

Специфика течения беременности у женщин с акромегалией

С.А.Леваков, Е.И.Боровкова[✉], Е.А.Обухова

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье представлена информация об акромегалии, освещены алгоритм диагностического поиска и лечебная тактика при выявлении данного заболевания у женщин репродуктивного возраста. На основании приведенного клинического случая описана врачебная тактика при ведении беременных с акромегалией.

Ключевые слова: беременность, акромегалия, микроаденома гипофиза, соматотропинома, соматотропный гормон, октреопид.

[✉]katyanikitina@mail.ru

Для цитирования: Леваков С.А., Боровкова Е.И., Обухова Е.А. Специфика течения беременности у женщин с акромегалией. Гинекология. 2016; 18 (4): 13–15.

The specifics of the course of pregnancy in women with acromegaly

S.A.Levakov, E.I.Borovkova[✉], E.A.Obukhova

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

This article provides information on acromegaly, highlighting the diagnostic algorithm of search and therapeutic tactics in detecting the disease in women of reproductive age. Based on the above clinical case described medical tactics in the management of pregnant women with acromegaly.

Key words: pregnancy, acromegaly, pituitary microadenoma, somatotropinoma, somatotropin hormone, octreotide.

[✉]katyanikitina@mail.ru

For citation: Levakov S.A., Borovkova E.I., Obukhova E.A. The specifics of the course of pregnancy in women with acromegaly. Gynecology. 2016; 18 (4): 13–15.

Акромегалия – нейроэндокринное заболевание, вызванное хронической избыточной секрецией соматотропного гормона (СТГ) у лиц с законченным физиологическим ростом и характеризующееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, увеличением размеров мягких тканей и внутренних органов, а также сочетанными системными и обменными нарушениями [1].

Практически во всех случаях причиной акромегалии является гормонально активная аденома гипофиза, секретирующая СТГ (соматотропинома). Реже акромегалия вызывается повышенным синтезом соматолиберина – гипоталамического нейротропного гормона, стимулирующего выработку СТГ гипофизом. Описаны случаи эктопической секреции соматолиберина опухолями эндокринной и неэндокринной локализации, сопровождающейся гиперплазией клеток гипофиза, секретирующих СТГ, его гиперсекрецией и как следствие – акромегалией. Пусковым моментом в развитии акромегалии могут быть черепно-мозговая травма, нейроинфекция, беременность, роды, психическая травма, эндокринная перестройка организма в климактерический период [2].

Избыточная секреция СТГ приводит к увеличению синтеза в печени и периферических тканях соматомединов, стимулирующих чрезмерный рост костей и хрящей. Важная роль в развитии гиперсекреции СТГ при акромегалии принадлежит нарушению обмена нейромедиаторов (дофамин, норадреналин, серотонин) в центральной нервной системе.

Акромегалия – достаточно редкое заболевание, отличающееся хроническим, медленно прогрессирующим течением. В течение нескольких лет формируются специфические изменения внешности, характеризующиеся увеличением размеров носа, ушных раковин, языка. Происходит диспропорциональный рост костей черепа, ведущий к увеличению скуловых костей, надбровных дуг, затылочных бугров, появлению прогнатии. Увеличиваются размеры позвонков, утолщаются ребра, расширяется грудная клетка, возникает кифоз. Характерно лопатообразное увеличение кистей рук и стоп. Из-за гипертрофии суставных хрящей суставы становятся тугоподвижными. Увеличение размеров придаточных пазух носа и гипертрофия гортани делают голос глухим и низким. Возрастает жирность кожи, потливость в связи с гипертрофией сальных и потовых желез. Пациенты с акромегалией часто имеют избыточную массу тела, но выраженное ожирение развивается редко [3, 4].

На начальных этапах заболевания развивается гипертрофия мышц, которая сменяется их атрофией и слабостью, особенно в проксимальных отделах конечностей. Увеличиваются размеры внутренних органов – сердца, печени, кишечника (спланхномегалия). Кардиомегалия сопровождается недостаточностью кровообращения и артериальной гипертензией. Появляются симптомы, связанные с воздействием массы опухоли на головной мозг: упорные головные боли, нарушение зрения по типу битемпоральной гемиянопсии с явлениями атрофии зрительных нервов.

У значительной части пациентов с акромегалией гиперсекреция СТГ приводит к развитию сахарного диабета, а вследствие нарушения секреции гипофизарных гормонов при сдавлении гипофиза опухолью возможно формирование вторичного гипогонадизма, гипотиреоза, несахарного диабета. Нередко развивается галакторея, которая связана с сопутствующей гиперсекрецией пролактина, или лактотропным эффектом самого СТГ.

Диагностика

Диагноз акромегалии, как правило, устанавливают лишь тогда, когда появляются значительные изменения внешности. Для более ранней диагностики необходимо активно обращать внимание на такие симптомы, как необъяснимая потливость, постоянная головная боль, расхождение зубов, отечность мягких тканей лица, рук, стоп, когда становятся тесными кольца, перчатки, увеличивается размер обуви. Начальными симптомами акромегалии могут быть нарушение менструального цикла, бесплодие и снижение либидо [4].

Окончательная диагностика осуществляется с помощью рентгенологических и нейроофтальмологических методов, таких как рентгенография черепа, магнитно-резонансная томография (МРТ) головы, определение полей зрения. Высокоинформативным тестом является определение концентрации СТГ и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в крови радиоиммунологическим методом. Достоверным признаком избыточной секреции СТГ служит стойкий подъем его концентрации выше 7–10 мкг/л [3].

Согласно данным S.Melmed, целевые уровни СТГ не должны превышать 1,0 нг/мл (1,0 мкг/л) [2, 3]. Однако измерение концентрации СТГ в плазме крови, к сожалению, не всегда является достоверным, так как у части пациентов с клинически выраженными симптомами заболевания и повышенным уровнем концентрации ИФР-1 в плазме устанавливались нормальные уровни концентрации СТГ. Также имеются данные о корреляции между уровнем ИФР-1 и

чувствительностью к инсулину, что позволяет рекомендовать определение уровня ИФР-1 в плазме крови как наиболее чувствительный метод диагностики. При достижении нормального уровня ИФР-1 в плазме крови продолжительность и качество жизни у больных не отличаются от таковой в общей популяции [4–6].

Терапевтические возможности

Существуют три метода лечения акромегалии (хирургический, медикаментозный и лучевой), приоритетность использования которых зависит от конкретной клинической ситуации. Факторами, определяющими выбор метода терапии, являются размер и характер роста аденомы, состояние зрительных функций, уровни СТГ и ИФР-1, возраст больной, степень тяжести осложнений.

Предложен следующий алгоритм ведения пациенток с акромегалией:

1. Оперативное удаление опухоли гипофиза трансанзально-трансфеноидальным доступом с использованием эндоскопической техники при ее малых размерах или в случае резектабельной макроаденомы [1, 7–11]. Возможно проведение предоперационной медикаментозной терапии [9]. Клинические проявления заболевания уменьшаются в течение нескольких дней после операции [12, 13].
2. Медикаментозное лечение аналогами соматостатина для пациенток с высоким операционным риском или отказывающихся от оперативного лечения [1]. Комбинированная терапия аналогами соматостатина и агонистами дофамина (каберголин) более эффективна, чем монотерапия [14]. Однако при наличии симптомов компрессии хиазмы зрительных нервов и другой неврологической симптоматики методом выбора становится оперативное лечение.
3. При успешном хирургическом лечении последующая медикаментозная терапия не требуется.
4. При сохранении повышенной концентрации ИФР-1 в плазме крови после проведенного хирургического лечения следует назначить терапию аналогами соматостатина длительного действия [13].
5. При резистентности к аналогам соматостатина лечение дополняют пегвисомантом [15]. В настоящее время данный метод находится на апробации, но уже имеются доказательства об эффективности его применения.
6. При неэффективности перечисленных методов и прогрессирующем росте опухоли показана лучевая терапия (стереотаксическая радиохirurgия, протонное облучение) либо повторное хирургическое вмешательство.

Прогноз для жизни в целом благоприятный, выздоровление возможно при своевременно поставленном диагнозе и адекватной терапии.

Ведение беременности при акромегалии

Вторичный гипогонадизм является распространенным синдромом у женщин, страдающих акромегалией. К основным проявлениям вторичного гипогонадизма относятся галакторея, нарушение менструального цикла по типу олигоменореи или аменореи и как следствие – бесплодие. Наиболее частыми причинами данного состояния являются [16]:

- снижение секреции лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона вследствие деструкции и компрессии гонадотрофов макроаденомой гипофиза;
- гиперпролактинемия, возникающая вследствие компрессии ножки гипофиза;
- гиперпролактинемия, возникающая вследствие повышенной секреции опухолью СТГ и пролактина;
- повышенная чувствительность яичников к стимуляции гонадотропинами.

Несмотря на то что данная патология приводит к нарушению фертильности, у большинства пациенток беременность все же наступает и протекает без существенных осложнений [16]. В ретроспективном рандомизированном исследовании, проведенном P.Sagon и соавт., были исследованы 59 случаев беременности у 46 женщин с соматотропиной гипофиза. У 43 из 46 пациенток ранее было про-

ведено хирургическое лечение или лучевая терапия [17]. До момента зачатия концентрация СТГ и ИФР-1 была скорректирована в 23 (40%) и не скорректирована в 36 (60%) случаях. Только 4 женщины получали медикаментозную терапию во время беременности. Исследование позволило заключить, что:

- в большинстве случаев течение беременности на фоне компенсированной акромегалии не отличается от физиологического (59 беременностей закончились рождением 64 здоровых детей);
- специфических пороков развития у новорожденных от матерей с акромегалией не выявлено;
- на фоне терапии аналогами соматостатина развиваются преждевременные роды;
- гестационный сахарный диабет (7%) и артериальная гипертензия (14%) чаще развиваются у пациенток с высокими концентрациями СТГ и ИФР-1 в плазме крови;
- увеличение размеров опухоли на фоне беременности развивается в 7% случаев;
- грудное вскармливание не противопоказано женщинам с микроаденомой гипофиза, однако требует динамического наблюдения и проведения МРТ.

Аналогичное исследование было проведено S.Cheng и соавт. из Оксфордского университета [16]. Согласно его результатам авторы сформулировали рекомендации по ведению беременности у пациенток с акромегалией:

- беременность следует планировать, когда уровни СТГ и ИФР-1 находятся в пределах нормы, а аденома не визуализируется;
- нормализация продукции СТГ и ИФР-1 позволяет снизить риск развития гестационного сахарного диабета и артериальной гипертензии;
- СТГ-супрессивная медикаментозная терапия должна быть прекращена при подтверждении беременности, так как в большинстве случаев прогрессирующее опухолью во время беременности отсутствует, а продолжение терапии соматостатиновыми аналогами может стать причиной преждевременных родов или рождения детей с низкой массой тела;
- при нормально протекающей беременности динамический контроль показателей СТГ и ИФР-1 не требуется, так как увеличение уровней данных гормонов во время беременности является физиологическим;
- проведение МРТ-исследования показано женщинам с симптомами компрессии зрительного перекреста и другими неврологическими симптомами; при прогрессировании нарушения зрения показано оперативное лечение;
- грудное вскармливание противопоказано пациенткам, которым требуется медикаментозная коррекция уровня СТГ в послеродовом периоде.

Основываясь на анализе данных статей и публикаций, посвященных этой проблематике, наиболее оптимальным методом ведения беременности при акромегалии представляется стабилизация состояния женщины до наступления беременности с последующей наблюдательной тактикой.

Клинический случай

На прием к гинекологу обратилась пациентка К. 38 лет для консультации в связи с планированием беременности. Активных жалоб не предъявляет.

Рост 171 см, масса тела 76,6 кг (индекс массы тела 26,2 кг/м²).

Из анамнеза: больная рождена в срок, росла и развивалась нормально. Менархе с 14 лет, нарушений менструальной функции не было. Беременностей не было (начало половой жизни в 38 лет в связи с замужеством). Соматический анамнез не отягощен. Гинекологический анамнез: миома матки малых размеров.

При осмотре обращают на себя внимание диспропорциональность размеров головы относительно туловища, расширение крыльев носа, небольшое расширение кистей и стоп. При активном расспросе пациентка отмечает, что за последнее время отметила некоторое увеличение размеров обуви и повышенную потливость.

Женщина была направлена на консультацию к эндокринологу. Проведено клинико-лабораторное обследование: ИФР-1 – 415,8 нг/мл (норма 111–884 нг/мл), СТГ – 11,4 мМЕ/л (норма до 2,5 мМЕ/л), кортизол крови – 800 нмоль/л (норма до 650 нмоль/л), свободный кортизол в суточной моче – 359 нмоль/л (норма 138–524 нмоль/л), тиреотропный гормон (ТТГ) – 1,5 мМЕ/мл. Малая дексаметазоновая проба: 1-й день аденокортикотропный гормон – 15 пг/мл, кортизол – 303 нмоль/л (норма); 2-й день кортизол – 51 нмоль/л (достоверно снижен). Данных за гиперкортицизм не выявлено.

МРТ гипофиза с контрастированием: гипофиз расположен интраселлярно, размером вертикально 6×16×11 мм. Хорошо дифференцируются нейро- и аденогипофиз. Воронка расположена срединно. В левых отделах определяется гипоинтенсивное образование с четкими контурами размером 5,5×6×6,5 мм, при введении контрастного препарата менее активно накапливает его в своей структуре по сравнению с тканью гипофиза. Зрительный перекрест без особенностей. Супраселлярная цистерна не расширена. Заключение: МРТ-картина интраселлярной микроаденомы гипофиза.

Поставлен диагноз: акромегалия, активная фаза; интраселлярная микроаденома (соматотропинома) гипофиза.

Консультация нейрохирурга: показаны динамическое наблюдение, медикаментозная терапия; начата терапия октреотидом в дозе 20 мг каждые 4 нед.

Спустя 2 мес после начала терапии пациентка вновь обратилась к гинекологу с жалобой на задержку менструации. Проведенное обследование позволило поставить диагноз беременности 4–5 нед. Применение октреотида отменено.

Течение беременности по триместрам: I триместр – без осложнений (прием фолиевой кислоты 800 мкг/сут). Биохимический скрининг на хромосомную патологию – низкий риск. Учитывая риск развития сахарного диабета, в 13 нед проведен глюкозотолерантный тест (ГТТ) с 75 г глюкозы: гликемия натощак – 4,4 ммоль/л, через 2 ч – 5,9 ммоль/л. Динамический контроль уровня ТТГ – 0,9 мМЕ/мл.

Учитывая статистически более высокий риск развития преждевременных родов, женщине с профилактической целью был назначен микронизированный прогестерон по 200 мг во влагалище на ночь с 19 до 32-й недели беременности.

ГТТ с 75 г глюкозы в 24–25 нед: гликемия натощак – 3,6 ммоль/л, через 2 ч – 5,6 ммоль/л.

Беременность протекала без осложнений. В 39–40 нед было проведено плановое кесарево сечение (показанием для оперативного родоразрешения были тазовое предлежание плода у пациентки 39 лет с микроаденомой гипофиза и акромегалией). Родилась живая доношенная девочка массой 2990 г ростом 50 см с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов.

Женщина с младенцем были выписаны на 5-е сутки. В течение 3 мес продолжалось грудное вскармливание. Через 3 мес после родов пациентка обратилась к эндокринологу с жалобой на постоянные головные боли и чувство онемения кончиков 3, 4 и 5-го пальцев обеих рук. Проведено контрольное обследование: ТТГ – 1,13 мМЕ/л, СТГ – 12,1 мМЕ/л (норма до 10 мМЕ/л), пролактин – 1516 мЕд/л, пролактин мономерный – 1239 мЕд/л (норма до

347 мЕд/л), соматомедин С – 430,2 нг/мл (111–284 нг/мл), кортизол – 284 нмоль/л.

МРТ гипофиза с контрастом: интраселлярная микроаденома гипофиза (без отрицательной динамики).

Для подавления лактации назначен каберголин в дозе 250 мг 2 раза в сутки в течение 2 дней. Начата терапия октреотидом в дозе 20 мг.

Литература/References

1. Katznelson L, Jr. Laws ER, Melmed S et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3933.
2. Freda PU, Post KD, Powell JS, Wardlaw SL. Evaluation of disease status with sensitive measures of growth hormone secretion in 60 postoperative patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3808.
3. Dimaraki EV, Jaffe CA, DeMott-Friberg R et al. Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3537.
4. Puder JJ, Nilavar S, Post KD, Freda PU. Relationship between disease-related morbidity and biochemical markers of activity in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1972.
5. Svearngen B, Barker FG 2nd, Katznelson L et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3419.
6. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR et al. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3411.
7. Ross DA, Wilson CB. Results of transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma in a series of 214 patients. *J Neurosurg* 1988; 68: 854.
8. Fablbusch R, Honegger J, Buchfelder M. Surgical management of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21: 669.
9. Ben-Sblomo A, Melmed S. Clinical review 154: The role of pharmacotherapy in perioperative management of patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 963.
10. Jr. Jane JA, Starke RM, Elzoghby MA et al. Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2732.
11. Hofstetter CP, Mamma RH, Mubita L et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas. *Neurosurg Focus* 2010; 29: E6.
12. Sze L, Schmid C, Bloch KE et al. Effect of transsphenoidal surgery on sleep apnoea in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 321.
13. Colao A, Marzullo P, Vallone G et al. Reversibility of joint thickening in acromegalic patients: an ultrasonography study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2121.
14. Lamberts SW, Zuevens M, Verschoor L, Del Pozo E. A comparison among the growth hormone-lowering effects in acromegaly of the somatostatin analog SMS 201-995, bromocriptine, and the combination of both drugs. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 16.
15. Pradbananga S, Wilkinson I, Ross RJ. Pegvisomant: structure and function. *J Mol Endocrinol* 2002; 29: 11.
16. 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: 264.
17. 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: 4680.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Леваков Сергей Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Боровкова Екатерина Игоревна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: katyankitina@mail.ru

Обухова Елизавета Александровна – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова