное когортное неконтролируемое неинтервенционное исследование. Проанализированы данные пациентов с акромегалией,

наблюдающихся в ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского). Актуальные данные имеются о 365 больных с подтвержденным диагнозом акромегалии. В анализ вошли данные 306 пациентов, обследованных в период с июля 2021 по июнь 2024 г.

Критериями включения в настоящее исследование служили:

- совершеннолетний возраст пациента;
- подтвержденная лабораторно-инструментальным обследованием акромегалия;
- наличие данных о размерах аденомы гипофиза по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) гипоталамо-гипофизарной области в дебюте заболевания и на фоне проводимого лечения;
- наличие данных об уровне пролактина и инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа (ИРФ-1) в дебюте заболевания и на фоне проводимого лечения.

Критерием невключения было недостаточное количество данных в отношении изучаемых параметров.

Способ формирования выборки – путем сплошного включения.

Исследование уровней ИРФ-1, соматотропного гормона (СТГ), пролактина проводили хемилюминесцентным иммуноферментным методом на иммунохимическом анализаторе Unicel DxI 800 (Beckman Coulter, США).

МРТ гипофиза с внутривенным контрастированием выполняли на высокопольном аппарате с индукцией магнитного поля 1,5 Тл в режимах T1-взвешенного изображения (ВИ), T2-ВИ, FLAIR до и после внутривенного введения контрастного препарата.

Объем аденомы гипофиза рассчитывали по формуле:

$$V = 0,5(B \times \Phi \times C),$$

где В – вертикальный размер аденомы, С – сагитальный размер аденомы,  $\Phi$  – фронтальный размер аденомы.

Критериями диагноза акромегалии считали дважды полученное значение ИРФ-1, превышающее половозрастную норму, а также уровень СТГ выше 1,0 нг/мл в ходе теста с нагрузкой глюкозой, критерием гиперпролактинемии – дважды полученный уровень пролактина выше половозрастной нормы. Под контролем заболевания подразумевали нормализацию уровней ИРФ-1 и пролактина в крови по результатам лабораторных анализов, а также отсутствие продолженного роста аденомы по данным МРТ гипофиза.



Учитывая различия референсных значений уровней пролактина и ИРФ-1 в зависимости от пола и возраста, для представления уровня пролактина рассчитывали процент превышения верхней границы референсных значений (% ВГРЗ), а для ИРФ-1 использовали индекс ИРФ-1.

Подсчет % ВГРЗ осуществляли по формуле:

$$\% \text{ ВГРЗ ПРЛ} = \frac{(\text{ПРЛ} - \text{ВГРЗ ПРЛ}) \times 100\%}{\text{ВГРЗ ПРЛ}},$$

где ПРЛ – фактический уровень пролактина, ВГРЗ ПРЛ – верхняя граница референсных значений пролактина для данного пола и возраста пациента.

Индекс ИРФ-1 вычисляли с помощью формулы:

$$\text{Индекс ИРФ-1} = \frac{\text{ИРФ-1}}{\text{ВГРЗ ИРФ-1}},$$

где ИРФ-1 – фактический уровень ИРФ-1, ВГРЗ ИРФ-1 – верхняя граница референсных значений ИРФ-1 для данного пола и возраста пациента.

Исследуемая когорта пациентов была разделена на две группы в зависимости от наличия гиперпролактинемии. В обеих группах проводили сравнительный анализ следующих параметров:

- соотношение пациентов по полу;
- возраст появления первых симптомов;
- особенности и частота первых симптомов в дебюте заболевания до установления диагноза акромегалии;
- возраст установления диагноза акромегалии;
- период времени от первых симптомов до установления диагноза акромегалии;
- уровень ИРФ-1 при первичном гормональном обследовании;
- размер аденомы до начала лечения;
- наличие супраселлярного роста аденомы;
- эффективность проводимого лечения.

В группе пациентов с акромегалией и гиперпролактинемией дополнительно изучали следующие параметры:

- уровень пролактина до начала лечения;
- зависимость супраселлярного характера роста аденомы от уровня пролактина;

- зависимость уровня пролактина от объема аденомы в начале заболевания до лечения.

Протокол исследования был рассмотрен и одобрен независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол заседания № 6 от 17.06.2021).

Статистический анализ проводили при помощи программы Statistica, версия 12.0 (Statsoft, США). Нормальность распределения количественных признаков определяли методом Шапиро – Уилка. В анализе использовали статистические методы для непараметрического распределения данных. Количественные показатели представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (Ме [25-й; 75-й процентиля]). С целью определения статистической значимости качественных признаков применяли точный критерий Фишера, количественных – U-критерий Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Исследуемую когорту составили 306 пациентов с акромегалией (70 мужчин и 236 женщин), в том числе 50 – с микроаденомой гипофиза и 256 – с макроаденомой. В зависимости от уровня пролактина участники исследования были разделены на две группы: акромегалия без гиперпролактинемии ( $n = 234$ ) и акромегалия с гиперпролактинемией ( $n = 72$ ). Медиана степени повышения уровня пролактина в группе с гиперпролактинемией была 116,5 [62,3; 319,9] % ВГРЗ. Частота гиперпролактинемии в нашей когорте пациентов с акромегалией составила 23,5%.

Возраст пациентов с акромегалией и гиперпролактинемией по сравнению с больными без гиперпролактинемии был меньше как во время появления первых симптомов, так и при установлении диагноза акромегалии; при этом между группами не обнаружено значимых различий по полу, длительности латентного периода заболевания, а также уровню ИРФ-1 в дебюте заболевания (табл. 1).

