

УДК: 616.831-001,,137<sup>4</sup>**М.Р. Микитюк****АКРОМЕГАЛИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ  
ОБОСНОВАНИЕ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ***ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины»; Харьковская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины***Микитюк М.Р.** Акромегалия во время беременности: патогенетическое обоснование тактики лечения // Украинский медицинский альманах. – 2014. – Том 17, № 3. – С. 59-64.

Обсуждаются вопросы диагностики акромегалии во время беременности, тактики ведения беременных с акромегалией, последствия влияния высоких уровней гормона роста (ГР) и инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИРФ-1) на организм матери и плода, беременности на прогрессирование аденомы гипофиза и секрецию ГР и ИРФ-1 и влияния различных методов лечения на организм матери и плода.

**Ключевые слова:** акромегалия, беременность, гормон роста, инсулиноподобный ростовой фактор-1.**Микитюк М.Р.** Акромегалия під час вагітності: патогенетичне обґрунтування тактики лікування // Український медичний альманах. – 2014. – Том 17, № 3. – С. 59-64.

Обговорюються питання діагностики акромегалії під час вагітності, тактики ведення вагітних з акромегалією, наслідки впливу високих рівнів (ГР) і інсуліноподібного ростового фактору-1 (ІРФ-1) на організм матері та плода, вагітності на прогресування аденоми гіпофіза і секрецію ГР і ІРФ-1 та впливу різних методів лікування на організм матері і плода.

**Ключові слова:** акромегалія, вагітність, гормон росту, інсуліноподібний ростовий фактор-1.**Mykytyuk M.** Acromegaly during pregnancy: pathogenetic substantiation of treatment tactics // Украинский медицинский альманах. – 2014. – Том 17, № 3. – С. 59-64.

Discusses the diagnosis of acromegaly during pregnancy, clinical management of pregnant women with acromegaly, the consequences of high levels of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-1 (ILF-1) on organism of mother and foetus, pregnancy on progressing of adenoma of hypophysis and secretion GH and ILF-1 and influences of various methods of treatment on organism of mother and foetus.

**Key words:** acromegaly, pregnancy, growth hormone, insulin-like growth factor.

Во время физиологически протекающей беременности гипофиз женщины претерпевает ряд морфологических и функциональных изменений [1]. Морфологические изменения аденогипофиза обусловлены массивной гиперплазией лактотрофов и их трансформацией в «клетки беременности» в результате стимулирующего влияния половых стероидов плаценты [2]. Объем аденогипофиза к концу беременности может увеличиваться в 2-3 раза и его вес может достигать 100 мг [3]. Функциональная перестройка аденогипофиза во время беременности проявляется в резком угнетении секреции фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов гипофиза и прогрессирующем повышении секреции пролактина (ПРЛ) [4]. В течение беременности уровень ПРЛ увеличивается параллельно повышению уровня эстрогенов в десятки раз [5].

Все изменения, происходящие в организме женщины во время беременности, являются адаптивными и позволяют обеспечить нормальное развитие плода. В случае несостоятельности резервов материнского организма во время беременности могут манифестировать или прогрессировать ранее диагностированные заболевания, например, гормонально-активные аденомы гипофиза, гестационный сахарный диабет (ГСД) и артериальная гипертензия (АГ) [6].

Гормонально-активные аденомы гипофиза – относительно распространенная гипофизарная патология, приводящая к нарушению фер-

тильности у женщин [7]. Аденомы гипофиза с гиперпродукцией гормона роста (ГР) (сомато- и соматомаммотропиномы) и протекающие с клинической симптоматикой акромегалии занимают второе место по частоте встречаемости после пролактином [8]. По данным исследования аутопсийного материала гипофизов женщин, умерших во время беременности, во время или после родов гормонально-активные микроаденомы гипофиза были выявлены в 11% случаев [2].

