



Благоприятный исход беременности у пациентки с акромегалией на фоне терапии аналогами соматостатина и каберголином

Князева О. В., Воротникова С. Ю., Волеводз Н. Н., Дзеранова Л. К.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва, Россия

Вероятность наступления беременности у женщин с акромегалией достаточно низкая, однако современные методы терапии позволяют достичь компенсации заболевания и восстановления репродуктивной функции.

Мировой опыт ведения беременности у пациенток с акромегалией в настоящее время не достаточен. Вынашивание беременности может быть ассоциировано с повышенным риском как для матери, так и плода в связи с возможным ростом опухоли, развитием метаболических осложнений (сахарный диабет, артериальная гипертензия).

В настоящей статье описан случай благополучного течения беременности у женщины с активной формой акромегалии, наступившей на фоне терапии аналогами соматостатина.

Ключевые слова: Акромегалия, беременность, ИРФ-1, гормон роста, аденома гипофиза, пролактин.

Для цитирования: Князева О. В., Воротникова С. Ю., Волеводз Н. Н., Дзеранова Л. К. Благоприятный исход беременности у пациентки с акромегалией на фоне терапии аналогами соматостатина и каберголином. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(4): 70-74. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-29

Successful pregnancy in a patient with acromegaly after somatostatin analogues and cabergoline treatment. therapy with somatostatin analogues and cabergoline

Olga V. Knyazeva, Svetlana Yu. Vorotnikova, Natal'ya N. Volevodz, Larisa K. Dzeranova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The probability of pregnancy in women with acromegaly is relatively low, however modern therapy approaches make it possible to achieve disease compensation and improve reproductive function.

World expert's experience in managing pregnancy in patients with acromegaly is currently insufficient. Pregnancy may be associated with an increased risk for both mother and fetus due to the possible growth of the tumor, the development of metabolic complications (diabetes mellitus, arterial hypertension).

This article describes a case of a successful pregnancy in a woman with active acromegaly occurring after somatostatin analogues and cabergoline treatment.

Keywords: Acromegaly, pregnancy, IGF-1, growth hormone, pituitary tumor, prolactin.

For citation: Olga V. Knyazeva, Svetlana Yu. Vorotnikova, Natal'ya N. Volevodz, Larisa K. Dzeranova. Successful pregnancy in a patient with acromegaly after somatostatin analogues and cabergoline treatment. therapy with somatostatin analogues and cabergoline. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(4): 70-74. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-29

Актуальность

Нарушение менструальной функции является частым симптомом у женщин с акромегалией [1], [2], [3]. Изменения гормонального профиля при акромегалии приводят к нарушению репродуктивной функции посредством прямого влияния соматотропного гормона (СТГ) на яичники, матку, через эффекты

ИРФ-1, а также вследствие развития гипогонадизма ввиду масс-эффекта опухоли на ткань гипофиза [4]. Кроме того, более чем у половины пациенток с акромегалией отмечается избыточная секреция пролактина, которая наблюдается при крупных объемных образованиях на фоне компрессии ножки гипофиза аденомой, снижении транспорта дофамина к лак-

тотрофам или при смешанном характере секреции опухоли [5].

Развитие инсулинорезистентности при данном заболевании также является одним из факторов нарушения менструального цикла, отмечается умеренная гиперандрогения за счет повышения продукции андрогенов в яичниках [6], снижения синтеза глобулина, связывающего половые гормоны, и, соответственно, повышения клиренса андрогенов [7].

Вышеперечисленные механизмы могут работать каждый по отдельности или все вместе и, таким образом, обуславливать нарушения менструального цикла, развитие синдрома поликистозных яичников, ановуляцию, что снижает вероятность наступления самостоятельной беременности у женщин с акромегалией. Однако применение современных методов медикаментозной терапии обеспечивает эффективный контроль активности акромегалии и приводит к нормализации обменных процессов в организме, в том числе и восстановлению фертильности.

Клинический случай

Пациентка Ш., 35 лет, впервые отметила укрупнение кистей рук и боли в области спины в 24 года, по поводу чего обратилась к неврологу. При обследовании выполнено МРТ головного мозга, выявлена аденома гипофиза размерами 1,6x1,4x1,0 см, распространяющаяся параселлярно влево и охватывающая магистральные сосуды (Рис. 1).

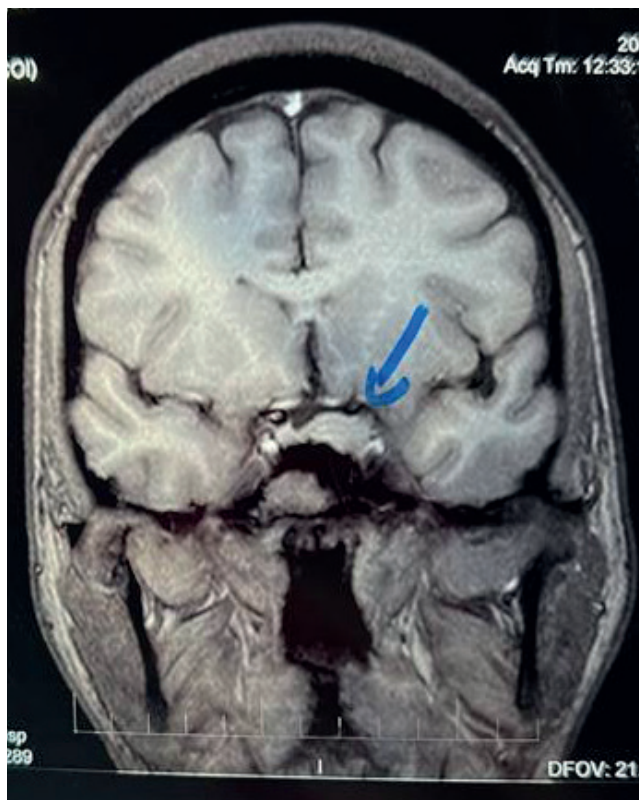


Рисунок 1. Макroadенома гипофиза у пациентки Ш. с параселлярным распространением влево, охватывающая магистральные сосуды

По данным гормонального анализа отмечено значимое повышение ИРФ-1—929 нг/мл (121–336), СТГ — 176 (0,2–13) мЕд/л, ПРЛ — 701 мЕд/л (109–557). Учитывая совокупность инструментальных и лабораторных методов обследования, поставлен диагноз акромегалии, рекомендовано оперативное лечение, от которого пациентка отказалась. Иницирована терапия аналогами соматостатина пролонгированного действия (октреотид 20 мг 1 раз в 28 дней) в комбинации с агонистами дофамина (каберголин 1 мг в неделю).

При динамическом обследовании отмечена нормализация уровня пролактина с отсутствием должного снижения ИРФ-1 (ПРЛ — 184 мЕд/л, ИРФ — 1—416 нг/мл). Ввиду декомпенсации доза октреотида увеличена до 30 мг 1 раз в 28 дней. По данным повторного МРТ через 6 месяцев терапии динамики размеров аденомы не отмечено.

На фоне проводимого лечения в течение года медикаментозной ремиссии акромегалии достичь не удалось (ИРФ-1 в пределах 384–467 нг/мл (121–336)), однако наступила самостоятельная беременность (в-ХГЧ 1724 единицы измерения), последняя инъекция Октреотида в дозе 30 мг выполнена за 1 месяц до подтверждения беременности, после чего терапия была отменена.

На сроке гестации 12–13 недель исследован уровень ИРФ-1—771 нг/мл, далее на протяжении беременности гормональный профиль не оценивался.

Со слов пациентки, состояние в первом и во втором триместрах гестации оставалось удовлетворительным, отметила уменьшение частоты головных болей, отеков и дискомфорта в суставах.

По данным ультразвукового, лабораторного исследования и результатам скрининга аномалий развития плода выявлено не было, размеры соответствовали гестационному сроку. Патологии кровотока в артериях пуповины в 28–29 недель не отмечено.

При оценке гликемии в ходе глюкозотолерантного теста тощаковые и нагрузочные показатели глюкозы соответствовали целевым значениям. Артериальное давление при плановых посещениях акушера-гинеколога в пределах 120/80 мм рт. ст. На 39 неделе беременности пациентке выполнено плановое кесарево сечение. Родился здоровый ребенок мужского пола, рост мальчика составил 54 см, вес — 3750 г, продолжительность периода лактации около полугода.

В послеродовом периоде по данным лабораторных исследований ИРФ-1—956,9 нг/мл (121–336), мономерная фракция пролактина — 550 мЕд/л (72–229), СТГ — 278 мЕд/л (0,2–13), иницирована терапия каберголином 1 мг в неделю. По результатам МРТ головного мозга отмечено увеличение размеров аденомы до 2,1x1,3x1,9 см с распространением в кавернозный синус (Рис. 2).

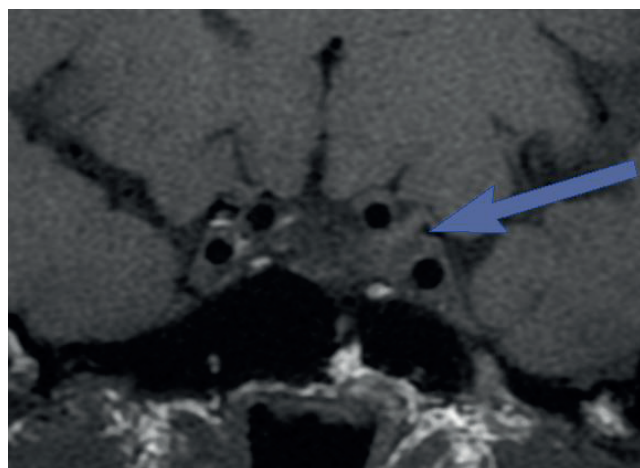


Рисунок 2. Увеличение размеров макроаденомы гипофиза с распространением в кавернозный синус

Учитывая наличие показаний к проведению оперативного лечения акромегалии, пациентка была госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, где выполнена трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия. В ходе операции визуализирована опухоль бело-розового цвета, мягкой консистенции, занимающая весь объем турецкого седла, прорастающая в нижние отделы правого кавернозного синуса с инфильтрацией гипофиза и твердой мозговой оболочки. Объем удаленной ткани составил 1,5 мл. Гистологически образование представляло базофильную аденому гипофиза преимущественно трабекулярного строения.

В раннем послеоперационном периоде у пациентки развились признаки несахарного диабета и вторичной надпочечниковой недостаточности, в связи с чем инициирована заместительная терапия: десмопрессин 0,05 мг на ночь, гидрокортизон 20 мг в 8.00, 10 мг в 16 часов и преднизолон 1,25 в 23.00, на фоне чего был достигнут адекватный диурез, клиническая компенсация гипокортицизма.

После операции пациентка отметила отсутствие менструаций, при обследовании диагностирован гипогонадотропный гипогонадизм, назначена терапия гидрогестероном и эстрадиолом.

При динамическом обследовании через 3 месяца после операции отмечено отсутствие нормализации показателей СТГ и ИРФ-1: ИРФ-1—769 нг/мл (117–329), СТГ на фоне ОГТТ: 5,56–2,8–2,8–3,6–4,2 нг/мл. Назначена терапия аналогами соматостатина (Октреотид депо) в дозе 30 мг 1 раз в 28 дней, на фоне которой СТГ — 1,9 нг/мл, ИРФ-1 166 нг/мл.

Через 12 месяцев пациентка повторно госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, подтверждена медикаментозная ремиссия акромегалии на фоне 20 мг Октреотида (ИРФ-1—223 нг/мл, СТГ — 0,84 нг/мл). По данным МРТ в полости турецкого седла и левом кавернозном синусе определена остаточная ткань опухоли разме-

рами 8х18х17 мм. Учитывая расположение опухоли, повторное оперативное лечение не показано, проведена консультация радиолога, по результатам которой рекомендована лучевая терапия. В НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко пациентке выполнена стереотоксическая радиохирургия на установке Кибернож в суммарной дозе 25 греЙ. Через год отмечена нормализация уровня ИРФ-1—117 нг/мл (117–329) и СТГ — 2,13 (0–10), пациентка наблюдалась у эндокринолога по месту жительства.

При госпитализации через 3 года у пациентки с гипопитуитаризмом: вторичной надпочечниковой недостаточностью, вторичным гипотиреозом, вторичным гипогонадизмом — на фоне проводимой заместительной терапии: гидрокортизон 15 мг в 8.00, 10 мг в 15.00, десмопрессин 0,1 мг в сутки, эстрадиол+дигидрогестерон 1/10, левотироксин натрия 50 мкг в сутки, карбонат кальция+холекальциферол 1250+5 мкг по 1 таблетке 2 раза в сутки — состояние удовлетворительное. В гормональном анализе крови отмечено снижение тропных гормонов ФСГ — 0,72 (1,9–11,7), ЛГ — 0,216 (2,6–12,1), ПРЛ — 89,5 (94–500), ИРФ-1 оставался в пределах референсных значений — 152 (78–311). По данным МРТ головного мозга отмечены послеоперационные изменения хиазмально-селлярной области, кистозно-солидное объемное образование эндоселлярной области размерами 14х9х8 мм (Рис. 3). Учитывая желание пациентки иметь беременность, выполнена консультация гинеколога-репродуктолога, однако, учитывая совокупность факторов риска гестационного периода, от применения вспомогательных репродуктивных технологий решено отказаться.

Обсуждение

В данном клиническом примере беременность у пациентки не оказала выраженного негативного влияния на рост опухоли гипофиза, период гестации протекал без осложнений, не отмечено развития нарушений углеводного обмена, артериальной гипертензии. Беременность завершилась на сроке 39 недель рождением живого доношенного ребенка. После родов и периода лактации была достигнута ремиссия акромегалии в исходе комбинированной терапии (трансфеноидальная аденомэктомия, лучевая терапия), однако, развился гипопитуитаризм с гипогонадотропным гипогонадизмом, что привело к бесплодию.

Реализация репродуктивного потенциала у пациенток с аденомами гипофиза, и с акромегалией в частности, представляет собой сложную клиническую проблему. С одной стороны, согласно литературным данным, частота развития гипогонадизма после трансфеноидальной аденомэктомии достаточно высока и повышается при последующем проведении лучевой терапии, что снижает вероятность успешного

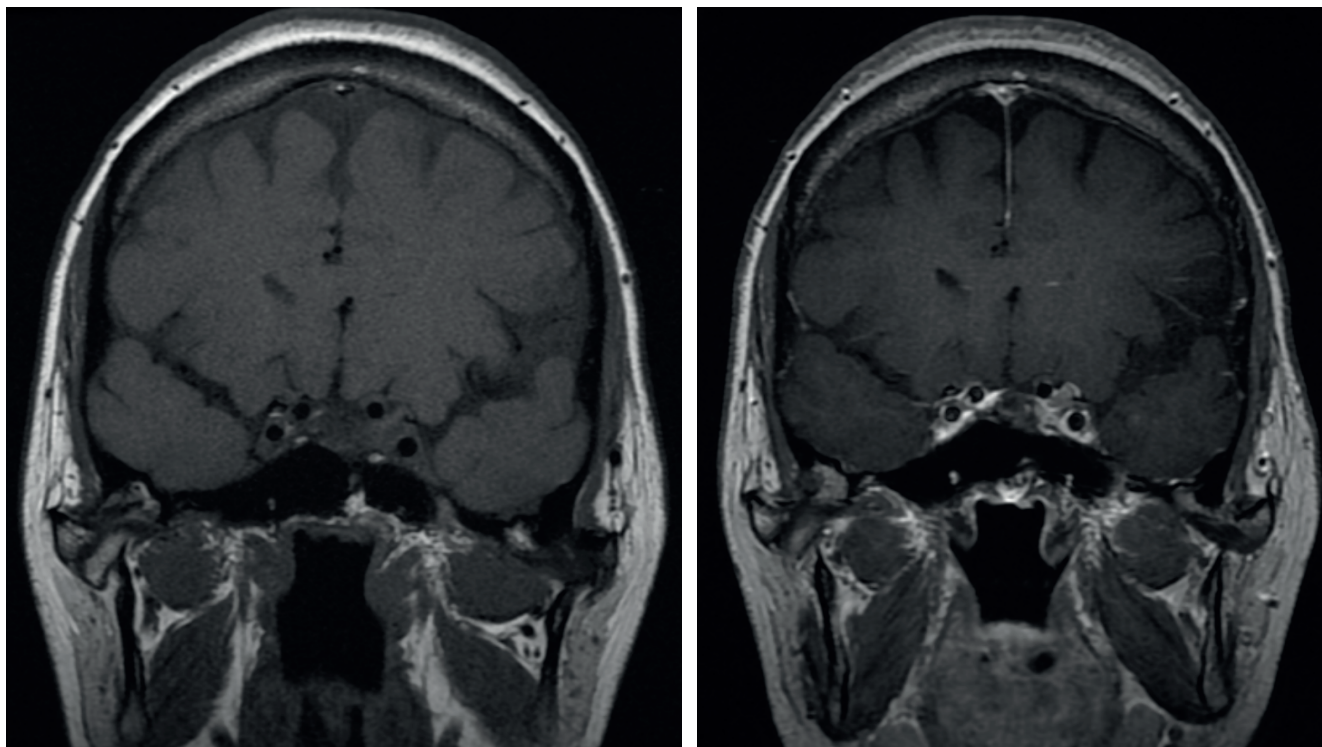


Рисунок 3. Макroadенома гипофиза после проведения лучевой терапии

зачатия в перспективе. С другой — существует риск осложнений при вынашивании беременности в активной стадии заболевания, таких как рост опухоли, нарушение зрения, апоплексия гипофиза, развитие гестационного сахарного диабета и тяжелого течения артериальной гипертензии [8]. В настоящее время нет единого подхода к планированию зачатия у пациенток с акромегалией. Физиологические изменения в организме женщины в период гестации в ряде случаев могут способствовать даже снижению выраженности клинической симптоматики акромегалии. Данный факт, вероятно, обусловлен гиперэстрогенией, развитием резистентности к ГР, действием фетоплацентарного ГР, что приводит к некоторому снижению уровня ИРФ-1 и улучшению клинического течения акромегалии в первом и втором триместрах беременности [9], [10].

Возможность применения агонистов дофамина и аналогов соматостатина значительно увеличивают шансы на благоприятный исход беременности, позволяя достаточно эффективно контролировать рост аденомы гипофиза [10], [11], [12]. Тем не менее, учитывая вероятный риск негативного воздействия на плод, данный вопрос требует более детального изучения и длительного периода наблюдения для определения рекомендаций по использованию медикаментозной терапии у беременных женщин с акромегалией. В настоящее время наступление беременности является показанием для отмены любого вида медикаментозной терапии, а пролонгирование лечения возможно только в том случае, когда польза превышает воз-

можные риски [13], когда использование терапии выступает альтернативой оперативному лечению с целью сохранения зрения и контроля размеров опухоли. Имеющиеся в литературе данные указывают на безопасность для плода применения агонистов дофамина [14] и низкий риск развития аномалий при использовании аналогов соматостатина [15], [16], антагонистов рецептора соматотропного гормона [17], [18]. Проведение оперативного лечения у пациенток во время беременности рекомендовано при угрозе апоплексии гипофиза и выраженном росте аденомы с признаками компрессии хиазмы преимущественно во втором триместре, так как на данном этапе несколько снижен риск неблагоприятного воздействия анестезии [19]. В работе Jallad и соавт. из 27 беременных женщин с акромегалией, включенных в исследование, только у трех была выполнена экстренная трансфеноидальная аденомэктомия во втором триместре по причине развития внутричерепной гипертензии и признаков прогрессирующего выпадения полей зрения. Проведение оперативного лечения во время беременности безусловно повышает риск ее потери, так одна из трех вышеописанных беременностей закончилась выкидышем, две других — своевременными родами здоровых детей [20]. Тем не менее, обобщая описанные в литературе случаи вынашивания беременности у пациенток с акромегалией, можно сделать вывод, что в основном гестация не приводит к выраженному росту опухоли гипофиза или повышению риска развития внутриутробных аномалий плода [21], [22].

Заключение

Многие исследователи указывают, что подход к пролонгированию беременности у женщин с акромегалией должен быть индивидуален и не категоричен, принимая во внимание имеющуюся мировую практику ведения данной категории пациенток [23]. Учитывая возможные осложнения хирургического лечения, вероятность наступления самостоятельной беременности остается низкой и зачастую требует

использования вспомогательных репродуктивных технологий, что, в свою очередь, также не гарантирует женщине наступление беременности [23]. Таким образом вопрос о сохранении или планировании беременности у пациенток с акромегалией остается сложным и дискуссионным, но накопленный опыт позволяет надеяться женщинам с акромегалией на успешную реализацию репродуктивной функции.

Литература/References

- Popescu AD, Carsote M, Valea A, Nicola AG, Dascălu IT, Tircă T, Abdul-Razzak J, Tuculină MJ. Approach of Acromegaly during Pregnancy. *Diagnostics* (Basel). 2022 Nov 2;12(11):2669. doi: 10.3390/diagnostics12112669.
- Пронин А.В., Кирущенко А.П., Мельниченко Г.А., Хохлова И.Д., Федорова Е.В., Пронин В.С., Гитель Е.П. Репродуктивная система женщин с акромегалией. *Вестник репродуктивного здоровья*. 2011;1:32–39. doi: 10.14341/BRH2011132-39.
- Зайдиева Я.З., Рифатова А.В. Акромегалия у женщин: взгляд гинеколога. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014; 14(3):38–42.
- Grynberg M, Salenave S, Young J, Chanson P. Female gonadal function before and after treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Oct;95(10):4518–25. doi: 10.1210/jc.2009-2815.
- McCartney, C. R., & Marshall, J. C. (2019). Neuroendocrinology of Reproduction. *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology*, 1–24.e8. doi: 10.1016/b978-0-323-47912-7.00001-9.
- Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril*. 1988 Aug;50(2):197–212. doi: 10.1016/s0015-0282(16)60060-2. PMID: 3294042.
- Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, et al. Menstrual irregularity in women with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(8):2731–2735. doi: 10.1210/jcem.84.8.5858.
- Kupersmith MJ, Rosenberg C, Kleinberg D. Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas. *Ann Intern Med*. 1994;121(7):473–477. doi: 10.7326/0003-4819-121-7-199410010-00001.
- Leung KC, Johannsson G, Leong GM, Ho KK. Estrogen regulation of growth hormone action. *Endocr Rev*. 2004;25(5):693–721. doi: 10.1210/er.2003-0035.
- Caron P, Broussaud S, Bertherat J, et al. Acromegaly and pregnancy: a retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10):4680–4687. doi: 10.1210/jc.2009-2331.
- Colao A, Merola B, Ferone D, Lombardi G. Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(9):2777–2781. doi: 10.1210/jcem.82.9.4257.
- Neal JM. Successful pregnancy in a woman with acromegaly treated with octreotide. *Endocr Pract*. 2000; 6(2):148–150. doi: 10.4158/EP.6.2.148.
- Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):3933–3951. doi: 10.1210/jc.2014-2700.
- Molitch ME. Prolactinoma in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011; 25(6):885–896. doi: 10.1016/j.beem.2011.05.011.
- Jallad RS, Shimon I, Fraenkel M, et al. Outcome of pregnancies in a large cohort of women with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018; 88(6):896–907. doi: 10.1111/cen.13599.
- Mikhail N. Octreotide treatment of acromegaly during pregnancy. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(3):297–298. doi: 10.4065/77.3.297-a.
- Cheng S, Grasso L, Martinez-Orozco JA, et al. Pregnancy in acromegaly: experience from two referral centers and systematic review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(2):264–271. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04180.x.
- Brian SR, Bidlingmaier M, Wajnrajch MP, Weinzierl SA, Inzucchi SE. Treatment of acromegaly with pegvisomant during pregnancy: maternal and fetal effects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3374–3377. doi: 10.1210/jc.2007-0997.
- Molitch ME. Pituitary tumors and pregnancy. *Growth Horm IGF Res*. 2003;13 Suppl A: S38–S44. doi: 10.1016/s1096-6374(03)00054-6.
- Hannon AM, Frizelle I, Kaar G, et al. Octreotide use for rescue of vision in a pregnant patient with acromegaly [published online ahead of print, 2019 May 20]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2019; 2019:19–0019. doi: 10.1530/EDM-19-0019.
- Jallad RS, Shimon I, Fraenkel M, et al. Outcome of pregnancies in a large cohort of women with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(6):896–907. doi: 10.1111/cen.13599.
- Bandeira DB, Olivatti TOF, Bolfi F, Boguszewski CL, Dos Santos Nunes-Nogueira V. Acromegaly and pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*. 2022; 25(3):352–362. doi: 10.1007/s11102-022-01208-0.
- Herman-Bonert V, Seliverstov M, Melmed S. Pregnancy in acromegaly: successful therapeutic outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(3):727–731. doi: 10.1210/jcem.83.3.4635.

Отношения и деятельность: нет.

Князева О. В. — к.м.н., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3910-0321>; eLibrary SPIN: 2166-5598; e-mail: knyazeva.olga@endocrincentr.ru

Воротникова С. Ю. — к.м.н., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7470-1676>; eLibrary SPIN: 6571-1206; e-mail: vorotnikova.svetlana@endocrincentr.ru

Волеводз Н. Н. — д.м.н., зам. директора по клинико-диагностической работе, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ. Адрес: Россия, 117036, Москва, улица Дм. Ульянова, д.11; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6470-6318> eLibrary SPIN: 1127-0933 e-mail: nnvolevodz@mail.ru

Дзеранова Л. К. — д.м.н., г.н.с., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>, eLibrary SPIN: 2958-5555, e-mail: dzeranova.larisa@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку: vorotnikova.svetlana@endocrincentr.ru

Рукопись получена 02.09.2023 Рецензия получена 05.10.2023 Принята к публикации 16.10.2023

Relationships and Activities: none.

Olga V. Knyazeva — Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3910-0321>; eLibrary SPIN: 2166-5598 e-mail: knyazeva.olga@endocrincentr.ru,

*Svetlana Yu. Vorotnikova — Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7470-1676>; e-mail: vorotnikova.svetlana@endocrincentr.ru,

Natal'ya N. Volevodz — Doctor of Science, deputy head of director, address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6470-6318> eLibrary SPIN: 1127-0933 e-mail: nnvolevodz@mail.ru,

Larisa K. Dzeranova — D. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>, e-mail: dzeranova.larisa@endocrincentr.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>.

*Corresponding author: vorotnikova.svetlana@endocrincentr.ru

Received: 02.09.2023 Revision Received: 05.10.2023 Accepted: 16.10.2023