**Таблица 1.** Клинико-биохимические характеристики пациентов с акромегалией в зависимости от наличия гиперпролактинемии

Исследуемые параметры	Пациенты с акромегалией (n = 234)	Пациенты с акромегалией и гиперпролактинемией (n = 72)	p
Мужчины / женщины, абс. (%)	50 / 184 (21,4 / 78,6)	20 / 52 (27,7 / 72,3)	0,265
Возраст появления первых симптомов, Ме [25%; 75%], годы	41,5 [32; 51,5]	37 [25; 46]	0,004
Период времени от первых симптомов до установления диагноза акромегалии, Ме [25%; 75%], годы	7 [3; 12]	5 [2; 13]	0,190
Возраст установления диагноза акромегалии, Ме [25%; 75%], годы	52 [42; 61]	45 [34,5; 55]	< 0,001
Индекс ИРФ-1, Ме [25%; 75%]	2,8 [2,2; 3,6]	2,7 [1,7; 3,8]	0,270

Ме [25%; 75%] – медиана [25-й; 75-й процентиля], n – количество пациентов, ИРФ-1 – инсулиноподобный ростовой фактор 1-го типа

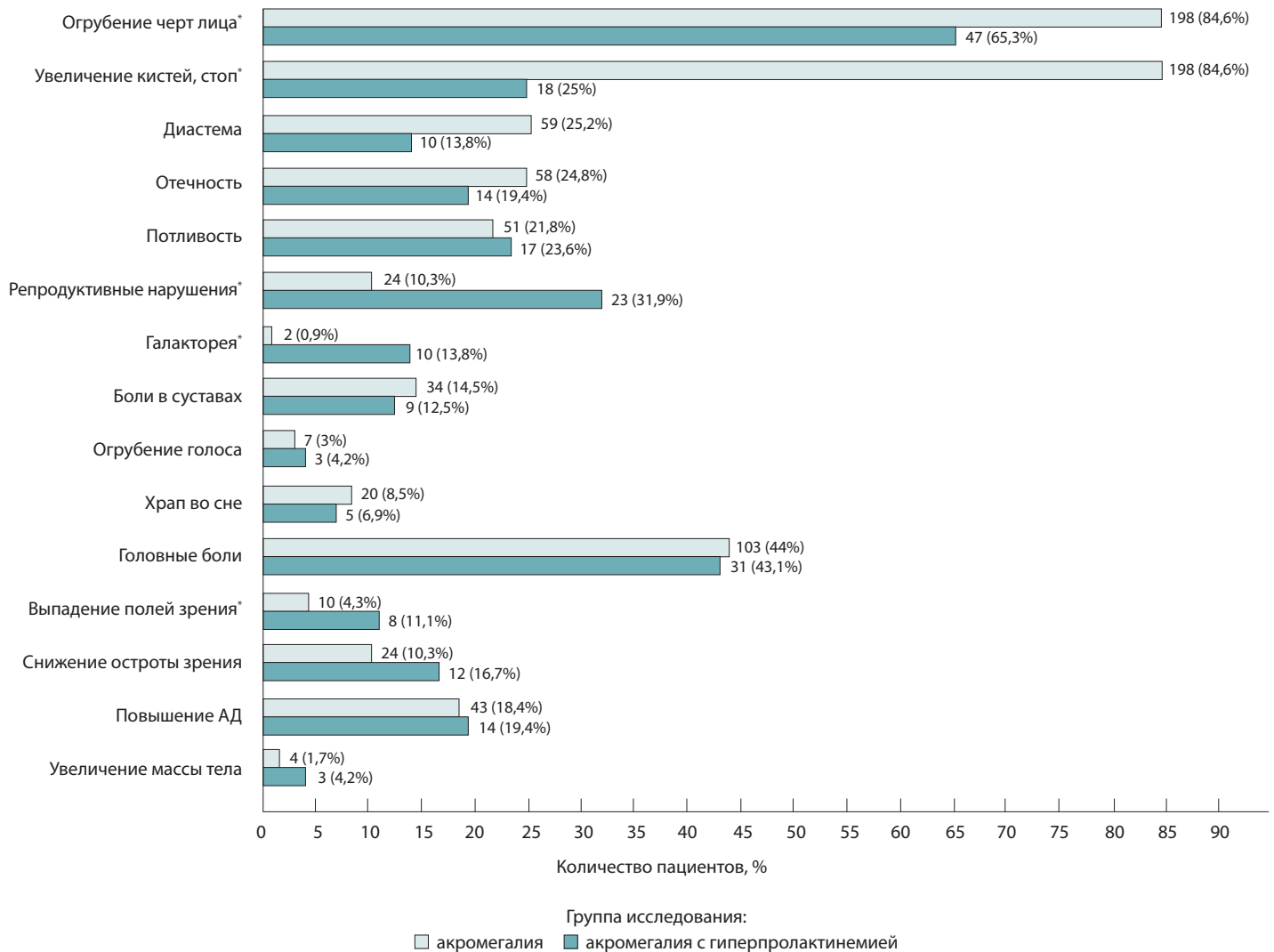


Рис. 1. Частота клинических проявлений акромегалии в начале заболевания; АД – артериальное давление; \* статистически значимые различия ( $p < 0,05$ )

Между группами были выявлены различия частоты первых клинических проявлений в дебюте заболевания: при гиперпролактинемии значимо реже отмечались огрубение черт лица (отношение шансов (ОШ) 0,34, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,19–0,62,  $p < 0,001$ ), увеличение кистей и стоп (ОШ 0,06, 95% ДИ 0,03–0,12,  $p < 0,001$ ), однако чаще встречались выпадение полей зрения (ОШ 2,8, 95% ДИ 1,06–7,39,  $p = 0,043$ ) и репродуктивные нарушения (ОШ 4,11, 95% ДИ 2,14–7,88,  $p < 0,001$ ). Под репродуктивными нарушениями подразумевались нарушения менструального цикла у женщин репродуктивного возраста (55,3% vs 17,4% соответственно, ОШ 4,11, 95% ДИ 2,14–7,88,  $p < 0,001$ ) и эректильная дисфункция у мужчин (5% vs 2%, ОШ 2,58, 95% ДИ 0,15–43,35,  $p = 0,49$ ).

Галакторея была отмечена только у женщин и также чаще встречалась при гиперпролактинемии (ОШ 18,71, 95% ДИ 4–87,61,  $p < 0,001$ ) (рис. 1).

