

Беременность при акромегалии: описание нового клинического случая и краткий обзор литературы

К.м.н. И.А. ИЛОВАЙСКАЯ, проф. А.В. ДРЕВАЛЬ*, Ю.Г. ПОКРАМОВИЧ

Pregnancy in acromegaly: a new clinical case and brief review of the literature

I.A. ILOVAYSKAYA, A.V. DREVAL, YU.G. POKRAMOVICH

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

Пациентки репродуктивного возраста с акромегалией могут быть заинтересованы в беременности, даже в тех случаях, когда опухоли гипофиза имеют достаточно большие размеры, или контроль над секрецией ГР и ИРФ-1 не достигнут. В связи с этим перед врачами часто встает вопрос о влиянии акромегалии на течение беременности. В настоящее время описаны немногим более 100 случаев беременности у пациенток с акромегалией. В статье проводится краткий обзор опубликованных в литературе случаев и представляется собственное клиническое наблюдение беременности у пациентки с акромегалией. Женщина 24 лет после нерадикальной аденомэктомии по поводу соматопролактиномы получала лечение октреотидом депо в дозе 20/40 мг забеременев на этом фоне, продолжала медикаментозное лечение в течение всей беременности. Осложнений во время беременности и отклонений формирования плода отмечено не было. Наступление беременности на фоне лечения аналогами соматостатина не является показанием для ее прерывания. Женщине можно предложить прекратить терапию аналогами соматостатина на время беременности, так как в подавляющем большинстве случаев (по данным литературы) такой перерыв в лечении безопасен для матери и плода. Однако при высоком риске дальнейшего роста опухоли гипофиза лечение можно продолжить и во время беременности; значимого патологического влияния аналогов соматостатина на плод не отмечено.

Ключевые слова: акромегалия, беременность, аналоги соматостатина, октреотид депо.

Women of reproductive age with acromegaly can be interested in pregnancy, even when the pituitary tumor keeps rather big sizes, or control over secretion of GH and IGF-1 has not been reached. In this regard doctors often meet questions of acromegaly influence on the course of pregnancy. Now a little more than 100 cases of pregnancy at acromegalic female patients were described. In article the short review of the cases published in literature is carried out, and a new own clinical case of pregnancy at the patient with acromegaly is represented. The young woman (24 y.o.) received treatment with octreotide prolonged release in a dose 20/40 mg after non-radical adenectomy for somatoprolactinoma, on this background she became pregnant, and continued medical treatment during all pregnancy. There were no complications during pregnancy and/or pathology of fetal formation. In women with acromegaly treatment with somatostatin analogs is not the indication for pregnancy interruption. It is possible to stop this treatment for the period of pregnancy as such break in treatment is safe for mother and fetus in most cases according to the literature. However if the estimated risk of further growth of a pituitary tumor is high, treatment can be continued during pregnancy.

Key words: acromegaly, pregnancy, somatostatin analogs, octreotide prolonged release.

Акромегалия — редкое нейроэндокринное заболевание, являющееся следствием хронической гиперсекреции гормона роста (ГР) и инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа (ИРФ-1). У женщин репродуктивного возраста акромегалия часто ассоциируется с нарушениями менструальной функции и фертильности, частота которых колеблется, по данным различных авторов, от 40 до 84% [1–3].

Среди механизмов повреждения репродуктивной функции отмечены снижение продукции гонадотропинов (из-за сдавления ткани аденогипофиза и/или воронки гипофиза макроаденомой), гиперпролактинемия, а также формирование поликистоза яичников вследствие гиперинсулинемии и инсулинорезистентности [4]. Многие пациентки с акромегалией в последнее время хотят иметь детей, даже

в тех случаях, когда опухоли гипофиза имеют достаточно большие размеры или контроль над секрецией ГР и ИРФ-1 не достигнут. В связи с этим перед врачами часто встает вопрос о влиянии акромегалии на течение беременности.

В настоящее время описаны немногим более 100 случаев беременности у пациенток с акромегалией: в активной фазе заболевания до и во время лечения, после оперативного или лучевого лечения, во время лечения агонистами дофамина и аналогами соматостатина (в том числе после нерадикальной аденомэктомии) [5–9, 12–14].

Оценка активности акромегалии во время беременности затруднена в связи с изменениями секреции ГР и ИРФ-1: уровни ИРФ-1 у здоровой женщины должны быть выше, чем вне беременности, продукция гипофизарного ГР за счет этого снижается, а

общие концентрации ГР при этом увеличиваются за счет повышения его продукции плацентой [9]. При описании индивидуальных случаев беременности на фоне акромегалии было отмечено, что уровни ИРФ-1 снижаются в I триместре беременности и/или не повышаются в течение III триместра, что сопровождается клиническим улучшением акромегалии [6, 11]. По данным ретроспективного мультицентрового исследования течения беременности у 46 женщин с акромегалией, уровни ИРФ-1 в течение беременности в среднем были ниже, чем до беременности [12]. В этом же исследовании было показано отсутствие изменений размеров опухоли в 81,5% случаев, увеличение размеров — в 11,1% и уменьшение — в 7,4% случаев [12].

Остается открытым вопрос о безопасности применения аналогов соматостатина во время беременности. Обычно пациенткам с акромегалией рекомендуют прекращение медикаментозного лечения аналогами соматостатина после подтверждения наступления беременности [5]. Однако в некоторых случаях, при отрицательной динамике размеров соматотропиномы и прогрессировании симптомов акромегалии после прекращения медикаментозного лечения, оно может быть продолжено.

Анализируя данные литературы [12–14], можно сделать вывод о том, что лечение аналогами соматостатина в течение всей беременности продолжают примерно $\frac{1}{3}$ пациенток с акромегалией. Плацента экспрессирует в основном соматостатиновые рецепторы 4-го типа [15], тогда как октреотид и лантреотид в основном связываются со 2-м и 5-м типами, т.е. аналоги соматостатина не оказывают существенного влияния на формирование и функционирование плаценты. Октреотид проникает через фетоплацентарный барьер, однако содержание препарата в крови плода в 3 раза ниже, чем в крови матери. В целом в подавляющем большинстве случаев отмечалось нормальное развитие плода, хотя описаны случаи как микросомии, так и макросомии [14]. При описании 13 новых случаев беременности и систематическом анализе дополнительных 34 клинических случаев у пациенток, лечившихся во время беременности, было показано отсутствие значительных осложнений или признаков тератогенности [13]. Тем не менее требуется больше данных для валидации безопасности применения аналогов соматостатина во время беременности, поэтому каждый новый случай беременности при акромегалии вызывает интерес.

Представляем собственный клинический случай.

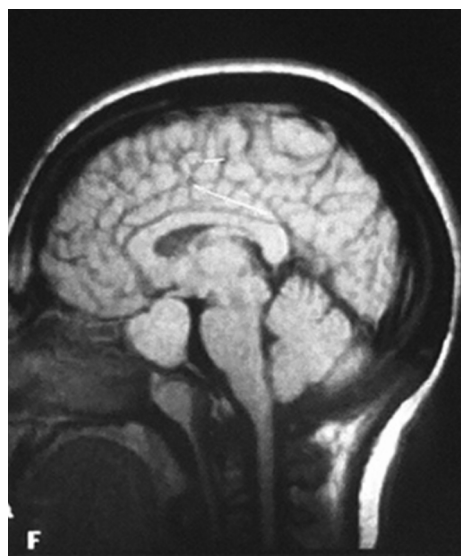
Пациентка Е., 1984 года рождения, жительница Московской области, обратилась в КДО МОНИКИ в июле 2007 г. (в возрасте 23 лет) с жалобами на головную боль, укрупнение черт лица, увеличение размера конечностей, отсутствие менструаций, бес-

плодие I. До 19 лет жалоб не предъявляла. Росла и развивалась нормально. Из перенесенных заболеваний — детские инфекции. Травм, операций не было. Менструации с 12 лет, регулярные, безболезненные, установились сразу, цикл 28–30 дней, с 20 лет — аменорея, Б — 0.

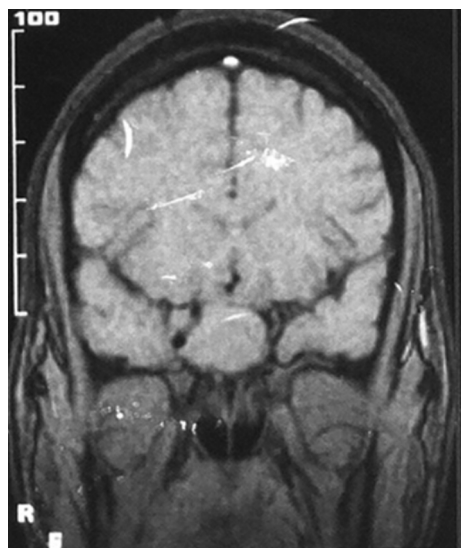
Из анамнеза заболевания: в 2003 г. (19 лет) стала предъявлять жалобы на сильные головные боли, по поводу которых наблюдалась у невропатолога по месту жительства с диагнозом «мигрень»; получала антимигренозные препараты без существенного клинического эффекта. В 2004 г. (в 20 лет) прекратились менструации, по поводу аменореи и бесплодия I обратилась к гинекологу по месту жительства. При гормональном обследовании выявлено повышение уровня пролактина до 8450 мЕд/л (120–540 мЕд/л), ТТГ 1,2 мЕд/мл (0,5–3,5 мЕд/мл). Дальнейшего обследования не проводилось; гинекологом назначено лечение бромокриптином в дозе 7,5 мг/сут, которое пациентка получала до марта 2007 г. (до 23 лет). На этом фоне отмечалось снижение уровня пролактина до 6500 мЕд/мл, менструальный цикл не восстановился, головная боль прогрессировала.

В марте 2007 г. в связи с усилением цефалгического синдрома невропатологом была рекомендована МРТ головного мозга, выявлена опухоль гипофиза $3,6 \times 3,1 \times 2,7$ см (общий объем 14,4 см³) с распространением в супраселлярную цистерну, интраселлярно — в основную пазуху, латероселлярно — вправо с включением сифона правой сонной артерии в строуму опухоли, с инвазией правого кавернозного синуса; хиазма компремирована (рис. 1). Была направлена на консультацию эндокринолога, которым при осмотре было отмечено изменение внешности по акромегалоидному типу: укрупнение носа, губ, кистей (увеличение размера колец с 16 до 19), стоп (увеличение размера обуви с 36 до 40), отечность лица. Эти изменения постепенно развивались с 2003 г. (19 лет), однако пациентка и ее супруг не обращали на это внимания. Также при осмотре впервые было зафиксировано повышение АД до 160/90 мм рт.ст. Осмотрена окулистом: поля зрения в норме. Проведено гормональное исследование: СТГ — 144 нг/мл (норма до 10), ИРФ-1 — +250% от верхней границы нормы¹, ПРЛ — 6726 мМЕ/л (норма 40–530), присутствия значимого количества макропролактина не выявлено, ТТГ — 0,5 мкЕд/мл (0,5–3,5), ЛГ 1,4 Ед/л (2,3–6,6), ФСГ 3,3 Ед/л (2,4–9,4), тестостерон — 0,28 нмоль/л (0,45–3,75), ДГЭА-С — 0,41 мкмоль/л (1,8–10,3), кортизол в 8.00 — 28 нмоль/л (160–630). Установлен диагноз: «акромегалия, активная фаза. Гиперпролактинемический гипогонадизм, аменорея II. Макроаденома гипофиза с инфра-супра-латеросел-

¹Учитывая различные нормы для пола, возраста и лабораторий, где проводились исследования уровня ИРФ-1, данные представлены в виде процентов от верхней границы нормы.



а



б

Рис. 1. МР-томограммы головного мозга пациентки Е. после диагностики акромегалии, март 2007 г.

а — сагиттальный срез, б — фронтальный срез. Опухоль гипофиза с распространением в супраселлярную цистерну, инфраселлярно — в основную пазуху, латероселлярно — вправо с включением сифона правой сонной артерии в строуму опухоли, вероятно с инвазией правого кавернозного синуса; хиазма несколько компримирована.

лярным распространением (соматопролактинома). Частичный гипопитуитаризм (вторичный гипокортицизм)». Пациентке были даны рекомендации: прием преднизолона 7,5 мг/сут по поводу вторичного гипокортицизма, нейрохирургическое лечение по поводу основного заболевания. В мае 2007 г. (в возрасте 23 лет) в ГУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН было выполнено трансназальное трансфеноидальное субтотальное удаление аденомы гипофиза.

После аденомэктомии отмечала уменьшение головной боли и отечности лица, стабилизацию АД. В июле 2007 г. обратилась в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского для дальнейшего обследования.

Объективно: состояние удовлетворительное. Изменение внешности по акромегалоидному типу, кожные покровы нормальной влажности и окраски. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД — 120/80 мм рт.ст., ЧСС — 74 уд/мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Физиологические отправления без изменений. Щитовидная железа мягко-эластической консистенции, однородная, подвижная, безболезненная. Оволосение по женскому типу. Молочные железы сформированы правильно, выделений нет.

Контрольное обследование (июль 2007 г.): гормоны крови: СТГ — 38 мМЕ/л (норма <5,4), ИРФ-1 — +181% от верхней границы нормы, ПРЛ — 111 мкЕд/мл (112—520), ТТГ — 0,43 мкЕд/мл (0,5—3,5), св. Т4 — 9,7 пмоль/л (11—20), кортизол в 8.00 — 116 нмоль/л (160—630), ЛГ — 0,47 Ед/л (2,3—9,0), ФСГ — 1,4 Ед/л (1,6—8,0).

МРТ гипофиза — состояние после трансназального удаления аденомы гипофиза с сохранением эндо- и параселлярного компонентов образования размером 2,9×2,3×1,8 см (объем 5,7 см³) (рис. 2).

Поставлен диагноз: «акромегалия, неконтролируемая после оперативного лечения. Гиперпролактинемический гипогонадизм, аменорея II. Макроаденома гипофиза с инфра-супра-латероселлярным распространением (соматопролактинома), состояние после нерадикальной аденомэктомии в мае 2007 г. Частичный гипопитуитаризм (вторичный гипотиреоз, вторичный гипокортицизм)».

Несмотря на нормализацию уровня ПРЛ после аденомэктомии, менструальный цикл не восстановился. По поводу вторичного гипокортицизма продолжала прием преднизолона в дозе 2,5 мг/сут (доза была скорректирована по самочувствию). По поводу вторичного гипотиреоза был назначен L-тироксин в дозе 75 мкг/сут, на фоне приема которого через 4 нед отмечалась нормализация уровня св. Т4 (14 пмоль/л).

В связи с сохраняющейся активностью акромегалии было назначено лечение аналогом соматостатина длительного действия — октреотид депо 20 мг 1 раз в 28 дней в течение 3 мес. Переносимость препарата была удовлетворительной, из побочных явлений пациентка отмечала легкие диспепсические явления в виде умеренного метеоризма в первые дни после инъекции. Через 3 мес лечения уровень СТГ составил 23,4 мМЕ/л (<6,8 мМЕ/л), уровень ИРФ-1 — +88% от верхней границы нормы, в связи с чем дозу октреотида депо увеличили до 40 мг 1 раз в 28 дней. Усиления побочных эффектов при увеличе-

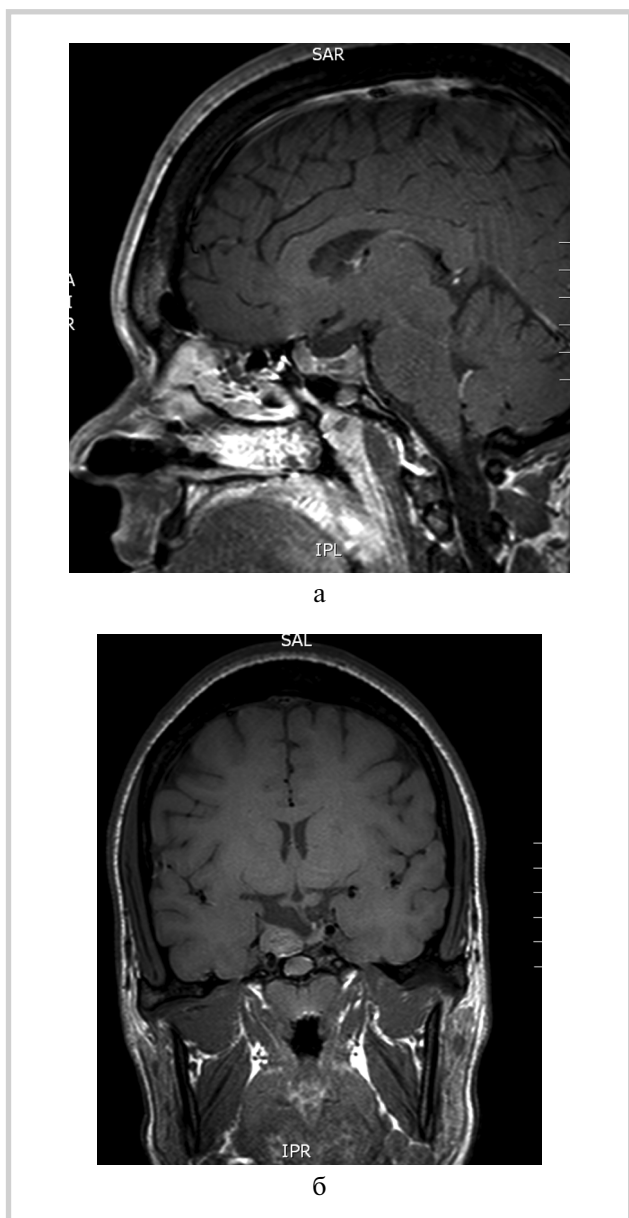


Рис. 2. МР-томограммы головного мозга пациентки Е. после оперативного лечения, июль 2007 г.

а — сагиттальный срез, б — фронтальный срез.

Остаточная ткань опухоли гипофиза после трансназальной аденомэктомии, сохраняются эндоселлярный и параселлярный компоненты; хиазма визуализируется на всем протяжении.

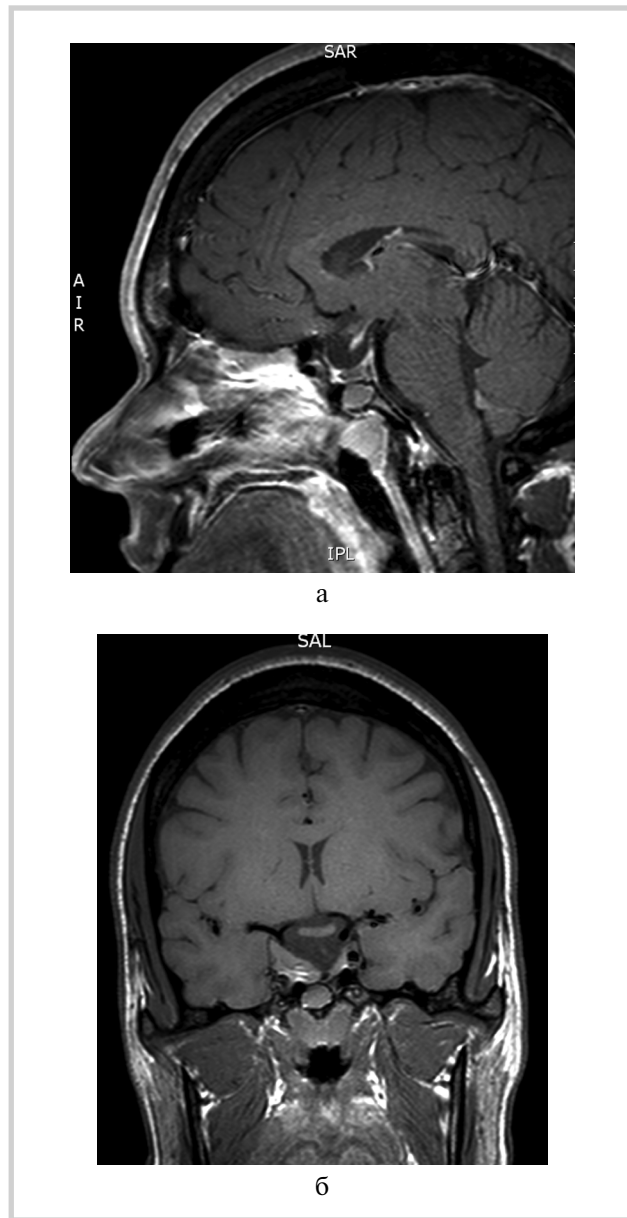


Рис. 3. МР-томограммы головного мозга пациентки Е. после беременности и лечения аналогами соматостатина, июнь 2009 г.

а — сагиттальный срез, б — фронтальный срез.

Остаточная ткань опухоли гипофиза после трансназальной аденомэктомии по сравнению с исследованием от 2007 г. отмечается уменьшением объема эндоселлярного и параселлярного компонентов; хиазма визуализируется на всем протяжении.

нии дозы зафиксировано не было. Сохранялась аменорея. Через 3 мес на фоне терапии октреотидом депо в дозе 40 мг уровень СТГ составил 9,6 мМЕ/л (<6,8 мМЕ/л), уровень ИРФ-1 — +47,5% от верхней границы нормы; лечение было продолжено в той же дозе.

В декабре 2007 г. пациентку стали беспокоить неприятные ощущения в брюшной полости, тянущие боли внизу живота, в связи с чем было выполнено УЗИ органов брюшной полости. Диагностирована беременность на сроке 24 нед. При экспертном УЗ-контроле отклонений в формировании плода

зафиксировано не было. Учитывая значительные размеры остаточной ткани опухоли гипофиза, хорошую переносимость медикаментозного лечения и значительный срок беременности, пациентка предпочла продолжить терапию аналогами соматостатина (о чем дала информированное согласие) и получала октреотид депо в дозе 40 мг 1 раз в 28 дней вплоть до родоразрешения.

В апреле 2008 г. (в возрасте 24 лет) на сроке 40 нед в плановом порядке было выполнено кесарево сечение. Родился здоровый мальчик, рост 52 см,

масса тела 3800 г, по шкале Апгар 8/9 баллов. После родоразрешения пациентка воздержалась от грудного вскармливания, терапия аналогами соматостатина была продолжена в прежней дозировке — 40 мг октреотида депо. Самочувствие было удовлетворительное.

В марте 2009 г. (25 лет) на фоне продолжения медикаментозной терапии проведено контрольное гормональное обследование: средний уровень СТГ — 3,7 мМЕ/л (норма <6,8), ИРФ-1 — +34% от верхней границы нормы. По данным МРТ головного мозга от июня 2009 г., картина остаточной ткани опухоли правой доли гипофиза с параселлярным компонентом размером 0,63×0,85×0,5 см (объем 0,12 см³), значительное уменьшение объема опухоли по сравнению с предыдущими исследованиями (рис. 3). Мальчик рос и развивался соответственно возрасту.

У данной пациентки первыми симптомами акромегалии были головная боль и аменорея, что заставило ее обратиться к неврологу и гинекологу. Это свидетельствует о том, что врачи смежных специальностей должны знать о симптоматике акромегалии, чтобы своевременно направить больного к эндокринологу. Пролактиномы успешно лечатся препаратами агонистов дофаминовых рецепторов, однако применение таких препаратов часто оказывается неэффективным для компенсации гиперпролактинемии у пациенток с акромегалией, как это имело место и в нашем наблюдении. Сохранение активности акромегалии и отсутствие менструаций

на фоне лечения не являются гарантией контрацепции. У данной пациентки беременность наступила при первой же овуляции после оперативного лечения, когда нормализовался уровень пролактина и несколько снизились уровни СТГ и ИРФ-1. Клинически это выглядело как персистенция аменореи.

Таким образом, описан еще один случай нормального течения беременности на фоне медикаментозного лечения аналогами соматостатина (первый случай беременности на фоне применения октреотида депо). Пациентки фертильного возраста с акромегалией часто заинтересованы в беременности, и нужно использовать возможности помочь женщине обрести радость материнства. Наступление беременности на фоне лечения аналогами соматостатина не является показанием для ее прерывания. Женщине можно предложить прекратить терапию аналогами соматостатина на время беременности, так как в подавляющем большинстве случаев, по данным литературы, такой перерыв в лечении безопасен для матери и плода. Однако при высоком риске дальнейшего роста опухоли гипофиза лечение можно продолжать и во время беременности. Применение октреотида депо в дозе 20/40 мг у нашей пациентки позволило значительно снизить уровни СТГ и ИРФ-1 до беременности, проконтролировать объем остаточной ткани опухоли гипофиза во время беременности и достичь дальнейшего снижения гормональных показателей и уменьшения объема опухоли после беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kaltsas G.A., Mukherjee J.J., Jenkins P.J., Satta M.A., Islam N., Monson J.P., Besser G.M., Grossman A.B. Menstrual irregularity in women with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999; 84: 2731—2735.
2. Katznelson L., Kleinberg D., Vance M.L., Stavrou S., Pualski K.J., Schoenfeld D.A., Hayden D.L., Wright M.E., Woodburn C.J., Klibanski A. Hypogonadism in patients with acromegaly: data from the multi-centre acromegaly registry pilot study. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2001; 54: 183—188.
3. Grynberg M.I., Salenave S., Young J., Chanson P. Female gonadal function before and after treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metabol* 2010; 95: 4518—4525.
4. Иловайская И.А., Макарова Н.Л. Нарушения репродуктивной системы у больных акромегалией. *Фарматека* 2008; 17: 45—49.
5. Cozzi R., Attanasio R., Barausse M. Pregnancy in acromegaly: a one-center experience. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 279—284.
6. Hiertl T., Ziegler R., Kasperk C. Pregnancy in persistent acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2000; 53: 262—263.
7. Neal J.M. Successful pregnancy in a woman with acromegaly treated with octreotide. *Endocrinol Pract* 2000; 6: 148—150.
8. Fassnacht M., Capeller B., Arlt W., Steck T., Allolio B. Octreotide LAR treatment throughout pregnancy in acromegalic woman. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2001; 55: 411—415.
9. Mikhail N. Octreotide treatment of acromegaly during pregnancy. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 297—298.
10. Wiesli P., Zwimpfer C., Zapf J., Schmid C. Pregnancy-induced changes in insulin-like growth factor I (IGF-I), insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3), and acid-labile subunit (ALS) in patients with growth hormone (GH) deficiency and excess. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 900—905.
11. Beckers A., Stevenaert A., Foidart J.M., Hennen G., Grankenne F. Placental and pituitary growth hormone secretion during pregnancy in acromegalic women. *J Clin Endocrinol Metabol* 1990; 71: 725—731.
12. Caron P., Broussaud S., Bertherat J., Borson-Chazot F., Brue T., Cortet-Rudelli C., Chanson P. Acromegaly and Pregnancy: A Retrospective Multicenter Study of 59 Pregnancies in 46 Women. *J Clin Endocrinol Metabol* 2010; 95: 10: 4680—4687.
13. Cheng S., Grasso L., Martinez-Orozco J.A., Al-Agha R., Pivonello R., Colao A., Ezzat S. Pregnancy in acromegaly: experience from two referral centers and systematic review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2012; 76: 2: 264—271.
14. Cheng S., Faiman C., Kennedy L., Khoury F., Hatipoglu B., Weil R., Hamrahian A. Pregnancy in acromegaly: a review. *Pituitary* 2012; 15: 1: 59—63.
15. Caron P., Buscail L., Beckers A., Esteve J.P., Igout A., Hennen G., Susini C. Expression of somatostatin receptor SST4 in human placenta and absence of octreotide effect on human placental growth hormone concentration during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997; 82: 11: 3771—3776.