

## ОГЛЯДИ

### АКРОМЕГАЛІЯ І ВАГІТНІСТЬ (огляд літератури і власні спостереження)\*

Микитюк М. Р.<sup>1</sup>, Хижняк О. О.<sup>1</sup>, Караченцев Ю. І.<sup>1,2</sup>, Ніколаєв Р. С.<sup>1</sup>, Манська К. Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,  
м. Харків, Україна;

<sup>2</sup> Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна  
[myroslavamk@ukr.net](mailto:myroslavamk@ukr.net)

Під час фізіологічної вагітності гіпофіз жінки зазнає морфологічних і функціональних змін [1]. Морфологічні зміни обумовлені масивною гіперплазією лактотрофів під стимулюючим впливом естрогенів, в результаті чого його об'єм збільшується в 2–3 рази, а маса може сягати 100 мг [2]. Під час вагітності зменшується кількість гонадотрофів, тоді як число тиреотрофів і кортикотрофів не змінюється [1]. Функціональні зміни полягають в пригніченні активності соматотрофів у відповідь на підвищену продукцію плацентарного гормону росту (ПГР) і інсуліноподібного ростового фактору-1 (ІРФ-1) в печінці вагітної [3, 4].

При нормальному перебігу вагітності ендокринна система зазнає значних змін в результаті секреції плацентарних гормонів. Рівень гормону росту (ГР) прогресивно зростає до 36–37-го тижня вагітності, а ІРФ-1 спочатку може знижуватися, але

ближче до кінця вагітності підвищується. Ці зміни є адаптаційними і спрямовані на забезпечення нормального розвитку плода, контролюються ПГР і хоріонічним соматотропіном, які належать до родини соматотропних гормонів [5].

У разі недостатності резервів організму матері під час вагітності можуть маніфестувати або прогресувати діагностовані ще до вагітності гормонально-активні аденоми гіпофіза [6]. Аденоми гіпофіза, що продукують ГР (соматотропінома (СТ)) і/або пролактин (ПРЛ) (соматомаммотропінома (СМТ)), є другими за поширеністю після пролактином [7]. Так, за даними аутопсій гіпофіза жінок, померлих під час вагітності або пологів, в 11% випадків були виявлені гормонально-активні мікроаденоми гіпофіза [8].

Гормонально-активні аденоми гіпофіза є відносно поширеною патологією гіпофіза, яка призводить до порушення фертильно-

\* Роботу виконано у відділі клінічної ендокринології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» в рамках теми «Розробка системи моніторингу перебігу захворювання у хворих на акромегалію на різних етапах надання медичної допомоги в умовах реформування медичної галузі» (державний реєстраційний №0120U103415).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 16.02.2024.

сті у жінок [9]. Порушення фертильності у 40% жінок з акромегалією пояснюють дисфункцією осі «гіпоталамус-гіпофіз-яєчники», причинами якої можуть бути зниження резерву гонадотропінів внаслідок руйнування або здавлення гонадотрофів пухлиною, супутня гіперпролактинемія, підвищена чутливість яєчників до стимуляції гонадотропінами [10, 11]. Як правило, фертильність у жінок з акромегалією відновлюється після адекватного лікування [12, 13]. У той же час парціальний або тотальний гіпопітуїтаризм, як результат нейрохірургічного втручання та/або променевої терапії гормонально-активної аденоми гіпофіза, значно поглиблює дисфункцію осі

«гіпоталамус-гіпофіз-яєчники», що виникла до початку лікування [14].

Описано близько 100 клінічних випадків вагітностей у жінок з акромегалією. Діагностика та лікування СТ і СМТ у вагітних є особливою клінічною проблемою, оскільки кількість випадків вагітності у жінок з акромегалією є незначною, а рекомендації базуються на підходах до лікування невагітних жінок з урахуванням специфіки фізіології вагітності. Ця публікація має на меті актуалізувати проблему діагностики та лікування гормонально-активних аденом гіпофіза з клінічними ознаками акромегалії під час вагітності.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі клініки ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» в 2009 році було створено «Центр з лікування акромегалії», який з січня 2013 року функціонує як «Нейроендокринний центр» (далі — Центр). В Центрі вперше в Україні було створено реєстр хворих на акромегалію, який поповнюється продовж 15 років. Представлено чотири клінічних випадка вагітності жінок з гормонально-активною аденомою гіпофіза з клінічними проявами акромегалії.

Рівень глюкози в крові натще (ГКн) (норма 3,8–6,2 ммоль/л) визначали на аналізаторі Biosen C глюкозооксидазним методом. Порушення глюкозного гомеостазу діагностували згідно рекомендацій клінічної настанови, заснованій на доказах «Цукровий діабет» [15]. Рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) (норма 4,8–5,9%) визначали фотоколориметричним методом на аналізаторі Флуорат-02-ABLF-T. Ступінь виразності інсулінорезистентності (ІР) оцінювали за допомогою індексу HOMA2-IR,

який розраховували за допомогою сертифікованої програми для вільного користування «НОМА Calculator» v2.2 [16]. Рівень ГР (норма для хворих на акромегалію у стані ремісії захворювання < 2,5 нг/мл), ПРЛ (норма 4,79–23,3 нг/мл), ІРФ-1, тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ) (норма 0,23–3,4 мкМО/мл), тироксину вільного (Т4в), (норма 10,0–23,2 пмоль/л), лютеїнізуючого гормону (ЛГ) (норма 3,0–12,0 мкМО/мл), фолікулостимулюючого гормону гіпофіза (ФСГ) (норма 1,8–11,3 мкМО/мл) та інсуліну (норма 2,6–24,9 мкОд/мл) із розрахунком індексу HOMA-IR (норма < 3,0 у. о.) у зразках венозної крові визначали імуноферментним методом на автоматичному аналізаторі Stat Fax 2100 крові з використанням комерційних наборів реагентів виробництва DRG Diagnostics, США. Концентраційну функцію нирок вивчали в пробі по Зімницькому. Дослідження проведено відповідно до етичних та морально-правових норм України та згідно Конвенції Ради Європи про права людини.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

**Випадок 1.** Пацієнтка Г. А. І., 1974 р.н.

*Катамнез:* В 2012 році в віці 39 років була госпіталізована до клініки Інституту зі скаргами на головний біль у тім'яній та потиличній ділянках, надмірний ріст волосся на обличчі, оніміння пальців верхніх кінцівок, огрубіння рис облич-

чя та збільшення розмірів китиць і ступнів, гіперпігментацію шкіри в пахвових западинах.

Скарги на набряклість обличчя і головний біль вперше з'явилися в віці 30 років.

За результатами магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку

(28.07.2004 р.) об'ємних новоутворень в ділянці турецького сідла не виявлено.

У 2008 році при обстеженні з приводу вторинного безпліддя (перша вагітність в 1996 році закінчилася нормальними пологами; народилася дівчинка масою 4000 г) вперше було діагностовано гіперпролактинемію (ПРЛ — 39,9 нг/мл) і призначено терапію бромокриптином 0,25 мг/добу на 6 місяців.

В 2011 році хвора завагітніла. Під час вагітності розвинулася легка форма гестаційного цукрового діабету (ГЦД), призначено дієтотерапію. Вагітність завершилася нормальними пологами; народилася дівчинка масою 3700 г. Грудне вигодовування було припинено через 6 міс. у зв'язку з підвищенням рівня глікемії та призначено терапію метформіном у добовій дозі 1000 мг.

При об'єктивному огляді звертали на себе увагу акромегалію риси обличчя, макрогонія, діастема, потовщені ребра, ключиці, великі китиці і ступні, *acanthosis nigricans* на шкірі пахвових западин, задній і латеральних поверхнях шиї та внутрішній верхній стегон.

За результатами гормонального дослідження діагностовано активну форму акромегалії з конкомітантною гіперпролактинемією — ГР — 54,4 нг/мл, ІРФ-1 — 886 нг/мл (статеві-вікова норма 109–284 нг/мл), ПРЛ — 52,26 нг/мл. Показники стану глюкозного гомеостазу підтверджували наявність ЦД і виразної ІР — ГКн — 9,98 ммоль/л,  $HbA_{1c}$  — 7,08%, інсулін — 30,98 мкОд/мл, НОМА-ІР — 13,7 у. о.

МРТ головного мозку (2012 р.) — в проекції турецького сідла і основної пазухи візуалізується утворення неправильної форми розмірами 24×22×30 мм з нерівними контурами, неоднорідної структури. Дно турецького сідла зруйновано, процес розповсюджується інфратенторіально в основну пазуху, більшою частиною в передні відділи, параселлярно вліво на ділянку кавернозного синуса, обходячи сифон внутрішньої сонної артерії, не стенозуючи її. Верхній полюс процесу частково заповнює супраселлярну цистерну, деформуючи базальні відділи хіазми. Заключення: макроаденома гіпофіза з ендо-, інфра- та парасел-

лярним (зліва) поширенням пухлинного процесу.

Огляд офтальмолога: Ангіопатія сітківки застійного типу; межі полів зору дещо звужені на верхньому і нижньому полюсах.

У червні 2012 року хворій було проведено трансназальну трансфеноїдальну аденомектомію. Результати гормонального обстеження через 3 місяці після хірургічного лікування вказували на відсутність клініко-гормональної ремісії захворювання: ГР — 26,7 нг/мл, ІРФ-1 — 1217 нг/мл (статеві-вікова норма 109–284 нг/мл), ПРЛ — 32 нг/мл. Призначено бромокриптин 5 мг/добу.

В 2013 році хворій проведено курси стереотаксичної променевої терапії. До досягнення ефекту променевої терапії рекомендовано комбіновану супресивну терапію аналогом соматостатину (аСС) октреотидом LAR внутрішньом'язово 20 мг з інтервалом 28 днів та селективним агоністом дофаміну (аД) каберголіном в дозі 0,5 мг/тиждень до досягнення цільових рівнів ГР, ІРФ-1 та ПРЛ в крові. Після 2017 року хвора отримувала терапію Ланреотидом Аутожел 120 мг підшкірно з інтервалом 56 днів, досягнуто неповну клініко-гормональну ремісію захворювання — ГР — 1,7 нг/мл, ІРФ-1 — 325 нг/мл (статеві-вікова норма 101–267 нг/мл), ПРЛ — 6,68 нг/мл.

В січні 2017 року перенесла епілептичний напад з початковими проявами набряку головного мозку. З березня 2017 року по грудень 2021 року отримувала терапію октреотидом LAR внутрішньом'язово у дозі 20 мг з інтервалом 28 днів. Терапію припинено у зв'язку з досягненням клініко-гормональної ремісії акромегалії. На теперішній час ЦД у хворої компенсований ( $HbA_{1c}$  — 6,36%) на дієтотерапії і терапії метформіном XR 1000 мг/добу.

Особливістю представленого клінічного випадку є розвиток вагітності у хворої з активною формою акромегалії. Оцінити вплив вагітності на прогресування аденоми гіпофіза не представляється можливим, оскільки МРТ головного мозку проводилося в 2004 році, а вагітність була в 2011 році. Оскільки перебіг вагітності ускладнився розвитком ГЦД, можна припустити, що

під час вагітності підтримувався високий рівень ГР/ІРФ-1.

**Випадок 2.** Хвора Г. А. В., 1978 р. н.

*Катамнез:* Скарги на зміни зовнішності з'явилися в 1998 році. У 2001 році після фізіологічного припинення лактації менструальний цикл не відновлювався протягом року. В серпні 2003 року за результатами МРТ головного мозку діагностовано мікроаденому гіпофіза, за даними гормонального дослідження — акромегалію. В жовтні 2003 року виконано трансназальну трансфеноїдальну аденомектомію. Гістологічний діагноз: аденома перехідного типу.

Через місяць після хірургічного лікування хвора завагітніла вдруге. На 28 тижні вагітності з'явилися клінічні і лабораторні ознаки нецукрового діабету, з приводу чого була призначена замісна терапія десмопресином. Вагітність закінчилася нормальними пологами; народилася здорова дівчинка масою 3680 г.

МРТ головного мозку (2009 р.) — візуалізується гіпофіз серпоподібної форми, відтиснений до дна турецького сідла у вигляді смужки товщиною 1–2 мм; воронка незначно відхилена вправо; ознак патологічного тканинного процесу не виявлено; хіазма без особливостей. Заключення: стан після видалення аденоми гіпофіза, ознаки «пустого» турецького сідла, гіперостоз кісток склепіння черепа.

У 2009 р. — ГР — 0,4 нг/мл, ПРЛ — 0,5 нг/мл, ТТГ — 1,12 мкМО/мл, Т4в. — 14 пмоль/л, проба по Зімницькому: добовий діурез 3310 мл, денний діурез 2080 мл, нічний діурез 750 мл, питома вага 1006–1013.

У 2010 р. ГР — 6,52 нг/мл, ПРЛ — 35,7 нг/мл, проба по Зімницькому: добовий діурез 3040 мл, денний діурез 1890 мл, нічний діурез 1150 мл, питома вага 1005–1013.

У 2012 р. ГР — 5,4 нг/мл, ПРЛ — 52,8 нг/мл, ЛГ — 7,1 мкМО/мл, ФСГ — 8,8 мкМО/мл, ТТГ — 1,3 мкМО/мл, Т4в. — 11,5 пмоль/л. Рекомендована терапія аСС Ланреотидом 30 мг в/м раз на 14 днів тривало під контролем рівня ГР і ІРФ-1 кожні 3 місяці до їх нормалізації та бромокриптин 5 мг/добу під контролем рівня ПРЛ в крові кожні чотири тижні.

У 2013 р. ГР — 11,6 нг/мл, ІРФ-1 — 217 нг/мл (статеві-вікова норма 115–307 нг/мл), ПРЛ — 10,2 нг/мл, ТТГ — 4,3 мкМО/мл, Т4в. — 20,3 пмоль/л.

На теперішній час хвора знаходиться в стані клініко-гормональної ремісії (адекватний контроль) акромегалії — ГР — 0,4 нг/мл, ІРФ-1 — 205 нг/мл (статеві-вікова норма 109–284 нг/мл), ПРЛ — 7,9 нг/мл. Проводиться позитивна замісна терапія десмопресином 0,2 мг/добу.

Особливістю представленого клінічного випадку є розвиток першої вагітності у хворі на тлі активної форми акромегалії, другої — через місяць після хірургічного лікування з ускладненим перебігом через розвиток нецукрового діабету, який після пологів перейшов в постійну форму.

**Випадок 3.** Хвора Г. О. В., 1984 р. н.

*Катамнез:* госпіталізована в клініку Інституту в лютому 2012 року зі скаргами на зміну рис обличчя, збільшення розмірів китиць і ступнів, відсутність менструацій протягом двох років. Акромегалію діагностовано в січні 2012 року під час обстеження з приводу аменореї II — ГР — 29,8 нг/мл, ІРФ-1 — 756 нг/мл (статеві-вікова норма 116–358 нг/мл), ПРЛ — в двох пробах 15,3 нг/мл і 9,3 нг/мл, відповідно.

МРТ головного мозку (01. 2012 р.) — виявлено ендоселлярну аденому гіпофіза 18×12×18 мм.

У квітні 2012 року хворій проведено трансназальну трансфеноїдальну аденомектомію. Перебіг післяопераційного періоду без ускладнень. Після хірургічного лікування менструальний цикл відновився. За результатами гормонального дослідження адекватний контроль захворювання (ремісія) — ГР — 1,2 нг/мл, ІРФ-1 — 302 нг/мл (статеві-вікова норма 117–329 нг/мл).

У травні 2012 року хвора завагітніла. В 2013 році вагітність завершилася народженням здорової дитини.

**Випадок 4.** Хвора Р. Н. О., 1979 р. н.

*Катамнез:* госпіталізована в клініку Інституту в липні 2018 року зі скаргами на виразну загальну слабкість, огрубіння

рис обличчя, голосу, головний біль, дискомфорт при ковтанні, сонливість вдень, дратівливість, погіршення гостроти слуху на ліве вухо, біль в серці.

Вважає себе хворою протягом 2 років, коли під час вагітності з'явилися вище вказані скарги. Вагітність завершилася народженням двох дітей масою 3900 і 3000 г, відповідно.

За результатами гормонального дослідження — ГР — 53,1 нг/мл, ІРФ-1 — 600 нг/мл (статеві-вікова норма до 200 нг/мл).

МРТ головного мозку (2018 р.) — турецьке сідло заглиблено, розширено, візуалізується об'ємне утворення неоднорідної солідної структури розмірами 13,6×17×12,5 мм, що походить з передньої долі гіпофіза, з інтра- і супраселлярним розповсюдженням, розташоване серединно з незначною латералізацією вліво; лівий контур утворення досягає медіального контуру кавернозної частини лівої внутрішньої сонної артерії і розповсюджується до 1 мм в лівий кавернозний синус та незначно деформує хіазму більше зліва. При динамічному контрастуванні структура об'ємного утворення відстає від тканини гіпофіза. Заключення: макроаденома передньої долі гіпофіза.

УЗД щитоподібної залози (ЩЗ): права частка — 13,83 см<sup>3</sup>, ліва частка — 15,21 см<sup>3</sup>, перешийок — 6 мм. Контури чіткі, рівні, капсула не змінена, рухома; структура однорідна, ізоехогенна. В правій частці візуалізується рідинної структури вузол діаметром 17 мм з солідними включеннями; під ним гіпоехогенний вузол 18×17 мм з множинними кальцінатами; множинні кісти діаметром до 4 мм; в лівій частці — рідинної структури вузол діаметром 11 мм і мілкі кісти. Регіональні лімфатичні вузли не змінені. Прищитоподібні залози не візуалізуються. Заключення: Багатовузловий зоб.

Тонкогोलкова аспіраційна пункційна біопсія ЩЗ — папілярна карцинома.

Хвора була оглянута нейрохірургом, рекомендовано хірургічне лікування.

В серпні 2018 року розпочато терапію аСС Ланреотидом Аутожель 120 мг підшкірно з інтервалом 28 днів. Після першої ін'єкції (30.08.2018 р.) — ГР — 2,92 нг/мл,

ІРФ-1 — 365 нг/мл (статеві-вікова норма до 200 нг/мл).

В жовтні 2018 р. виконано тиреоїдектомію. Гістологічне заключення: папілярно-фолікулярний рак ЩЗ. Діагноз — папілярно-фолікулярний рак ЩЗ Т3N0M0, 1 ст., 2 клінічна група.

05–11.12.2018 р. — проведено перший курс радіоїодтерапії, після якого розпочато замісну терапію L-тироксином 100 мкг/добу.

12.2018 р. — виконано ендокапсулярне парціальне видалення аденоми гіпофіза трансназальним трансфеноїдальним доступом. Хірургічне лікування ускладнилося розвитком вторинної надниркової недостатності, призначена замісна терапія гідрокортизоном 10 мг/добу.

13–20.05.2018 р. — проведено другий курс радіоїодтерапії.

Протягом двох років після хірургічного лікування хвора отримувала терапію аСС Ланреотидом Аутожель 120 мг підшкірно з інтервалом 28 днів, на якій було досягнуто неповну клініко-гормональну ремісію захворювання.

Особливістю представленого клінічного випадка є маніфестація акромегалії під час вагітності з розвитком впродовж декількох місяців розгорнутої клінічної картини захворювання з ускладненням (папілярно-фолікулярний рак ЩЗ).

Обговорюючи проблему вагітності у жінок з акромегалією, в першу чергу нас цікавить вплив високих рівнів ГР і ІРФ-1 в крові майбутньої матері на її організм і плід, вплив самої вагітності на прогресування гормонально-активної аденоми гіпофіза і вплив різних методів лікування на організм матері і плода.

*Вплив високих рівнів ГР та ІРФ-1 на організм матері і плоду.* Встановлено, що під час фізіологічної вагітності високий рівень ІРФ-1, стимульований ПГР і ІРФ-1 з боку матері, гальмують продукцію материнського ГР [3]. Досі незрозуміло, чому у жінок з акромегалією під час вагітності, на відміну від здорових, продукція гіпофізарного ГР не пригнічується зростаючим рівнем ПГР, а залишається високою протягом усієї вагітності [17]. Встановлено, що протягом

першого триместру вагітності на тлі високої концентрації естрогенів формується резистентність печінки до дії ГР, продукція ІРФ-1 знижується, що призводить до поліпшення перебігу акромегалії [18]. У другій половині вагітності у жінок з акромегалією, як і у здорових, внаслідок впливу ПГР і плацентарного лактогену людини, рівень ІРФ-1 в крові підвищується [19]. Проте високі рівні ГР і ІРФ-1 впродовж усієї вагітності навряд чи негативно впливають на плід, оскільки плацента має здатність вибірково транспортувати пептидні гормони зі складною будовою, в тому числі ГР і ІРФ-1 [4, 20].

Виявляється неадекватний гормональний контроль акромегалії під час вагітності більш небезпечний для здоров'я жінки, ніж для плоду. ІР у вагітної, що формується внаслідок гіперсоматотропінемії, значно підвищує ризик ГЦД, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії (АГ) і прееклампсії [21]. В науковій літературі представлено поодинокі клінічні випадки розвитку легкої форми ГЦД у вагітних з акромегалією [22, 23]. Відсутність масштабних епідеміологічних досліджень не дозволяє об'єктивно оцінити частоту гормональних і метаболічних порушень у вагітних з акромегалією. За даними Ph. Caron і співавт. частота ГЦД у жінок з акромегалією становить 6,8%, в той час як АГ 13,6% [9]. При цьому частота ГЦД не залежала від клініко-гормонального контролю захворювання і була співставна з частотою в загальній популяції вагітних. За результатами ретроспективного аналізу 30 вагітностей у 20 жінок з акромегалією, проведеним R. S. Jallad і співавт., АГ і ГЦД у вагітних з акромегалією спостерігалися у 45 і 32% відповідно [24]. Частота народження дітей з макросомією (4%) також не відрізнялася від частоти в загальній популяції [9]. В той же час, за даними L. A. Frohman жінки з акромегалією *de novo* під час вагітності або активною формою акромегалії, діагностованої до вагітності, мають вищий ризик народження дитини з макросомією [25].

*Вплив вагітності на прогресування гормонально-активної аденоми гіпофіза у жінок*

*з акромегалією.* Теоретично під час вагітності гормонально-активна аденома гіпофіза може збільшуватися в розмірах внаслідок стимулюючого впливу плацентарних гормонів або припинення попереднього медикаментозного лікування. За даними МРТ головного мозку, виконаних через  $(3,9 \pm 0,3)$  міс. після пологів, у 47,8% жінок розмір аденоми гіпофіза залишився стабільним [9]. З'ясовано, що у жінок з акромегалією ризик прогресування гормонально-активної аденоми гіпофіза під час вагітності становить менше 2% у випадку мікроаденоми і менше 15% — у випадку макроаденоми [21]. За даним мета-аналізу 273 вагітностей у 211 жінок з акромегалією, проведеного D. V. Bandeira, Th. O. F. Olivatti, F. Bolfi і співавт., прогресування аденоми гіпофіза впродовж вагітності спостерігалося в 9% випадках [26]. Клінічними ознаками прогресування аденоми гіпофіза є головний біль та звуження бокових полів зору за результатами периметрії, яку слід проводити кожні 4-6 тижнів вагітним з макроаденомою [27]. Проведення нейрохірургічного втручання за суворими показаннями можливе в другому триместрі вагітності [26]. Автори визнають, що резекція гіпофіза під час вагітності є все ж таки небажаною і має обмежуватися неконтрольованими випадками в рамках медикаментозної терапії, що пов'язано з більшою кількістю доказів щодо її безпеки [24, 28].

*Вплив медикаментозного лікування на організм матері і плода.* Якщо акромегалію діагностовано під час вагітності або вагітність виникла у жінки з активною формою акромегалії, лікування за певних умов може бути відкладено до її завершення [12]. Тактика ведення вагітної з акромегалією визначається індивідуально і залежить від стану клініко-гормонального контролю захворювання, розмірів аденоми гіпофіза і наявності компресійного синдрому.

Описані клінічні випадки застосування у вагітних для лікування акромегалії аД [29], синтетичних аСС [30, 31] і антагоністу рецептору ГР [32]. За наявності макроаденоми гіпофіза з ознаками компресійного синдрому або інвазивного росту терапію аД

можна проводити впродовж усієї вагітності [23, 33]. За даними С. В. Newman, у 10% вагітних на тлі терапії бромокриптином вдається досягти адекватного клініко-гормонального контролю захворювання [34].

Дані щодо застосування аСС у вагітних є обмеженими. Доведено ефективність та безпеку терапії аСС у вагітних при незидіобластозі [35], тиреотропіномі [36] та акромегалії [37]. В цих дослідженнях у більшості жінок терапія октреотидом проводилася в першому триместрі вагітності підшкірно в добових дозах 100-1200 мкг або октреотидом LAR внутрішньом'язово в дозах 10–40 мг кожні 28 днів. В дослідженні за участю 127 жінок (141 вагітність) не встановлено значущих відмінностей за частотою ГЦД, прогресування аденоми гіпофіза, термінах пологів, зросту і маси новонародженого між жінками, які під час вагітності отримували терапію аСС першого покоління (67 вагітностей у 62 жінок), і жінками, які лікування не отримували (74 вагітності у 65 жінок) [38]. Встановлено, що аСС проникають через плаценту і виявляються в біологічних рідинах плода [39]. Описано поодинокі випадки мікросомії, пов'язані з терапією аСС під час вагітності [40]. В цілому причино-наслідковий зв'язок між терапією аСС і вадами розвитку або несприятливим постнатальним ростом і розвитком не доведено. Згідно з міжнародними рекомендаціями аСС можуть застосовуватися для лікування жінок з акромегалією до моменту підтвердження вагітності з подальшою їх відміною [12].

На теперішній час описано вкрай мало випадків застосування пегвісоманту (ПЕГВ) під час вагітності, тому його слід призначати лише у виняткових ситуаціях [41]. За даними програми постмаркетингового спостереження ACROSTUDY станом

на 2014 рік зареєстровано 35 випадків вагітностей, 27 з яких стосувалися впливу ПЕГВ на організм матері [42]. У 14 (4 з боку батька) випадках з 18 зареєстрованих народилися здорові діти, у 4 випадках (1 з боку батька) результат невідомий. На момент зачаття середня доза пегвісоманту становила 15,3 мг/добу (діапазон 4,3–30). У п'яти випадках було проведено планове переривання вагітності без зареєстрованих аномалій плода, у двох — спонтанний аборт, не пов'язаний з терапією ПЕГВ, в одному — позаматкова вагітність. У дев'яти випадках (3 з боку батька) про стан плода невідомо. Хоча результати терапії ПЕГВ в найбільшій на теперішній час серії вагітностей з відомим результатом у жінок з акромегалією, представлені в реєстрі ACROSTUDY, свідчать про його безпеку, їх недостатньо для того, щоб встановити зв'язок з ризиком виникнення значних вроджених вад, викидня або несприятливих наслідків для вагітної та плода, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу.

Таким чином, аналіз літератури та власний клінічний досвід свідчать про необхідність перегляду принципів диспансеризації хворих з акромегалією фертильного віку. Жінки з активною формою акромегалії мають бути проінформовані лікарем про можливість настання вагітності, методи контрацепції, ризики для матері і плоду в разі настання вагітності на тлі неадекватного клініко-гормонального контролю захворювання. Лікарі жіночої консультації повинні бути проінформовані щодо особливостей ведення вагітних з акромегалією, критеріїв діагностики акромегалії та оцінки стану клініко-гормонального контролю захворювання та показань до призначення патогенетичної терапії.

## ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Amar AP, Weiss MH. *Neurosurg Clin N Am* 2003;14(1): 11-23. [http://doi.org/10.1016/s1042-3680\(02\)00017-7](http://doi.org/10.1016/s1042-3680(02)00017-7).
2. Feldt-Rasmussen U, Mathiesen E. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(6): 875-884. <http://doi.org/10.1016/j.beem.2011.07.004>.
3. Eriksson L, Frankenne F, Edèn S, et al. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96(8): 949-953. <http://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1989.tb03352.x>.
4. Muhammad A, Neggers SJ, van der Lely AJ. *Pituitary* 2017;20(1): 179-184. <http://doi.org/10.1007/s11102-016-0740-3>.
5. Shmagel' KV, Chreshnev VA. *Akusherstvo i ginekologija* 2003;(3): 9-12.
6. Molitch ME. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35(1): 99-116. <http://doi.org/10.1016/j.ecl.2005.09.011>.
7. Arafah BM, Nasrallah MP. *Endocr Relat Cancer* 2001; 8(4): 287-305. <http://doi.org/10.1677/erc.0.0080287>.
8. Scheithauer BW, Sano T, Kovacs KT, et al. *Mayo Clin Proc* 1990;65(4): 461-474. [http://doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)60946-x](http://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)60946-x).
9. Caron P, Broussaud S, Bertherat, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(10): 4680-4687. <http://doi.org/10.1210/jc.2009-2331>.
10. Sauder SE, Frager M, Case GD, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59(5): 941-948. <http://doi.org/10.1210/jcem-59-5-941>.
11. Kaltsas GA, Androulakis II, Tziveriotis K, et al. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67(6): 917-922. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02987.x>.
12. Biller BMK, Freda PU, Gadelha MR, et al. *Pituitary* 2021;24(1): 1-13. <http://doi.org/10.1007/s11102-020-01091-7>.
13. Herman-Bonert V, Seliverstov M, Melmed S. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(3): 727-731. <http://doi.org/10.1210/jcem.83.3.4635>.
14. Glezer A, Jallad RS, Machado MC. *Minerva Endocrinol* 2016;41(3): 341-350.
15. Cukrovij diabetklinichna nastanova, zasnovana na dokazah, available at: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/2023\\_nastanova-czd\\_dorosli.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/2023_nastanova-czd_dorosli.pdf)
16. HOMA Calculator V.2.2, available at: [www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/index.php](http://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/index.php)
17. Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimir *Eur J Endocrinol* 2010;162(3): 453-475. <http://doi.org/10.1530/EJE-09-0923>.
18. Leung K, Johannsson G, Leong G, Ho K. *Endocr Rev* 2004;25(5): 693-721. <http://doi.org/10.1210/er.2003-0035>.
19. Fuglsang J, Ovesen P. *Growth Horm IGF Res* 2006;16(2): 67-85. <http://doi.org/10.1016/j.ghir.2006.03.010>.
20. Popescu AD, Carsote M, Valea A, et al. *Diagnostics (Basel)* 2022 2;12(11): 2669. <http://doi.org/10.3390/diagnostics12112669>.
21. Verhaeghe J. *Gynecol Obstet Invest* 2008;66(4): 217-226. <http://doi.org/10.1159/000147167>.
22. Okada Y, Morimoto I, Ejima K, et al. *Endocr J* 1997; 44(1): 117-120. <http://doi.org/10.1507/endocrj.44.117>.
23. Yap AS, Clouston WM, Mortimer RH, Drake RF. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(2): 477-478. [http://doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)91178-f](http://doi.org/10.1016/0002-9378(90)91178-f).
24. Jallad RS, Shimon I, Fraenkel M, et al. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;88(6): 896-907. <http://doi.org/10.1111/cen.13599>.
25. Frohman LA. *Endocrinologist* 2001;(11): 399-406.
26. Bandeira DB, Olivatti TOF, Bolfi F, et al. *Pituitary* 2022;25(3): 352-362. <http://doi.org/10.1007/s11102-022-01208-0>.
27. Araujo-Castro M, Berrocal VR, Pascual-Corrales E. *Hormones (Athens)* 2020;19(2): 145-155. <http://doi.org/10.1007/s42000-019-00168-8>.
28. Laway BA. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015;6(6): 267-72. <http://doi.org/10.1177/2042018815603927>.
29. Montini M, Pagani G, Gianola D, et al. *J Endocrinol Invest* 1990;13(2): 193. <http://doi.org/10.1007/BF03349537>.
30. Mikhail N. *Mayo Clin Proc* 2002;(77): 297-298.
31. de Menis E, Billeci D, Marton E, Gussoni G. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(4): 1489. <http://doi.org/10.1210/jcem.84.4.5625-5>.
32. Brian SR, Bidlingmaier M, Wajnrajch MP, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9): 3374-3377. <http://doi.org/10.1210/jc.2007-0997>.
33. Jaspers C, Haase R, Pflingsten H, et al. *Clin Investig* 1993;71(7): 547-551. <http://doi.org/10.1007/BF00208479>.
34. Newman CB. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28(1): 171-190. [http://doi.org/10.1016/s0889-8529\(05\)70062-1](http://doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70062-1).
35. Boulanger C, Vezzosi D, Bennet A, et al. *J Endocrinol Invest* 2004;27(5): 465-470. <http://doi.org/10.1007/BF03345293>.
36. Blackhurst G, Strachan MW, Collie D, et al. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57(3): 401-404. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.01549.x>.
37. Fassnacht M, Capeller B, Arlt W, et al. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55(3): 411-415. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01304.x>.
38. Meoni G, Giommoni E, Petreni P, et al. *Anticancer Drugs* 2020;31(10): 1096-1098. <http://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000967>.
39. Maffei P, Tamagno G, Nardelli G, et al. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72(5): 668-677. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03706.x>.
40. Van der Klaauw M, van der Horst-Schrivers A, Hoek A, et al. *Endocrine Abstract* 2012;(29): 352.
41. Petersenn S, Christ-Crain M, Droste M, et al. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019;79(4): 365-374. <http://doi.org/10.1055/a-0794-7587>.
42. Van der Lely AJ, Gomez R, Heissler JF, et al. *Endocrine* 2015;49(3): 769-773. <http://doi.org/10.1007/s12020-014-0508-3>.

**АКРОМЕГАЛІЯ І ВАГІТНІСТЬ  
(огляд літератури і власні спостереження)**

**Микитюк М. Р.<sup>1</sup>, Хижняк О. О.<sup>1</sup>, Караченцев Ю. І.<sup>1,2</sup>,  
Ніколаєв Р. С.<sup>1</sup>, Манська К. Г.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,  
м. Харків, Україна;

<sup>2</sup> Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна  
myroslavamk@ukr.net

Діагностика та лікування акромегалії у вагітних є особливою клінічною проблемою, оскільки кількість описаних випадків є незначною, а діючі рекомендації базуються на підходах до лікування невагітних жінок з урахуванням специфіки фізіології вагітності. Ця публікація має на меті актуалізувати проблему діагностики та лікування гормонально-активних аденом гіпофіза з клінічними ознаками акромегалії під час вагітності.

В статті представлено чотири клінічних випадка вагітності жінок з гормонально-активною аденомою гіпофіза з клінічними проявами акромегалії.

Обговорюється проблема вагітності у жінок з акромегалією: вплив високих рівнів гормону росту і інсуліноподібного ростового фактору-1 в крові на організм вагітної і плід, самої вагітності на прогресування гормонально-активної аденоми гіпофіза і медикаментозного лікування на організм матері і плода.

Аналіз літератури та власний клінічний досвід свідчать про необхідність перегляду принципів диспансеризації хворих з акромегалією фертильного віку. Жінки з активною формою акромегалії мають бути проінформовані лікарем про можливість настання вагітності, методи контрацепції, ризики для матері і плоду в разі настання вагітності на тлі неадекватного клініко-гормонального контролю захворювання. Лікарі жіночої консультації повинні бути проінформовані щодо особливостей ведення вагітних з акромегалією, критеріїв діагностики акромегалії та оцінки стану клініко-гормонального контролю захворювання та показань до призначення патогенетичної терапії.

**Ключові слова:** гормонально-активна аденома гіпофіза, акромегалія, вагітність, гормон росту, інсуліноподібний ростовий фактор-1, огляд.

**ACROMEGALY AND PREGNANCY  
(literature review and own observations)**

**M. R. Mykytyuk<sup>1</sup>, O. O. Khyzhnyak<sup>1</sup>, Yu. I. Karachentsev<sup>1,2</sup>, R. S. Nikolaiev<sup>1</sup>, K. G. Manska<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine»,  
Kharkiv, Ukraine;

<sup>2</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine  
myroslavamk@ukr.net

Diagnosis and treatment of acromegaly in pregnant women is a particular clinical problem, since the number of described cases is insignificant, and the current recommendations are based on approaches to the treatment of non-pregnant women, taking into account the specifics of the physiology of pregnancy. This publication aims to actualize the problem of diagnosis and treatment of functional pituitary adenomas with clinical signs of acromegaly during pregnancy.

The article presents four clinical cases of pregnancy of women with functional pituitary adenoma with clinical manifestations of acromegaly.

The problem of pregnancy in women with acromegaly is discussed: the effect of high levels of growth hormone and insulin-like growth factor-1 on the pregnant woman and the fetus, the pregnancy itself on the progression of functional pituitary adenoma and drug treatment on the mother and fetus.

Analysis of the literature and our own clinical experience indicate the need to revise the principles of clinical examination of patients with acromegaly of fertile age. Women with an active form of acromegaly should be informed by a doctor about the possibility of pregnancy, contraceptive methods, and risks to the mother and fetus in the event of pregnancy against the background of inadequate clinical and hormonal control of the disease. Antenatal clinicians should be informed about the peculiarities of the management of pregnant women with acromegaly, the criteria for diagnosing acromegaly, and assessing the state of clinical and hormonal control of the disease and indications for prescribing pathogenetic therapy.

**Key words:** functional pituitary adenoma, acromegaly, pregnancy, growth hormone, insulin-like growth factor-1, review.