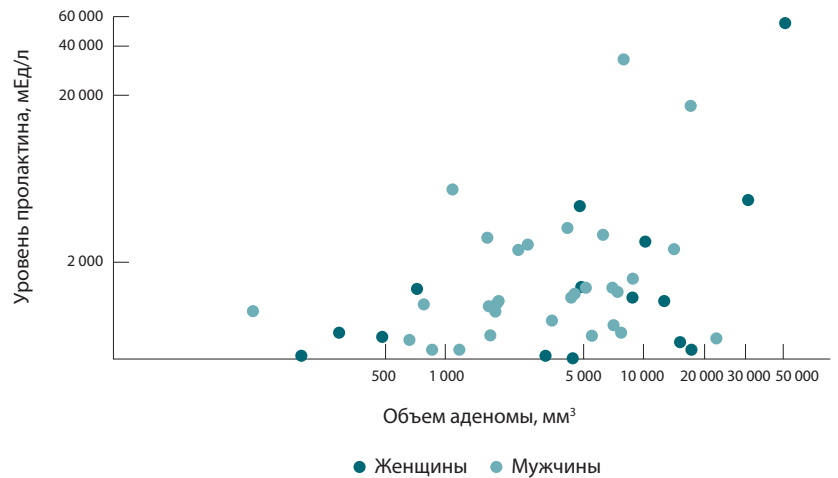
По соотношению микро- и макроаденом статистически значимых различий выявлено не было как в целом, так и в подгруппах женщин и мужчин (табл. 2). Сравнительный анализ характеристик соматотропином показал, что у пациентов с гиперпролактинемией объем аденом гипофиза был статистически значимо больше в целом, а также у женщин (но без статистически значимых различий у мужчин). Супраселлярный рост аденом гипофиза при гиперпролактинемии также встречался статистически значимо чаще.

Корреляции между объемом опухоли гипофиза и уровнем пролактина выявлено не было:  $r = 0,177$ ;  $p = 0,232$  (рис. 2).



Степень превышения уровня пролактина не отличалась у пациентов с супраселлярным ростом аденомы гипофиза и без такового и составила 115,1 [61,9; 213,8] и 115,1 [61,9; 209,8] % ВГРЗ ( $p = 0,784$ ) соответственно.

Из 72 пациентов группы с гиперпролактинемией 11 (15,3%) женщин первоначально наблюдались с диагнозом пролактиномы (2 – с микроаденомой и 9 – с макроаденомой), у остальных повышенные уровни пролактина и ИРФ-1 были диагностированы одновременно. Как видно из данных табл. 3, у пациентов с первоначальным диагнозом пролактиномы период от первых симптомов заболевания до диагностики акромегалии был статистически значимо дольше, уровни пролактина в дебюте заболевания – выше, а уровни ИРФ-1 – ниже, чем у пациентов, у которых гиперпролактинемия диагностирована одновременно с акромегалией.



**Рис. 2.** Распределение уровня пролактина в зависимости от объема аденомы гипофиза среди пациентов женского и мужского пола (логарифмическая шкала)

**Таблица 2.** Основные характеристики соматотропином у пациентов с повышенным и нормальным уровнем пролактина

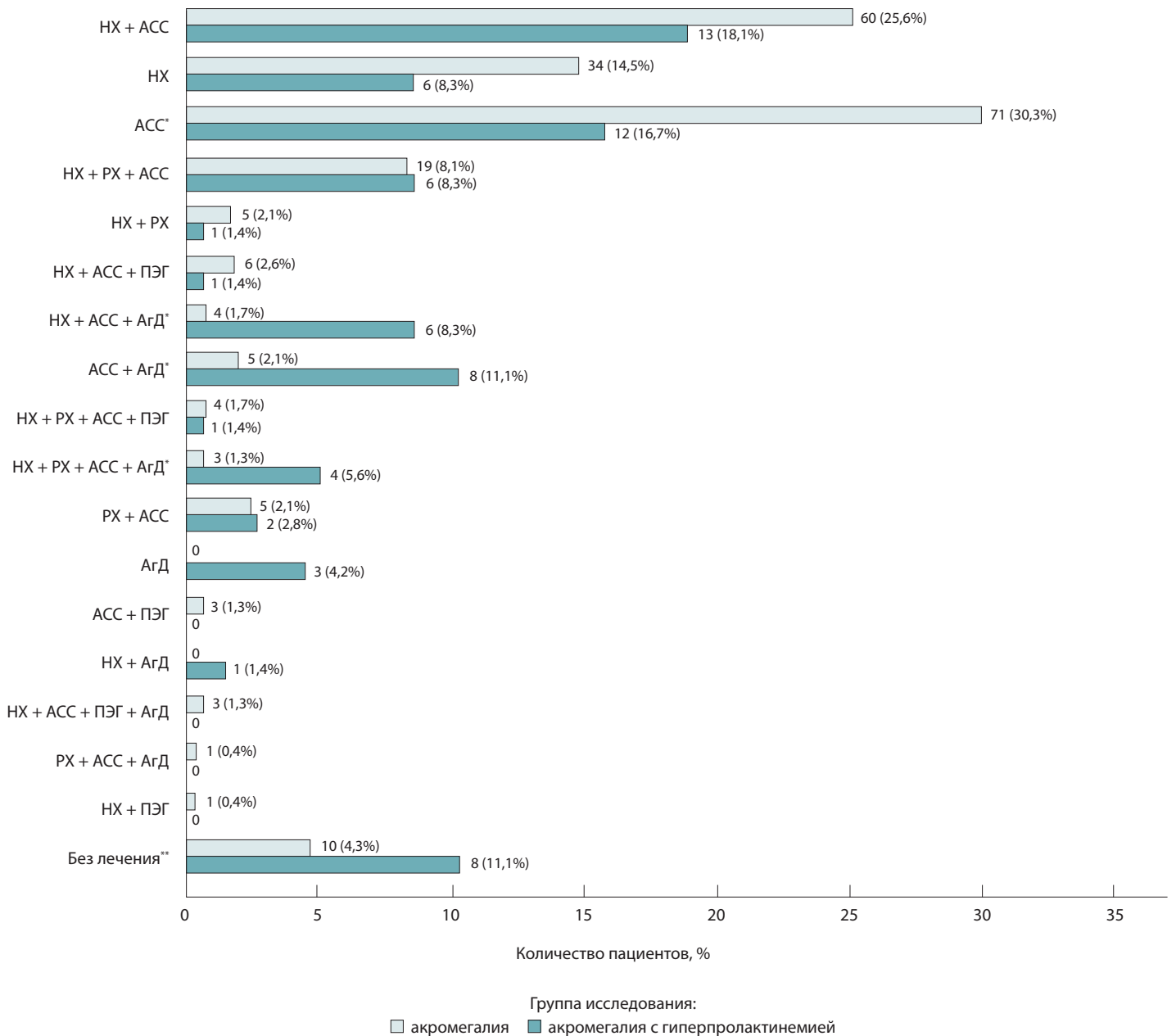
Параметр	Пациенты с акромегалией (n = 234)	Пациенты с акромегалией и гиперпролактинемией (n = 72)	p
Соотношение микро- / макроаденом, n (%):			
в группе в целом	43 / 191 (18,4 / 81,6)	7 / 65 (9,7 / 90,3)	0,101
у мужчин	36 / 148 (19,6 / 80,4)	5 / 47 (9,6 / 90,4)	0,132
у женщин	7 / 43 (14 / 86)	2 / 18 (10 / 90)	0,678
Объем аденомы, Ме [25%; 75%], мм³:			
в группе в целом	1242 [448; 3740]	4445 [1649; 7767]	< 0,001
у мужчин	2312 [840; 4858,5]	4830 [480; 15200]	0,180
у женщин	1042 [378,9; 3310,8]	4220,5 [1673; 7014]	< 0,001
Супраселлярный рост аденомы, n (%)	99 (42,3)	41 (56,9)	0,031

Ме [25%; 75%] – медиана [25-й; 75-й процентиля], n (%) – количество пациентов и их доля (процент) в группе

**Таблица 3.** Сравнительная характеристика пациентов с гиперпролактинемией, диагностированной до акромегалии или одновременно с ней

Параметр, Ме [25%; 75%]	Пациенты наблюдались с диагнозом пролактиномы до диагностики акромегалии (n = 11)	Гиперпролактинемия диагностирована одновременно с акромегалией (n = 61)	p
Возраст дебюта первых симптомов, годы	27 [20; 44]	39 [28; 48]	0,098
Возраст выявления акромегалии, годы	49 [37; 58]	45 [34,5; 55]	0,652
Период времени от первых симптомов до установления диагноза акромегалии, годы	16 [8; 20]	5 [2; 10]	0,001
ПРЛ, % ВГРЗ	347,5 [173,5; 642,8]	104,3 [43,8; 213,8]	0,013
Индекс ИРФ-1	1,8 [1,2; 2,7]	2,8 [1,9; 3,9]	0,029
Объем аденомы, мм³	2176 [1092; 6379]	4625 [1416; 7767]	0,233

Ме [25%; 75%] – медиана [25-й; 75-й процентиля], n – количество пациентов, % ВГРЗ – процент превышения верхней границы референсных значений; ИРФ-1 – инсулиноподобный ростовой фактор 1-го типа, ПРЛ – пролактин



**Рис. 3.** Виды лечения, проводимые у пациентов с повышенным и нормальным уровнем пролактина; АгД – агонисты дофаминовых рецепторов, АСС – аналоги соматостатина пролонгированного действия, НХ – нейрохирургическое лечение, ПЭГ – пэгвисомант, РХ – радиохирургическое лечение; \* статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ), \*\* пациенты с впервые выявленным заболеванием, не получавшие лечения

При этом возраст появления первых симптомов, возраст диагностики акромегалии и объем аденомы гипофиза не имели статистически значимых отличий.

Десяти пациенткам с первоначальным диагнозом пролактиномы была инициирована терапия агонистами дофаминовых рецепторов (АгД) в качестве первой линии лечения (каберголин 1,375 [0,25; 4,0] мг/нед). Нормализация

уровня пролактина была достигнута у 5 пациенток с исходным повышением уровня пролактина от 177,7 до 371,2 % ВГРЗ, однако при динамическом наблюдении на фоне проводимой терапии отмечался постепенный рост уровня пролактина в период от 1 до 5 лет. У остальных 5 пациенток регистрировали частичный ответ – исходное повышение уровня пролактина было в пределах 79,5–308,7 % ВГРЗ, в ходе лечения показатель



снижился до 123,7–334,6 % ВГРЗ, но не нормализовался. Одной пациентке со значительным объемом аденомы гипофиза сразу было предложено нейрохирургическое лечение из-за наличия хиазмального синдрома.

В группе с акромегалией и гиперпролактинемией чаще использовались АгД как в монотерапии, так и в комбинированных схемах лечения по сравнению с группой пациентов с акромегалией – 22/72 (30,6%) и 16/234 (6,8%) соответственно ( $p < 0,001$ ) (рис. 3). Монотерапию АгД получали 3 пациента с акромегалией и гиперпролактинемией, 2 из них удалось достичь ремиссии заболевания. Из 8 пациентов, находившихся на комбинированной схеме терапии аналогами соматостатина первого поколения (АСС) и АгД, 1 пациент достиг ремиссии заболевания. В группе пациентов с акромегалией 5 человек получали комбинированное лечение АСС и АгД, все пациенты достигли ремиссии заболевания. Монотерапия АгД в данной группе не применялась. За счет частого использования комбинации АСС и АгД в качестве первичного медикаментозного лечения частота монотерапии АСС была ниже в группе с гиперпролактинемией. Однако в целом статистически значимой разницы в достижении контроля над заболеванием между двумя группами не было: контроль акромегалии отмечен у 153/234 (65,4%) пациентов без гиперпролактинемии и у 40/72 (55,6%) пациентов с гиперпролактинемией ( $p = 0,095$ ).

## Обсуждение

Частота гиперпролактинемии в нашей когорте пациентов с акромегалией равна 23,5% и вписывается в диапазон, полученный в исследованиях других авторов (от 20 до 43,2%) [4, 8, 13].

Структура первых симптомов заболевания имела некоторые отличия: при гиперпролактинемии значимо реже встречались такие характерные для акромегалии симптомы, как патогномичные изменения лица и конечностей, однако у женщин чаще отмечались нарушения менструального цикла и выделения из молочных желез, свойственные гиперпролактинемии. Полученные нами результаты сопоставимы с результатами исследования М. Wang и соавт., в котором также проводили сравнительный анализ 279 пациентов с акромегалией и гиперпролактинемией и без нее. Возраст установления диагноза акромегалии, как и в нашем исследовании, был моложе в группе пациентов с гиперпролактинемией ( $40,4 \pm 11,4$  года против  $45,6 \pm 13,9$  года,  $p = 0,001$ ). В группе с гиперпролактинемией чаще встречались

нарушения менструального цикла (54,3% против 13,8%,  $p < 0,001$ ) и галакторея (22,4% против 3,1%,  $p < 0,001$ ) и реже отмечались огрубение черт лица (54,3% против 75,4%,  $p = 0,013$ ), увеличение кистей и стоп (58,6% против 73,8%,  $p = 0,001$ ) [11].

Помимо вышеперечисленных симптомов у наших пациентов с гиперпролактинемией чаще встречалось выпадение полей зрения. Это согласуется с тем фактом, что объем аденомы гипофиза у пациентов с акромегалией и гиперпролактинемией был статистически значимо больше по сравнению с больными без гиперпролактинемии. В исследовании М. Wang и соавт. получены аналогичные результаты: размер аденомы у пациентов с акромегалией и гиперпролактинемией был больше в сравнении с группой без гиперпролактинемии ( $2,6 \pm 1,1$  против  $2,2 \pm 0,9$  см,  $p = 0,004$ ), однако авторы не оценивали состояние полей зрения [11].

В ретроспективном исследовании ( $n = 44$ ) D. Van Laethem и соавт. также сравнивали пациентов с акромегалией в зависимости от наличия гиперпролактинемии. Статистически значимых различий между пациентами с акромегалией с гиперпролактинемией и без нее в отношении возраста на момент установления диагноза, пола, наличия симптомов гиперпролактинемии, уровня ИРФ-1, СТГ, объема и инвазивности опухоли не обнаружено [12]. Возможно, меньшее количество участников данного исследования не позволило получить статистически значимые отличия.

Нами показано, что у пациентов с акромегалией и повышенным уровнем пролактина появление первых симптомов заболевания и установление диагноза акромегалии происходили в более молодом возрасте по сравнению с больными с нормальным уровнем пролактина. При этом длительность латентного периода заболевания, биохимическая активность акромегалии и гендерное распределение пациентов не отличались. Предположительно, обратиться к врачу пациентов с гиперпролактинемией мотивировали более специфичные жалобы, такие как репродуктивные нарушения и проблемы со зрением.

В нашей работе 15,3% больных акромегалией с гиперпролактинемией первоначально наблюдались с диагнозом пролактиномы. В этой подгруппе уровни пролактина были статистически значимо выше, а биохимическая активность акромегалии – ниже по сравнению с остальными пациентами с гиперпролактинемией. Образ пациента был типичен для пролактиномы, а «мягкое» течение акромегалии можно объяснить менее выраженной



биохимической активностью заболевания. Более низкая частота характерных внешних проявлений акромегалии отмечалась в целом у пациентов с акромегалией с повышенным уровнем пролактина по сравнению с больными с нормопролактинемией, несмотря на отсутствие статистически значимых различий уровня ИРФ-1.

И в нашем исследовании, и в исследовании М. Wang и соавт. у пациентов с гиперпролактинемией реже встречались явные клинические проявления акромегалии, хотя длительность периода от первых симптомов до установления диагноза акромегалии была одинаковой. Общепринятого объяснения этому факту нет. Структуры пролактина и ГР, а также их рецепторов характеризуются высокой степенью гомологичности [14]. Можно высказать предположение, что имеется слабая перекрестная чувствительность рецепторов к этим гормонам, которая не заметна в условиях физиологических концентраций гормонов. Возможно, пролактин в повышенных концентрациях может связываться не только с собственными рецепторами, но и с рецепторами к ГР, выступая в роли слабого антагониста, частично смягчая характерные клинические симптомы акромегалии.

В группе наших пациентов с акромегалией и гиперпролактинемией в 73% случаев отмечалось умеренное – до 2000 мЕд/мл – повышение уровня пролактина, которое не коррелировало с объемом опухоли (см. рис. 2). Умеренная гиперпролактинемия, предположительно, вызвана сдавлением ножки гипофиза более крупной аденомой. И действительно, супраселлярный рост опухоли гипофиза статистически значимо чаще встречался в группе с гиперпролактинемией. Однако степень повышения уровня пролактина не отличалась в подгруппах пациентов с супраселлярным ростом аденомы или без него. Вероятно, умеренная гиперпролактинемия может быть обусловлена не только масс-эффектом опухоли, но и сочетанной гиперсекрецией пролактина и ГР аденомой гипофиза.

Ограничением нашего исследования было отсутствие иммуногистохимического (ИГХ) исследования, которое позволило бы дифференцировать причину повышения пролактина в каждом конкретном случае. Вместе с тем известно, что у пациентов с акромегалией отсутствует корреляция гиперсекреции пролактина *in vitro* и *in vivo*, а наличие гиперпролактинемии не является предиктором ответа на дальнейшее медикаментозное лечение [15]. В недавнем проспективном исследовании Х. Guo и соавт. из 207 пациентов с акромегалией и гиперпролактинемией по результатам ИГХ-исследования

послеоперационного материала экспрессия пролактина отмечалась лишь в 43,5% случаев [3], что служит еще одним доказательством отсутствия такой корреляции. Во время финального этапа подготовки статьи к печати были опубликованы результаты многоцентрового ретроспективного исследования 604 прооперированных пациентов с акромегалией, которые были распределены на две группы с учетом результатов ИГХ-исследования: одна группа включала пациентов с гиперпролактинемией и ИГХ-позитивным окрашиванием на пролактин и ГР или пациентов с исходным уровнем пролактина > 100 нг/мл при недоступном ИГХ; вторая группа составлена из пациентов, не соответствующих этим критериям [16]. Доля пациентов с аденомами гипофиза со смешанной секрецией была 21,5%, средний возраст пациентов с гиперпролактинемией был моложе, а объем опухолей – больше, что соответствует результатам нашего исследования. Интересно, что в этом исследовании была выявлена слабая, но статистически значимая корреляция между объемом опухоли гипофиза и уровнем пролактина среди больных с гиперпролактинемией ( $r = 0,26$ ;  $p < 0,001$ ), которой не отмечено в нашем исследовании. Не исключено, что большее количество пациентов и более точное разделение на группы помогли выявить эту взаимозависимость.

Ранее при анализе морфологических свойств опухолей гипофиза с различной гормональной активностью было показано, что объем соматотропинома меньше, чем объем пролактинома, и что у соматотропинома чаще встречается инфраселлярный характер роста, тогда как у пролактинома преобладает супраселлярный рост [13, 17]. Результаты исследования М. Araujo-Castro и соавт. свидетельствуют, что значительный экстраеллярный рост опухоли гипофиза и ее значительный объем при наличии гиперпролактинемии могут быть косвенными признаками сочетанной гиперсекреции пролактина и ГР [16]. С практической точки зрения повышение уровня пролактина дает возможность валидного назначения АгД пациентам с акромегалией, однако эти препараты имеют крайне ограниченное значение в лечении акромегалии. Ответ на лечение АгД отмечается в среднем у 10% пациентов при умеренном повышении уровня ИРФ-1 вне зависимости от исходного уровня пролактина [15]. Среди наших пациентов с акромегалией и гиперпролактинемией статистически значимо чаще использовались схемы лечения, включающие АгД (см. рис. 3). При этом частота достижения контроля акромегалии в обеих группах





статистически значимо не отличалась, как и в исследовании М. Araujo-Castro и соавт. [16], что может говорить об ограниченной роли добавления АгД в плане улучшения биохимического контроля заболевания.

В недавнем обзоре, посвященном диагностическим «ловушкам» умеренной гиперпролактинемии в клинической практике, подчеркивалось: даже при умеренном повышении уровня пролактина (менее 2000 мМЕд/л) показано выполнение МРТ гипофиза [18]. Среди «классических» характеристик пролактиномы мы можем отметить преобладание микроаденомы гипофиза у женщин в возрасте до 50 лет и прямую значимую корреляцию уровня пролактина и объема аденомы гипофиза [19]. В нашем исследовании патогномичными для акромегалии оказались макроаденомы гипофиза с умеренной гиперпролактинемией у женщин репродуктивного возраста. При несвоевременном исследовании уровня ИРФ-1 пациенты с гиперпролактинемией и акромегалией длительное время могут наблюдаться с ошибочным диагнозом пролактиномы, что отдалает возможность своевременной постановки диагноза акромегалии и, как следствие, своевременной инициации ее лечения [20]. Полученные нами данные говорят о необходимости определения уровня ИРФ-1 вне зависимости от наличия характерных клинических проявлений акромегалии у пациентов со стойкой гиперпролактинемией и аденомой гипофиза (особенно макроаденомой), а также у пациентов с диагнозом пролактиномы, частично резистентной к АгД.

## Заключение

У пациентов с акромегалией и гиперпролактинемией по сравнению с пациентами без сопутствующей гиперпролактинемией реже наблюдаются характерные изменения внешности, несмотря на сходную биохимическую активность акромегалии; чаще встречаются репродуктивные нарушения у женщин, что может скрывать акромегалию под маской гиперпролактинемического гипогонадизма. Симптомы заболевания при сопутствующей гиперпролактинемии появляются в более молодом возрасте, при этом чаще отмечаются репродуктивные нарушения и выпадение полей зрения вследствие значительных размеров аденомы гипофиза. Отличительными чертами гиперпролактинемии при акромегалии могут быть несоответствие значимого размера макроаденомы гипофиза и умеренного повышения уровня пролактина, что без исследования уровня ИРФ-1 может быть интерпретировано как признаки гормонально-неактивной аденомы гипофиза со сдавлением гипофизарной воронки. Результаты нашего исследования подчеркивают важность исключения акромегалии у пациентов с пролактиномами, а также при подозрении на синдром сдавления ножки гипофиза (для которого характерна умеренная гиперпролактинемия на фоне супраселлярного роста аденомы гипофиза) даже в отсутствие патогномичных признаков гиперсекреции ГР. Наличие гиперпролактинемии не влияет на исходы лечения акромегалии и более частое назначение АгД не приводит к увеличению доли пациентов с биохимическим контролем основного заболевания. ☺

## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

### Участие авторов

Ю.А. Кукушкина – сбор и обработка материала, формирование электронной базы данных, статистическая обработка данных, анализ полученных результатов, написание текста статьи; И.А. Иловайская – научное руководство исследованием, анализ полученных результатов, редактирование и финальное утверждение

рукописи. Все авторы 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.

## Список литературы / References

- Lopes MB. Growth hormone-secreting adenomas: Pathology and cell biology. *Neurosurg Focus*. 2010;29(4):E2. doi: 10.3171/2010.7.FOCUS10169.
- Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:540398. doi: 10.1155/2012/540398.
- Guo X, Zhang R, Zhang D, Wang Z, Gao L, Yao Y, Deng K, Bao X, Feng M, Xu Z, Yang Y, Lian W, Wang R, Ma W, Xing B. Hyperprolactinemia and hypopituitarism in acromegaly and effect of pituitary surgery: Long-term follow-up on 529 patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12:807054. doi: 10.3389/fendo.2021.807054.
- Дедов ИИ, Молитвослова НН, Рожинская ЛЯ, Мельниченко ГА. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии. *Проблемы эндокринологии*. 2013;59(6):4–18. doi: 10.14341/probl20135964-18.



- Dedov II, Molitvoslovova NN, Rozhinskaia 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. Russian. doi: 10.14341/probl20135964-18.
5. Астафьева ЛИ, Марова ЕИ, Кадашев БА, Коршунов АГ. Сравнительное исследование пролактинсекретирующих и гормонально-неактивных аденом гипофиза у больных с умеренной гиперпролактинемией. *Проблемы эндокринологии*. 2006;52(3):30–33. Russian. doi: 10.14341/probl200652330-33.
- Astafyeva LI, Marova YE, Kadashev BA, Korshunov AG. [Comparative study of prolactin-secreting and hormonally inactive pituitary adenomas in patients with moderate hyperprolactinemia]. *Problems of Endocrinology*. 2006;52(3):30–33. Russian. doi: 10.14341/probl200652330-33.
6. Уханова ЮА, Иловайская ИА. Скрининг акромегалии среди пациентов с гиперпролактинемией и аденомой гипофиза. *Проблемы эндокринологии*. 2024;70(2):4–10. doi: 10.14341/probl13344.
- Ukhanova YuA, Ilovayskaya IA. [Acromegaly screening in patients with hyperprolactinemia and pituitary adenoma]. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(2):4–10. Russian. doi: 10.14341/probl13344.
7. Andersen M, Hagen C, Frystyk J, Schroeder HD, Hagen C. Development of acromegaly in patients with prolactinomas. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(1):17–22. doi: 10.1530/eje.0.1490017.
8. Rosário PW, Purisch S. Biochemical acromegaly in patients with prolactinoma during treatment with dopaminergic agonists. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(6):546–549. doi: 10.1590/s0004-27302010000600006.
9. Пржиялковская ЕГ, Мокрышева НГ, Трошина ЕА, Мельниченко ГА, Дедов ИИ, Анциферов МБ, Астафьева ЛИ, Бардымова ТП, Белая ЖЕ, Вагапова ГР, Воротникова СЮ, Григорьев АЮ, Гринева ЕН, Дзеранова ЛК, Иловайская ИА, Калинин ПЛ, Лапшина АМ, Луценко АС, Мамедова ЕО, Марова ЕИ, Перепелова МА, Пигарова ЕА, Пронин ВС, Рожинская ЛЯ, Трунин ЮЮ, Шутова АС. Клинические рекомендации «Акромегалия» (проект). *Ожирение и метаболизм*. 2024;21(2):215–249. doi: 10.14341/omet13153.
- Przhiyalkovskaya EG, Mokrysheva NG, Troshina EA, Melnichenko GA, Dedov II, Antsiferov MB, Astafyeva LI, Bardymova TP, Belaya ZHE, Vagapova GR, Vorotnikova SYu, Grigoriev AYu, Grineva EN, Dzeranova LK, Ilovayskaya IA, Kalinin PL, Lapshina AM, Lutsenko AS, Mamedova EO, Marova EI, Perepelova MA, Pigarova EA, Pronin VS, Rozhinskaya LYa, Trunin YuYu, Shutova AS. [Guidelines on diagnostics and treatment of acromegaly (draft)]. *Obesity and metabolism*. 2024;21(2):215–249. Russian. doi: 10.14341/omet13153.
10. Cozzi R, Ambrosio MR, Attanasio R, Battista C, Bozzao A, Caputo M, Ciccarelli E, De Marinis L, De Menis E, Faustini Fustini M, Grimaldi F, Lania A, Lasio G, Logoluso F, Losa M, Maffei P, Milani D, Poggi M, Zini M, Katznelson L, Luger A, Poiana C. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and International Chapter of Clinical Endocrinology (ICCE). Position statement for clinical practice: prolactin-secreting tumors. *Eur J Endocrinol*. 2022;186(3):P1–P33. doi: 10.1530/EJE-21-0977.
11. Wang M, Mou C, Jiang M, Han L, Fan S, Huan C, Qu X, Han T, Qu Y, Xu G. The characteristics of acromegalic patients with hyperprolactinemia and the differences in patients with merely GH-secreting adenomas: clinical analysis of 279 cases. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(5):797–802. doi: 10.1530/EJE-11-1119.
12. Van Laethem D, Michotte A, Cools W, Velkeniers B, Unuane D, Andreescu CE, Bravenboer B. Hyperprolactinemia in acromegaly is related to prolactin secretion by somatotrophic tumours. *Horm Metab Res*. 2020;52(9):647–653. doi: 10.1055/a-1207-1132.
13. Potorac I, Petrossians P, Daly AF, Schillo F, Ben Slama C, Nagi S, Sahnoun M, Brue T, Girard N, Chanson P, Nasser G, Caron P, Bonneville F, Raverot G, Lapras V, Cotton F, Delemer B, Higuel B, Boulin A, Gaillard S, Luca F, Goichot B, Dietemann JL, Beckers A, Bonneville JF. Pituitary MRI characteristics in 297 acromegaly patients based on T2-weighted sequences. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(2):169–177. doi: 10.1530/ERC-14-0305.
14. Iwasaki Y, Nishiyama M, Corcoran D, Araki T. Biological roles of growth hormone/prolactin from an evolutionary perspective. *Endocr J*. 2024;71(9):827–837. doi: 10.1507/endocrj.EJ24-0118.
15. Kuhn E, Chanson P. Cabergoline in acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):121–128. doi: 10.1007/s11102-016-0782-6.
16. Araujo-Castro M, Biagetti B, Menéndez Torre E, Novoa-Testa I, Cordido F, Pascual Corrales E, Rodríguez Berrocal V, Guerrero-Pérez F, Vicente A, Percovich JC, García Centeno R, González L, Ollero García MD, Irigaray Echarri A, Moure Rodríguez MD, Novo-Rodríguez C, Calatayud M, Villar R, Bernabéu I, Alvarez-Escuela C, Benítez Valderrama P, Tenorio-Jiménez C, Abellán Galiana P, Venegas Moreno E, González Molero I, Iglesias P, Blanco C, Vidal-Ostos De Lara F, de Miguel P, López Mezquita E, Hanzu F, Aldecoa I, Lamas C, Aznar S, Aulinas A, Calabrese A, Gracia P, Recio-Córdova JM, Aviles M, Asensio-Wandosel D, Sampedro M, Ruz-Caracuel I, Camara R, Paja M, Fajardo-Montañana C, Marazuela M, Puig-Domingo M. Differences between GH- and PRL-cosecreting and GH-secreting pituitary adenomas: A series of 604 cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(12):e2178–e2187. doi: 10.1210/clinem/dgae126.
17. Иловайская ИА, Древалъ АВ, Кривошеева ЮГ, Астафьева ЛИ, Сташук 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.
- Ilovayskaya 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. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-451-456.
18. Иловайская ИА, Кручинина ЕВ. Умеренная гиперпролактинемия в клинической практике: диагностические «ловушки» и терапевтическая тактика. *Альманах клинической медицины*. 2024;52(1):45–54. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-009.
- Ilovayskaya IA, Kruchinina EV. [Mild hyperprolactinemia in clinical practice: the diagnostic “traps” and treatment strategy]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2024;52(1):45–54. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-009.
19. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Дзеранова ЛК, Андреева ЕН, Гринева ЕН, Марова ЕИ, Мокрышева НГ, Пигарова ЕА, Воротникова СЮ, Федорова НС, Шутова АС, Пржиялковская ЕГ, Иловайская ИА, Романцова ТИ, Догадин СА, Суплотова ЛА. Клинические рекомендации «Гиперпролактинемия» (проект). *Ожирение и метаболизм*. 2023;20(2):170–188. doi: 10.14341/omet13002.
- Dedov II, Melnichenko GA, Dzeranova LK, Andreeva EN, Grineva EN, Marova EI, Mokrysheva NG, Pigarova EA, Vorotnikova SY, Fedorova NS, Shutova AS, Przhiyalkovskaya EG, Ilovayskaya IA, Romantsova TI, Dogadin SA, Suplotova LA. [Clinical guidelines ‘Hyperprolactinemia’ (draft)]. *Obesity and metabolism*. 2023;20(2):170–188. Russian. doi: 10.14341/omet13002.
20. Дзеранова ЛК, Абойшева ЕА, Федорова НС, Воротникова СЮ, Пигарова ЕА, Лапшина АМ. Сложности в диагностике аденом со смешанной секрецией соматотропного гормона и пролактина. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(3):233–240. doi: 10.14341/omet12669.
- Dzeranova LK, Aboysheva EA, Fedorova NS, Vorotnikova SY, Pigarova EA, Lapshina AM. [Difficulties in diagnosis of adenomas with mixed prolactin and growth hormone secretion: case presentation]. *Obesity and metabolism*. 2020;17(3):233–240. Russian. doi: 10.14341/omet12669.



# Clinical and biochemical characteristics of patients with acromegaly and normal or increased prolactin levels

Y.A. Kukushkina<sup>1</sup> • I.A. Ilovayskaya<sup>1</sup>

**Background:** Prevalence of hyperprolactinemia in patients with acromegaly is 30 to 40%. Since recently, the necessity of screening for acromegaly in hyperprolactinemic patients with pituitary adenoma has been actively debated. The literature on this issue has been controversial, with some authors describing significant differences of clinical and biochemical parameters in acromegaly patients with normal or increased prolactin levels, while others state the absence of such differences.

**Aim:** To identify hallmarks of clinical and biochemical parameters in patients with acromegaly and normal or increased prolactin level.

**Methods:** We performed a single center, single sample retrospective, observational cohort uncontrolled non-interventional study in 306 patients (70 men and 236 women) with acromegaly examined from July 2021 to June 2024, 50 of them with a pituitary microadenomas and 256 with macroadenomas. The patients were divided into two groups: acromegaly without hyperprolactinemia (n = 234) and acromegaly with hyperprolactinemia (n = 72). The groups were compared for age, gender, clinical manifestations, insulin-like growth factor 1 (IGF1) levels, characteristics of pituitary adenomas and efficacy of the treatment. In the patients with acromegaly and hyperprolactinemia we additionally analyzed prolactin levels at disease manifestation, an association between the suprasellar adenoma growth and prolactin, and an association between prolactin levels and adenoma volume at the disease onset, before treatment.

**Results:** Hyperprolactinemia was significantly less common, than acromegaly without hyperprolactinemia, associated with acromegalic enlargement of the face (odds ratio [OR] 0.34, 95% confidence interval [CI] 0.19–0.62,  $p < 0.001$ ), hands and feet enlargement (OR 0.06, 95% CI 0.03–0.12,  $p < 0.001$ ), but more common with visual field derangement (OR 2.8, 95% CI 1.06–7.39,  $p = 0.043$ ), menstrual cycle abnormalities in women (OR 4.11, 95% CI 2.14–7.88,  $p < 0.001$ ) and breast discharge (OR 18.71, 95% CI 4–87.61,  $p < 0.001$ ). The patients with acromegaly

and hyperprolactinemia noticed their first symptoms of the disease at a younger age (median 37 [25; 46] years vs 41.5 [32; 51.5] years,  $p = 0.004$ ) and were diagnosed with acromegaly also earlier, than the patients with acromegaly without hyperprolactinemia (45 [34.5; 55] years vs 52 [42; 61] years,  $p < 0.001$ ). There were no differences in the disease latency, biochemical activity of acromegaly and gender distribution. The volume of pituitary adenomas in the patients with acromegaly and hyperprolactinemia was larger, compared to that in the patients without hyperprolactinemia (4445 [1649; 7767] mm<sup>3</sup> vs 1242 [448; 3740] mm<sup>3</sup>,  $p < 0.001$ ). No correlation was found between the pituitary adenoma volume and prolactin levels. The rates of acromegaly control in both groups were not significantly different.

**Conclusion:** The results of our study emphasize the importance to exclude acromegaly in patients with prolactinomas and in those with suspected pituitary stalk compression (which is characterized by moderate hyperprolactinemia and suprasellar growth of the pituitary adenoma), even in the absence of pathognomic signs of increased secretion of growth hormone. Hyperprolactinemia does not affect the treatment outcomes in acromegaly, and more frequent administration of dopamine receptor agonists does not result in an increased proportion of patients with biochemical control of the main disease.

**Key words:** acromegaly, hyperprolactinemia, insulin-like growth factor 1, pituitary adenoma

**For citation:** Kukushkina YA, Ilovayskaya IA. Clinical and biochemical characteristics of patients with acromegaly and normal or increased prolactin levels. *Almanac of Clinical Medicine*. 2024;52(6):331–341. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-034.

Received 22 October 2024; revised 21 November 2024; accepted 26 November 2024; published online 9 December 2024

**Yuliya A. Kukushkina** – Research Fellow, Department of Neuroendocrine Diseases<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7033-0545>  
✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: ulya\_uhanova95@mail.ru

**Irena A. Ilovayskaya** – MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Neuroendocrine Diseases<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>. E-mail: irena.ilovay@yandex.ru

## Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

## Authors' contribution

Y.A. Kukushkina, data collection and management, electronic database management, statistical analysis, data analysis, text writing; I.A. Ilovayskaya, the research supervision, data analysis, text edition, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation