



ГИПОФИЗАРНЫЙ ГИГАНТИЗМ. ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ

© Л.В. Тыртова, А.С. Оленев, Н.В. Паршина, К.В. Скобелева

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Тыртова Л.В., Оленев А.С., Паршина Н.В., Скобелева К.В. Гипофизарный гигантизм. Возможности медикаментозного лечения // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 5. – С. 93–99. <https://doi.org/10.17816/PED10593-99>

Поступила: 07.08.2019

Одобрена: 12.09.2019

Принята к печати: 17.10.2019

Гипофизарный гигантизм – это заболевание, обусловленное избытком гормона роста и характеризующееся высокорослостью с пропорциональным увеличением всех частей тела. Почти всегда у больных гипофизарным гигантизмом обнаруживают аденому гипофиза, продуцирующую гормон роста (соматотропину). В редких случаях имеется избыточная продукция соматолиберина гипоталамусом или опухолями вне головного мозга. Соматотропинома может быть спорадической или обусловлена заболеванием с генетическими дефектами: множественной эндокринной неоплазией 1-го типа, синдромом МакКьюна – Олбрайта, комплексом Карни, X-LAG-синдромом, AIP-мутацией. Все связанные с генетическими дефектами соматотропиномы более инвазивны и хуже поддаются медикаментозной терапии, чем спорадические. Клинических рекомендаций (протоколов) по лечению гипофизарного гигантизма у детей в настоящее время не существует. Не решен вопрос о предварительном медикаментозном лечении для улучшения исхода нейрохирургических вмешательств; для уточнения этого момента необходимы дальнейшие методологически обоснованные исследования. В статье представлен клинический случай гипофизарного гигантизма, обусловленного аденомой гипофиза, продуцирующей гормон роста у мальчика 12 лет. Диагноз установлен на основании клинико-анамнестических, лабораторных данных и магнитно-резонансной томографии. Клинических и лабораторных проявлений гипопитуитаризма и несахарного диабета, нарушений полей зрения, неврологической симптоматики, а также признаков генетических заболеваний у пациента не отмечалось. Лечение бромокриптином дало частичный положительный эффект: размеры образования в гипофизе уменьшились, однако целевые гормональные показатели не были достигнуты. Проведено пробное введение октреотида подкожно, в результате чего уровень гормона роста снизился до целевых показателей; побочных эффектов препарата не отмечалось, что обусловило выбор консервативного метода в качестве первой линии терапии. Принято решение проводить лечение бромокриптином в сочетании с октреотидом продленного действия. Динамика размеров опухоли на фоне консервативной терапии даст ответ на вопрос о необходимости последующего нейрохирургического лечения.

Ключевые слова: гипофизарный гигантизм; дети; соматотропинома; медикаментозная терапия; октреотид.

PITUITARY GIGANTISM. THE POSSIBILITY OF MEDICAL TREATMENT

© L.V. Tyrtova, A.S. Olenev, N.V. Parshina, K.V. Skobeleva

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Tyrtova LV, Olenev AS, Parshina NV, Skobeleva KV. Pituitary gigantism. The possibility of medical treatment. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(5):93-99. <https://doi.org/10.17816/PED10593-99>

Received: 07.08.2019

Revised: 12.09.2019

Accepted: 17.10.2019

Pituitary gigantism is a disease caused by an excess of growth hormone and characterized by tallness with a proportional increase in all parts of the body. Almost always in patients with pituitary gigantism found pituitary adenoma, producing growth hormone (somatotropin). In rare cases, there is excess production of somatoliberin by the hypothalamus or tumors outside the brain. Somatotropinoma can be sporadic or caused by a disease with genetic defects: multiple endocrine neoplasia type 1, McCune-Albright syndrome, Carney complex, X-LAG syndrome, AIP-mutation. All associated with genetic defects somatotropinoma more invasive and less amenable to drug therapy than sporadic. Clinical recommendations (protocols) for the treatment of pituitary gigantism in children currently does not exist. The issue of preliminary medical treatment to improve the outcome of neurosurgical interventions has not been resolved, and further methodologically based studies are needed to clarify this point. The article presents a clinical case of pituitary gigantism caused by pituitary adenoma, which produces growth hormone in a 12-year-old boy. The diagnosis was

established on the basis of clinical and anamnestic, laboratory data and magnetic resonance imaging. Clinical and laboratory manifestations of hypopituitarism and diabetes insipidus, visual field disorders, neurological symptoms, as well as signs of genetic diseases in the patient were not noted. Treatment with bromocriptin gave a partial positive effect: the size of the formation in the pituitary gland decreased, but the target hormonal parameters were not achieved. A trial administration of octreotide subcutaneously was carried out, as a result of which the level of growth hormone decreased to the target values, no side effects of the drug were noted, which led to the choice of a conservative method as the first line of therapy. The decision to treat with bromocriptine in combination with octreotide extended action. The dynamics of tumor size on the background of conservative therapy will answer the question of the need for subsequent neurosurgical treatment.

Keywords: pituitary gigantism; children; somatotropinoma; drug therapy; octreotide.

Соматотропинома — аденома гипофиза (АГ), продуцирующая избыточное количество гормона роста (ГР) и приводящая у взрослых к развитию акромегалии. В детском возрасте для соматотропином характерно увеличение скорости роста, гипофизарный гигантизм. Хроническая гиперсекреция ГР приводит к развитию симптомов акромегалии, которые продолжают прогрессировать после закрытия зон роста [10]. У взрослых в Европе распространенность АГ составляет 94,7–77,6 случаев на 100 тыс. жителей, соматотропиномы составляют 13–11 % от всех аденом гипофиза [9]. Данные о распространенности аденом гипофиза у детей остаются ограниченными. Известно, что заболеваемость акромегалией составляет примерно 11 случаев на 1 млн человек в год, причем она увеличивается с возрастом. Так, для детей до 17 лет заболеваемость от 3 до 8 случаев, а среди взрослых старше 65 лет — от 9 до 18 случаев на 1 млн человек в год [8].

Описание случая. Пациент И. 12,6 года (06.09.2005 г. р.) поступил в эндокринологическое отделение клиники СПбГПМУ для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения и лечения гигантизма. Из анамнеза известно, мальчик родился от второй беременности, протекавшей на фоне токсикоза первой половины беременности и отеков. Масса тела при рождении на сроке 40–41 неделя беременности — 3790 г, длина тела — 57 см. Оценка по шкале Апгар $8\frac{8}{9}$ баллов. Перенесенные заболевания: острая респираторная вирусная инфекция, мезаденит, в 2007 г. — бурсит левого голеностопного сустава. Наблюдается специалистами по пово-

ду диагнозов синдрома дисплазии соединительной ткани, вегетососудистой дистонии пубертатного периода, плоскостопия, угревой болезни. Наследственность: мать здорова, рост 168 см, отец здоров, рост 169 см, у дяди по материнской линии рост 210 см. Впервые осмотрен эндокринологом по поводу высокорослости в возрасте 10,4 лет (динамика роста представлена в табл. 1).

Рентгенограмма черепа и лучезапястных суставов в прямой проекции (для определения костного возраста), ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы, исследование тиреоидного статуса и уровня гонадотропных гормонов патологических изменений не выявили (см. табл. 2). Кариотип нормальный мужской 46, XY. На магнитно-резонансной томографии (МРТ) гипофиза с контрастным усилением выявлена картина кистозного образования аденогипофиза, размеры 11 × 11 × 8 мм.

Через 3 месяца (возраст 10,7 года) при повторном МРТ гипофиза — размеры образования 11,2 × 10,5 × 11,3 мм с четкими контурами, не накапливающего контрастное вещество. По заключению нейрохирурга в хирургическом лечении пациент не нуждался. В 11,7 лет начата терапия бромокриптином по 3,75 мг в сутки. МРТ головного мозга и гипофиза в 11,9 лет: размеры образования без динамики. В 12,4 лет по результатам обследования (см. табл. 2) доза бромокриптина увеличена до 5 мг в сутки.

Данные осмотра. Общее состояние удовлетворительное. Самочувствие не нарушено. Рост 184 см (+4,4СО), вес 81 кг, индекс массы тела 23,6 кг/м².

Таблица 1 / Table 1

Показатели длины тела пациента И.
Indicators of body length of the patient I.

Параметр / Parameter	Новорожденный / Newborn	Возраст, года / Age, years					
		1,0	4,0	10,0	11,1	12,1	12,6
Рост, см / Height, cm	57	79	116	160	173	179,5	184
Коэффициент стандартного отклонения / Standard deviation score	+3,5	+2,0	+2,9	+3,2	+4,3	+5,6	+5,1

Таблица 2 / Table 2

Данные лабораторного обследования пациента И.
Data of laboratory examination of the patient I.

Показатель / Indication	Возраст, года / Age, years				
	10,6	11,5	12,0	12,4	12,6
Бромокриптин, суточная доза, мг / Bromocriptine, daily dosage, mg	–	–	3,75	5,0	5,0
Гормон роста, нг/мл / Growth hormone, ng/ml	6,33	43,1	13,0	98	8,61
ИФР-1, нг/мл (референтные значения 174–372) / IGF-1, ng/ml (reference values 174–372)	–	–	677,0	–	523,4
Пролактин, мМЕ/мл (референтные значения 240 ± 20) / Prolactin, mME/ml (reference value 240 ± 20)	458	418	22,77	590,14	149

Примечание. ИФР-1 — Инсулиноподобный фактор роста 1.
Note. IGF-1 – insulin-like growth factor 1.