Принято считать, что нарушение фертильности у 40 % женщин с акромегалией является результатом дисфункции в оси гипоталамус-гипофиз-яичники [9]. К причинам, приводящим к формированию дисфункции относят: снижение резерва гонадотропинов вследствие деструкции или компрессии гонадотрофов опухолью, конкомитантную гиперпролактинемию, компрессию ножки гипофиза и повышенную чувствительность яичников к стимуляции гонадотропинами [10, 11]. Как правило, после адекватно проведенного лечения фертильность у женщин с акромегалией восстанавливается [12, 13]. В то же время, парциальный или тотальный гипопитуитаризм, который может развиваться в результате нейрохирургического вмешательства и/или лучевой терапии, значительно усугубляет имевшую место до лечения дисфункцию в оси гипоталамус-гипофиз-яичники.

**Материалы и методы.** Глюкозу крови натощак (Глю<sub>н</sub>) определяли на анализаторе

“Biosen C” глюкозооксидазним методом. Нарушения углеводного обмена диагностировали согласно рекомендациям ВОЗ (1999) [14]. Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) определяли фотоколориметрическим методом с помощью набора реактивов АТ “Реагент” на аппарате «Флюорат-02-АБЛФ-Т».

Степень выраженности резистентности к инсулину оценивали по индексу HOMA2-IR, который рассчитывали с помощью сертифицированной программы для свободного пользования «HOMA Calculator» v2.2 [15].

Уровень ГР, ПРЛ и концентрацию инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИРФ-1) в крови определяли в пробах венозной крови, полученных натощак, иммуноферментным методом на автоматическом анализаторе Stat Fax 2100 с помощью коммерческих наборов реагентов фирмы «ELISA» (DRG Diagnostics, USA).

**Результаты и их обсуждение.** Представляем три клинических случая беременности у женщин с акромегалией, которые находились под наблюдением в клинике ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины» (ГУ ИПЭП).

Случай 1. Больная Г.А.И., 38 лет, поступила в клинику с жалобами на головную боль в теменной и затылочной области, избыточный рост волос на лице, онемение пальцев на руках, огрубение черт лица и увеличение размеров кистей и стоп, гиперпигментацию кожи в подмышечных областях.

Из анамнеза заболевания известно, что жалобы на отечность лица и головные боли впервые появились в возрасте 30 лет. Обследовалась у невропатолога по поводу невралгии тройничного нерва и у отоларинголога по поводу хронического гайморита. При проведении МРТ головного мозга (от 28.07.2004 г.) объемное образование в области турецкого седла выявлено не было. При обследовании у гинеколога по поводу вторичного бесплодия в 2008 году (первая беременность в 1996 г. в возрасте 24 лет завершилась нормальными родами, родилась девочка с весом 4.000) диагностирована гиперпролактинемия (ПРЛ – 859,5 мМЕ/л (норма 67-728)), по поводу чего на протяжении 6 месяцев получала терапию бромкриптином в суточной дозе 0,25 мг. В 2011 году наступила вторая беременность, во время которой был диагностирован ГСД. Беременность завершилась нормальными родами в срок, родилась девочка с весом 3.700 и ростом 54 см. После родов отметила усиление интенсивности головных болей и появление диабетических жалоб. Через 6 месяцев после родов лактация была медикаментозно прекращена однократным приемом 1 мг каберголина и начата терапия метформинем в суточной дозе 1000 мг.

При объективном обследовании обращали

на себя внимание акромегалоидные черты лица, макрогения, диастема, утолщенные ребра, ключицы и крупные кисти рук и стопы. Acanthosis nigricans на коже подмышечных впадин, задне-боковых поверхностей шеи, внутренней поверхности бедер.

Результаты гормонального обследования указывали на активную форму заболевания: ГР – 54,4 нг/мл (норма < 2,5), ИРФ-1 – 886 нг/мл (норма 109-284), ПРЛ – 52,26 нг/мл (норма 4,79-23,3).

Показатели состояния углеводного обмена: Глю<sub>н</sub> – 9,98 ммоль/л (норма 3,8-6,2), HbA<sub>1c</sub> – 7,08 % (4,8-5,9), HOMA2-IR – 13,7 (норма < 2,7)

На МРТ головного мозга: макроаденома гипофиза (24x22x30 мм) с эндо-инфра- и параселлярным (S) распространением.

Консультация окулиста: Ангиопатия сетчатки по застойному типу. Границы полей зрения немного сужены по верхнему и нижнему полюсам.

Данные анамнеза позволяют предположить акромегалию до наступления беременности. Оценить влияние беременности на прогрессирование аденомы у данной пациентки не представляется возможным, поскольку МРТ головного мозга проводилась только в 2004 году. Течение беременности в данном случае осложнилось развитием ГСД, который контролировался диетой.

Учитывая топографо-анатомические особенности аденомы и наличие хиазмального синдрома больной было рекомендовано проведение хирургического лечения. В июне 2012 года в клинической больнице «Феофания» (г. Киев) была проведена трансфеноидальная аденомэктомия. Результаты гормонального обследования через 3 месяца после хирургического лечения указывали на отсутствие ремиссии заболевания: ГР – 26,7 нг/мл (норма < 2,5), ИРФ-1 – 1217 нг/мл (норма 109-284), ПРЛ – 32 нг/мл (норма 4,79-23,3).

С учетом рекомендаций международного консенсуса 2009 года [14] пациентке была рекомендована длительная комбинированная супрессивная терапия аналогом соматостатина сандостатином LAR в дозе 20 мг в/м 1 раз в 28 дней и селективным агонистом дофамина каберголином до достижения целевых уровней ГР, ИРФ-1 и ПРЛ.

Наличие у пациентки клинических (acanthosis nigricans) и лабораторных маркеров инсулинорезистентности (HOMA2-IR – 4,5) обосновывает необходимость продолжения терапии метформинем в дозе 1000 мг в сутки.

Случай 2. Больная Г.А.В. 35 лет, находится под наблюдением в клинике ГУ ИПЭП с 2003 года. Впервые жалобы на огрубение черт лица и увеличение размеров стоп отметила в 1998 году в возрасте 21 года. В 2001 году после родов и лактации на протяжении года менструальный цикл не восстановился. Микроаденома

гипофиза (по данным МРТ) и акромегалия были диагностированы в августе 2003 года в возрасте 26 лет. В октябре 2003 г. в клинике ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины» была проведена трансфеноидальная аденомэктомия. Гистологический диагноз – аденома переходного типа. Хирургическое лечение осложнилось постоянной формой несахарного диабета. Через месяц после хирургического вмешательства наступила беременность и завершилась нормальными родами, родилась здоровая девочка с весом 3.680. На 28 неделе беременности начала нарастать клиническая симптоматика несахарного диабета, по поводу чего был назначен адиупрессин. В настоящее время отсутствуют клинические признаки прогрессирования заболевания, по данным МРТ головного мозга синдром вторичного «пустого» турецкого седла, результаты гормонального обследования соответствуют критериям адекватного контроля (ремиссии): ГР – 0,4 нг/мл (норма < 2,5), ИФР-1 – 205 нг/мл (норма 109-284), ПРЛ – 210 мМЕ/мл (норма 65-720). Получает заместительную терапию минирином 0,2 мг в сутки.

Случай 3. Больная Г.О.В. 28 лет, поступила в клинику ГУ ИПЭП в феврале 2012 года с жалобами на изменение черт лица, увеличение размера кистей и стоп, отсутствие менструаций на протяжении 2 лет. Акромегалия диагностирована в январе 2012 года по месту жительства при обследовании у гинеколога по поводу аменореи II (ГР – 29,8 нг/мл (норма < 2,5), ИФР-1 – 756 нг/мл (норма 116-358)).

В клинике при проведении обследования диагностирована изолированная соматотропинома (ПРЛ при двукратном исследовании 15,3 нг/мл; 9,3 нг/мл (норма 4,79-23,3)). По данным МРТ головного мозга эндоселлярная аденома гипофиза 18x12x18 мм.

В качестве первичного метода лечения пациентке было предложено хирургическое лечение. В апреле 2012 года в клинической больнице «Феофания» (г. Киев) была произведена трансфеноидальная аденомэктомия. Послеоперационный период протекал без осложнений. После проведенного оперативного вмешательства менструальный цикл восстановился, по результатам гормонального обследования диагностирована ремиссия акромегалии (ГР – 1,2 нг/мл (норма < 2,5), ИФР-1 – 302 нг/мл (норма 117-329)). В мае 2012 года наступила беременность, которая протекает физиологично. На момент написания работы срок беременности составил 21 неделю.

В литературе описано около 100 случаев беременностей у женщин с акромегалией, которые представлены в основном в виде самостоятельных клинических случаев. Диагностика акромегалии *de novo* во время беременности может представлять определенные сложности в связи характерными физиологическими изменениями, происходящими в гипофизе во

время беременности, влиянием плацентарного лактогена человека (ПЛЧ) на секрецию ГР и инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИРФ-1) и трудностями в интерпретации результатов классических гормональных исследований [16, 17]. Уровень ИРФ-1 не рекомендуется использовать в качестве диагностического маркера акромегалии у беременных, поскольку повышение его уровня во втором триместре физиологически протекающей беременности является нормальным явлением [13]. Не рекомендуется также использование пробы на подавление ГР в оральном тесте толерантности к глюкозе, хотя в некоторых случаях ее проведение допустимо [18].

Говоря о беременности у пациентки с акромегалией, нас во-первых интересуют последствия влияния высоких уровней ГР и ИРФ-1 на организм матери и плода; во-вторых, беременности на прогрессирование аденомы гипофиза и секрецию ГР и ИРФ-1 и в-третьих, влияние различных методов лечения на организм матери и плода.

Влияние высоких уровней ГР и ИРФ-1 на организм матери и плода. В настоящее время плацента рассматривается как важный депонирующий эндокринный орган, который в процессе беременности продуцирует ряд белковых гормонов, каждый из которых соответствует определенному гипофизарному или гипоталамическому гормону и имеет сходные с ними биологические и иммунологические свойства [4]. Так, тропным гормонам гипофиза соответствуют секретируемые плацентой хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), хорионический соматомаммотропин (ПЛЧ), плацентарный гормон роста (ПГР), хорионический тиротропин и плацентарный кортикотропин [19]. Плацента продуцирует также сходные с адренокортикотропным гормоном гипофиза (АКТГ) пептиды и рилизинг-гормоны, аналогичные гипоталамическим [20]. Существует гипотеза, согласно которой контроль гормональной функции плаценты осуществляется ХГЧ и многочисленными ростовыми факторами [21].

Рост плода в организме матери находится под контролем ПЛЧ и ПГР, которые входят в семейство соматотропных гормонов [22]. Гормоны данного семейства, имея определенное структурное сходство, обладают и общностью ряда биологических свойств: проявляют ростовую, анаболическую, гипергликемическую, липолитическую и лактогенную активность [23].

ПЛЧ на 85% идентичен гипофизарному ГР, однако в организме взрослых почти не проявляет соматогенной активности [24]. В первом триместре беременности синтез ПЛЧ осуществляется вневорсинчатым цитотрофобластом, в более поздние сроки – синцитиотрофобластом ворсин [25]. Увеличение массы плаценты и ее функциональной активности в течение бере-

менности приводят к экспоненциальному увеличению уровня ПЛЧ, который достигает своего максимального уровня к 36-38 неделе беременности, и быстро снижается после родов [26]. ПЛЧ адаптирует метаболические процессы женщины для эффективного обеспечения питания плода, однако основная его биологическая роль реализуется в организме плода [27]. Это подтверждается результатами экспериментальных и клинических исследований. В первой половине беременности ПЛЧ секретруется преимущественно в фетальный кровоток, что непосредственно определяет темпы роста плода в этот период, реализуя свое влияние в основном через пролактиновые рецепторы [28]. Исследование распределения пролактиновых рецепторов в организме плода на 7 неделе гестации выявило их присутствие на клетках многих фетальных органов и тканей, а именно в костях, надпочечниковых железах, легких, мозге и поджелудочной железе [29]. Во время физиологически протекающей беременности ПЛЧ, стимулируя продукцию ИРФ-1 в печени, подавляет секрецию ГР [30].

ПГР начинает синтезироваться в плаценте с 10-20 недели беременности и постепенно замещает гипофизарный ГР [31]. Отсутствие ПГР в крови плода дает основания предположить, что реализация ростовых эффектов опосредуется через ИРФ-1 [12].

До сих пор остается непонятным, почему у женщин с акромегалией, в отличие от здоровых, уровень ГР во время беременности не снижается параллельно повышению уровня ПЛЧ, а сохраняется высоким в течение всей беременности [24]. Что касается ИРФ-1, то во второй половине беременности у женщин с акромегалией его уровень повышается также как и у здоровых женщин [32]. Перманентно высокие уровни ГР и ИРФ-1 на протяжении всей беременности у женщин с акромегалией маловероятно негативно влияют на плод, поскольку плацента обладает способностью к избирательному транспорту некоторых материнских гормонов. Такие гипофизарные гормоны как ГР, ТТГ, АКТГ, имеющие сложную белковую структуру, и ИРФ-1 не способны проникать через плацентарный барьер [23]. Частота рождения детей с макросомией у женщин с акромегалией без ГСД сопоставима с частотой в общей популяции (4 %) [15]. Более высокий риск рождения ребенка с макросомией имеют женщины с акромегалией *de novo* во время беременности и, следовательно, с неадекватным гормональным контролем заболевания [33].

Неадекватный гормональный контроль акромегалии во время беременности более опасен для здоровья будущей матери, чем ребенка. Инсулинорезистентность, которая формируется у беременных с акромегалией на фоне высокого уровня ГР, значительно повышает риск развития ГСД, дислипидемии, АГ, ишемиче-

ской болезни сердца и преэклампсии [16]. Отсутствие масштабных эпидемиологических исследований не дает возможности составить представление о частоте гормонально-метаболических нарушений у беременных с акромегалией. По данным Ph. Capon и соавт. ГСД был диагностирован у 6,8 % и АГ – у 13,6 % беременных с акромегалией [15]. Частота ГСД не отличалась в группах беременных с активной формой заболевания и ремиссией и была сопоставима с частотой в общей популяции беременных во Франции. В тоже время частота АГ у беременных с активной формой акромегалии была выше, чем в общей популяции. В литературе также представлены отдельные клинические случаи, описывающие развитие легкой формы ГСД у беременных с акромегалией [34, 35].

Описаны случаи улучшения течения акромегалии на фоне беременности, которые можно объяснить блокирующим эффектом эстрогенов на продукцию ИРФ-1 в печени [36, 37].

Влияние беременности на прогрессирование аденомы гипофиза у больных акромегалией. У 81,5 % женщин с акромегалией объем аденомы гипофиза во время беременности оставался стабильным, а у 7,4 % – даже уменьшился [15]. В целом, риск прогрессирования аденомы гипофиза во время беременности у женщин с акромегалией составляет менее 2 % в случае микроаденомы и менее 15 % в случае макроаденомы [16].

Влияние различных методов лечения на организм матери и плода. Анализ представленных в литературе клинических случаев беременностей у женщин с акромегалией показал, что нормализация фертильности и наступление беременности происходили на фоне адекватного лечения. Так, описаны случаи наступления беременности на фоне терапии агонистом дофамина бромокриптином [38], аналогами соматостатина (аСС) (октреотидом [39], ланреотидом [40]) и антагонистом рецепторов ГР пегвисомантом натрия [41].

Если акромегалия диагностирована во время беременности или беременность наступила у пациентки с активной формой акромегалии, лечение при определенных условиях может быть отсрочено до завершения беременности. Тактика ведения беременной с акромегалией определяется индивидуально и зависит от степени активности заболевания, размеров аденомы и наличия компрессионного синдрома. У беременных с макроаденомой гипофиза с компрессионным синдромом терапия бромокриптином может проводиться на протяжении всей беременности [42, 43]. По данным Newman С.В. у 10 % беременных на фоне терапии бромокриптином возможно достижение адекватного клинико-гормонального контроля акромегалии [44]. Бромокриптин может применяться во время беременности у пациенток, как ранее

получавших лечение [39], так и нелеченных [45].

На сегодняшний день эффективность и безопасность терапии селективным агонистом дофамина каберголином во время беременности доказана у пациенток с пролактиномами [46-48]. Мета-анализ 15 рандомизированных или плацебо-контролируемых исследований (n = 237) показал, что монотерапия каберголином нормализует уровень ИРФ-1 у одной трети пациенток с акромегалией [49]. Учитывая доказанную в исследованиях эффективность каберголина у пациенток с акромегалией и безопасность у беременных с пролактиномами, включение этого препарата в рекомендации по лечению беременных с акромегалией остается делом времени.

В немногочисленных исследованиях была доказана эффективность и безопасность применения аСС у беременных по поводу незидиобластома [50], ТТГ-секретирующей аденомы гипофиза [51] и акромегалии [36, 52]. Несмотря на проникновение октреотида через фетоплацентарный барьер он, по данным Caron и соавт., не оказывает патологического влияния на плод [15]. Однако в инструкциях по приме-

нению аСС отсутствуют показания к назначению этих препаратов во время беременности у пациенток с акромегалией. Согласно существующим рекомендациям аСС могут использоваться в качестве патогенетической терапии акромегалии у женщин до подтверждения беременности с последующей их отменой.

Таким образом, анализ литературы и собственный клинический опыт указывают на необходимость пересмотра принципов диспансеризации пациенток с акромегалией фертильного возраста. Пациентки с активной формой акромегалии должны быть информированы лечащим врачом о возможности наступления беременности, методах контрацепции и рисках для матери и плода в случае наступления беременности на фоне неадекватного клинико-гормонального контроля заболевания. Врачи женских консультаций должны быть информированы об особенностях ведения беременных с акромегалией, критериях диагностики акромегалии de novo и оценки состояния клинико-гормонального контроля заболевания во время беременности и показаниях к назначению патогенетической терапии.

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. **Amar A.P., Weiss M.H.** Pituitary anatomy and physiology. // *Neurosurg. Clin. North Amer.* – 2003. – № 14. – P. 11–23.
2. The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. / **B.W. Scheithauer [et al]**/ *Mayo Clin. Proceed.* – 1990. – № 65. – P. 461–474.
3. Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging. / **J.G. Gonzalez [et al]**/ *Amer. J. Med.* – 1988. – № 85. – P. 217–220.
4. **Айламазян Э.К., Новиков Б.Н., Павлова Л.П. [и др.]**, Палинка Г.К., Рябцева И.Т., Тарасова М.А. *Акушерство*, 4-е изд. СПб.: «СпецЛит», 2003, 528 с.
5. **Rigg L.A., Lein A., Yen S.S.** Pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation. // *Amer. J. Obstetr. Gynecol.* – 1977. – № 129. – P. 454–456.
6. **Molitch M.E.** Pituitary disorders during pregnancy. // *Endocrinol. Metabol. Clin. North Amer.* – 2006. – № 35. – P. 99–116.
7. **Caron Ph.** Acromegaly and Pregnancy: A Retrospective Multicenter Study of 59 Pregnancies in 46 Women / Ph. Caron et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95, № 10. – P. 4680–4687.
8. **Arafah B.M., Nasrallah M.P.** Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. // *Endocrine-Related Cancer.* – 2001. – № 8. – P. 287–305.
9. Endocrine disorders & female infertility. / **Unuane D., Tournaye H., Velkeniers B., Poppe K.** // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 25, № 6. – P. 861–873.
10. Abnormal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia and amenorrhea: responses to bromocriptine. / **Sauder S.E., Frager M., Case G.D., Kelch R.P., Marshall J.C.** // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 1984. – № 59. – P. 941–948.
11. Polycystic ovaries and the polycystic ovary syndrome phenotype in women with active acromegaly. / **Kaltsas G.A., Androulakis I.I., Tziveriotis K. [et al]**/ *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* – 2007. – № 67. – P. 917–922.
12. Guidelines for Acromegaly Management: An Update / **S. Melmed, A. Colao, A. Barkan, M. Molitch [et al]**/ *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, № 5. – P. 1509–1517.
13. **Herman-Bonert V., Seliverstov M., Melmed S.** Pregnancy in acromegaly: successful therapeutic outcome. // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 1998. – № 83. – P. 727–731.
14. **Alberti K. G., Zimmet P., Shaw J.** IDF Epidemiology Task Force Consensus Group The metabolic syndrome — a new worldwide definition. *Lancet*. 2005. 366(9491). P. 1059–1062.
15. [www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/index.php](http://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/index.php)
16. **Verhaeghe J.** Does the physiological acromegaly of pregnancy benefit the fetus? // *Gynecol. Obstetr. Invest.* – 2008. – № 66. – P. 217–226.
17. **Chang-DeMoranville B.M., Jackson I.M.** Diagnosis and endocrine testing in acromegaly. // *Endocrinol. Metabol. Clin. North Amer.* – 1992. – № 21. – P. 649–668.
18. An acromegalic woman first diagnosed in pregnancy. / **Hisano M., Sakata M., Watanabe N. [et al]**/ *Arch. Gynecol. Obstetr.* – 2006. – № 274. – P. 171–173.
19. **Foyouzi N., Frisbaek Y., Norwitz E.R.** Pituitary gland and pregnancy. // *Obstetr. Gynecol. Clin. North Amer.* – 2004. – № 31. – P. 873–892.
20. Placental secretion of prolactin, ACTH and immunoreactive beta-endorphin during pregnancy / **Demura R., Odagiri E., Yoshimura M. [et al]**/ *Acta Endocrinol.* – 1982. – № 100. – P. 114–119.

21. Novel role of human chorionic gonadotropin in differentiation of human cytotrophoblasts. / **Shi Q.J., Lei Z.M., Rao C.V., Lin J.** / Endocrinol. – 1993. – Vol. 132, № 3. – P. 1387-1395.
22. **Шмагель К.В., Чрешнев В.А.** Плацентарный лактоген: функции, клиническое значение // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 3. – С. 9-12.
23. A longitudinal study of intrauterine growth and the placental growth hormone (GH)-insulin-like growth factor 1 axis in maternal circulation: association between placental GH and fetal growth. / **Chellakooty M., Vangsgaard K., Larsen T.** [et all] / J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2004. – № 89. – P. 384–391.
24. Human placental growth hormone / **M.C. Lacroix, J. Guibourden, J.L. Frendo,** [et all] / Placenta. – 2002. – № 23, Suppl. A, Trophoblast Research № 16. – S. 87-94.
25. Syncytiotrophoblastic localization of the human growth hormone variant mRNA in the placenta. / **Scippo M.L., Frankenne F., Hooghe-Peters E.L.** [et all] / Mol. Cell. Endocrinol. – 1993. – № 92. – R7-R13.
26. **Fuglsang J., Ovesen P.** Aspects of placental growth hormone physiology. // Growth Horm. IGF Res. – 2006. – Vol. 16, № 2. – P. 67-85.
27. **Newbern D., Freemark M.** Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes. – 2011. – Vol. 18, № 6. – P. 409-416.
28. Placental and pituitary growth hormone secretion during pregnancy in acromegalic women. / **Beckers A., Stevenaert A., Foidart J.M.** [et all] / J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1990. – № 71. – P. 725–731.
29. **Gootwine E.** Placental hormones and fetal-placental development. // Anim. Reprod. Sci. – 2004. – № 82-83. – P. 551-566.
30. Growth hormone 24-h serum profiles during pregnancy – lack of pulsatility for the secretion of the placental variant. / **Eriksson L., Frankenne F., Eden S.** [et all] // British J. Obstetr. Gynaecol. – 1989. – № 96. – P. 949–953.
31. **Handwerger S, Freemark M.** The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 13, № 4. – P. 343-356.
32. Maternal insulin-like growth factor-1 levels (IGF-I) reflect placental mass and neonatal fat mass. / **Clapp 3rd J.F., Schmidt S., Paranjape A., Lopez B.** / Am. J. Obstet. Gynecol. – 2004. – № 190. – P. 730–736.
33. **Frohman L.A.** Pituitary tumors in pregnancy. // Endocrinologist. – 2001. – № 11. – P. 399-406.
34. A case of active acromegalic woman with a marked increase in serum insulin-like growth factor-1 levels after delivery. / **Okada Y., Morimoto I., Ejima K.** [et all] / Endocr. J. – 1997. – № 44. – P. 117–120.
35. Acromegaly first diagnosed in pregnancy: role of bromocriptine therapy. / **Yap A.S., Clouston W.M., Mortimer R.H., Drake R.F.** / Am. J. Obstet. Gynecol. – 1990. – № 163. – P. 477–478.
36. Insulin-like growth factor I and its binding protein 1 during normal and diabetic pregnancies. / **Whittaker P.G., Stewart M.O., Taylor A., Howell R.J., Lind T.** / Obstet. Gynecol. – 1990. – № 76. – P. 223–229.
37. Clinical and biochemical improvement in acromegaly during pregnancy. / **Lau S.L., McGrath S., Evain-Brion D., Smith R.** / J. Endocrinol. Invest. – 2008. – № 31. – P. 255–261.
38. Acromegaly and primary amenorrhea: ovulation and pregnancy induced by SMS-201-995 and bromocriptine. / **Montini M., Pagani G., Gianola D.** [et all] / J. Endocrinol. Invest. – 1990. – № 13. – P. 193.
39. **Mikhail N.** Octreotide treatment of acromegaly during pregnancy. // Mayo Clin. Proc. – 2002. – № 77. – P. 297–298.
40. Uneventful pregnancy in an acromegalic patient treated with slow-release lanreotide: a case report. / **de Menis E., Billeci D., Marton E., Gussoni G.** / J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – № 84. – P. 1489.
41. Treatment of acromegaly with pegvisomant during pregnancy: maternal and fetal effects. / **Brian S.R., Bidlingmaier M., Wajnrajch M.P.** [et all] / J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92, № 9. – P. 3374–3377.
42. Long-term treatment of acromegalic patients with repeatable parenteral depot-bromocriptine. / **Jaspers C., Haase R., Pflingsten H.** [et all] / Clinical. Invest. – 1993. – № 71. – P. 547–551.
43. Acromegaly first diagnosed in pregnancy: the role of bromocriptine therapy. / **Yap A.S., Clouston W.M., Mortimer R.H., Drake R.F.** / Am. J. Obstet. Gynecol. – 1990. – № 163. – P. 477–478.
44. **Newman C.B.** Medical therapy for acromegaly. // Endocrinol. Metabol. Clin. N. Amer. – 1999. – № 28. – P. 171–190.
45. Acromegaly first diagnosed in pregnancy: the role of bromocriptine therapy. / **Yap A.S., Clouston W.M., Mortimer R.H., Drake R.F.** / Amer. J. Obstetr. Gynecol. – 1990. – № 163. – P. 477–478.
46. **Liu C., Tyrrell J.B.** Successful treatment of a large macroprolactinoma with cabergoline during pregnancy. // Pituitary. – 2001. – Vol. 4, № 3. – P. 179-185.
47. High dose cabergoline therapy for a resistant macroprolactinoma during pregnancy. / **Banerjee A., Wynne K., Tan T.** [et all] / Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2009. – Vol. 70, № 5. – P. 812-813.
48. **Laloi-Michelin M., Ciraru-Vigieron N., Meas T.** Cabergoline treatment of pregnant women with macroprolactinomas. // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2007. – Vol. 99, № 1. – P. 61-62.
49. **Sandret L., Maison P., Chanson P.** Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, № 5. – P. 1327-35.
50. Normal pregnancy in a woman with nesidioblastosis treated with somatostatin analog octreotide. / **Boulanger C., Vezzosi D., Bennet A.** [et all] / J. Endocrinol. Invest. – 2004. – № 27. – P. 465–470.
51. The treatment of a thyrotropin-secreting pituitary macroadenoma with octreotide in twin pregnancy. / **Blackhurst G., Strachan M.W., Collie D.** [et all] / Clin. Endocrinol. – 2002. – № 57. – P. 401–404.
52. Octreotide LAR treatment throughout pregnancy in an acromegalic woman. / **Fassnacht M., Capeller B., Arlt W.** [et all] / Clin. Endocrinol. – 2001. – № 55. – P. 411–415.

Надійшла 15.04.2014 р.  
Рецензент: проф. В.В.Сіпрук