Кожные покровы обычной влажности и окраски, угревая сыпь на лице, груди, плечах, спине. Явления фолликулеза на коже передней брюшной стенки. На задней внутренней поверхности левого бедра посттравматические пигментированные элементы. Щитовидная железа не увеличена, однородной консистенции, эластичная. Сердечные тоны ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений — 86 уд/мин, артериальное давление — 113/68 мм рт. ст. Наружные половые органы сформированы по мужскому типу. Половое развитие по Таннеру: А3 Р4, testis in scrotum dex = sin, V = 25 ml.

Лабораторное и инструментальное исследование. Отклонений в биохимическом анализе крови, уровне гормонов тиреоидной группы, гонадотропных гормонов и кортизола, нарушений углеводного обмена по диабетическому типу не выявлено. Результаты гормонального обследования на фоне лечения бромокриптином представлены в табл. 2. При проведении теста с подавлением глюкозой ГР достоверно не снизился и составил через 60 мин 6,68 нг/мл, через 120 мин 8,26 нг/мл. После введения каждые 8 ч в течении суток октреотида п/к по 100 мкг достигнуты целевые лабораторные показатели: инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) — 345,9 нг/мл (референтные значения 174–372), гормон роста — 1,95 нг/мл (целевые значения до 2,5 нг/мл), инсулин — 14,5 мкМЕ/мл (референтные значения 2,0–25,0).

На рентгенограмме кистей в прямой проекции костный возраст соответствует 13,5 годам. УЗИ щитовидной железы, органов брюшной полости и почек без экстроструктурных изменений. Ребенок осмотрен офтальмологом: глазное дно без патологии, сужение периферических полей зрения при периметрии по Фостеру не выявлено. На МРТ головного мозга и гипофиза после вве-

дения контрастного препарата в правых отделах аденогипофиза сохраняется зона задержки контрастирования, с четкими ровными контурами, размером 9,3 × 10,4 × 10,2 мм. В сравнении с данными предыдущего МР-исследования определяется уменьшение размеров образования (размеры на предыдущем исследовании 11,2 × 10,5 × 11,3 мм). Заключение нейрохирурга: «Учитывая наличие ГР-продуцирующей опухоли гипофиза, поддающейся консервативной терапии, в настоящее время от оперативного нейрохирургического лечения целесообразно воздержаться. При ухудшении состояния, появлении неврологической симптоматики, малоэффективности консервативной терапии необходима срочная консультация нейрохирурга с МРТ-контролем для решения вопроса о проведении оперативного вмешательства».

Пациенту рекомендовано продолжить прием бромокриптина по 5 мг в сутки и начать лечение препаратом октреотид в форме депо в/м по 10 мг 1 раз в 28 дней с контролем ИФР-1 и гормона роста через 3 мес., при необходимости — коррекция дозировки.

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациента диагностирована соматотропинома на основании клинической картины, данных МРТ, результатов гормонального исследования, в том числе показателей соматотропного гормона в ходе пробы с подавлением глюкозой. Соматотропиномы у взрослых в 95 % спорадические, но у детей почти в 50 % случаев связаны с генетическими изменениями [11]. К заболеваниям с генетическими дефектами можно отнести множественную эндокринную неоплазию (МЭН) первого типа, синдром МакКьюна–Олбрайта (мутации в гене *GNAS1*),

комплекс Карни (мутации в гене *PRKRIA*), X-LAG-синдром (X-связанный акрогигантизм, X-linked acro-gigantism) (микродупликация Xq26.3), мутации в гене *AIP* (Aryl hydrocarbon receptor interacting protein) [6, 19, 20].

Множественная эндокринная неоплазия 1-го типа характеризуется гиперпаратиреозом (сопряженным с гиперплазией паращитовидных желез), АГ, секретирующей ГР, а иногда адренокортикотропный гормон и пролактин, опухолью поджелудочной железы, секретирующей инсулин и другие гормоны. Для синдрома МакКьюна–Олбрайта характерны множественная фиброзная дисплазия, пигментация кожи в виде кофейного цвета пятен с неровными контурами, изосексуальное преждевременное половое развитие с ускорением роста. Комплекс Карни включает множественные опухоли: миксому сердца, пигментную опухоль кожи, пигментную узловую гиперплазию надпочечников, фиброаденомы молочных желез, опухоли яичек, соматотропиному [3]. X-LAG — это генетический синдром из-за микродупликация Xq26.3, охватывающей ген *GPR101*. Заболевание возникает в возрасте до 5 лет во всех описанных на сегодняшний день случаях, что значительно моложе, чем в других формах гипофизарного гигантизма. Пациенты имеют смешанные ГР и пролактин-секретирующие аденомы и/или гиперплазию смешанных клеток и высокие уровни ГР, ИФР-1 и пролактина. Чаще страдают лица женского пола [7].

У нашего пациента отсутствовали клинико-лабораторные данные, указывающие на множественную эндокринную неоплазию 1-го типа, синдром МакКьюна–Олбрайта, синдром Карни, X-LAG-синдром.

Мутации в гене *AIP* встречаются в 20–25 % случаев соматотропином, причем аденомы характеризуются агрессивным ростом, наибольшим размером и резистентностью к терапии аналогами соматостатина (АС) [12]. Например, в выборке из одиннадцати детей с мутацией в гене *AIP* потребовалось, по меньшей мере, два хирургических вмешательства по поводу соматотропиномы в 36,4 % случаев, и послеоперационное назначение терапии АС оказалось эффективным только у 11 % пациентов [22].

Все связанные с генетическими дефектами соматотропиномы более инвазивны и хуже поддаются терапии АС, чем спорадические соматотропиномы [17].

В нашем случае АГ характеризуется относительно небольшим размером, отсутствием признаков агрессивного роста, чувствительностью к октреотиду (о чем свидетельствуют результаты пробного введения). Вероятнее всего, у нашего

пациента АГ носит спорадический характер, однако окончательная верификация возможна в ходе дальнейшего наблюдения и лечения.

В настоящее время в арсенале эндокринологов имеются три группы лекарственных препаратов: агонисты допамина (бромокриптин, каберголин), ингибитор рецепторов ГР (пегвисомант) и АС (октреотид, ланреотид, пасиреотид). Все эти соединения имеют свои терапевтические ниши и используются в качестве моно- или комбинированной терапии. Из группы агонистов допамина наиболее эффективным считается каберголин, оказывающий селективное влияние на D2-рецепторы аденоматозных клеток. При его назначении в дозе от 1 до 3,5 мг/нед. у 60–70 % больных смешанными аденомами наблюдают заметное снижение уровня ИФР-1, а в 30–50 % случаев — его полную нормализацию. Уменьшение размеров аденомы гипофиза отмечено в 55 % случаев. Кроме того, данный препарат используют в комбинированной фармакотерапии как дополнительное средство в случае частичной резистентности к аналогам соматостатина [14, 16]. На фоне лечения адекватным биохимическим ответом считается достижение целевых критериев лечения акромегалии (ГР менее 2,5 нг/мл, нормализация ИФР-1) или снижение уровней ГР и/или ИФР-1 на 50 % и более; опухолевым ответом будет уменьшение объема соматотропиномы более чем на 20 % [1].

В случае пациента И. на фоне приема бромокриптина по 5 мг в сутки в течении 3 месяцев получена положительная динамика по результатам гормональных показателей (снижение ГР и ИФР-1), однако целевые показатели не достигнуты, хотя по данным МРТ размеры образования уменьшились.

Установлено, что величина снижения уровня ИФР-1 на фоне пробы с октреотидом имеет прямую корреляцию с величиной снижения содержания ИФР-1 на фоне продолжительного (двухлетнего) приема аналогов соматостатина. Это позволяет использовать пробу с октреотидом короткого действия в качестве предиктора эффективности длительной медикаментозной терапии [4].

В зависимости от процента снижения уровня ИФР-1 на фоне пробы с октреотидом (>60, 31–60 и <30 %) предлагают выделять группы пациентов: а) чувствительных, б) частично резистентных и в) резистентных к аналогам соматостатина. Снижение уровня ИФР-1 на фоне пробы более 60 % от исходного показателя указывает на хороший прогноз длительной медикаментозной терапии АС; в случае частичной резистентности к АС допустимым является увеличение стартовой дозы, дополнительное подключение к терапии АС каберголина

или перевод с октреотида на ланреотид, отличающийся более выгодными фармакокинетическими характеристиками; недостоверно снижение уровня ИРФ-1 на фоне пробы (<30 % от исходного), что характерно для опухолей, состоящих из слабогранулированных клеток, и коррелирует с низкой результативностью длительной терапии АС. Поэтому в таком случае следует рассматривать иные препараты, в частности пасиреотид ЛАР [4].

Проведено пробное введение октреотида: ИРФ-1 снизился на 34 %, уровень ГР достиг целевых показателей; побочных эффектов препарата не отмечалось, уровень инсулина и глюкозы крови в пределах нормы. В связи с этим ребенку обожновано начало терапии октреотида в форме депо в сочетании с препаратом-агонистом допамином.

При использовании АС первого поколения большинство (60–70 %) пациентов с акромегалией демонстрируют частичную резистентность биохимического и/или опухолевого ответа. Из имеющихся в РФ возможностей преодоления резистентности к АС можно отнести высокодозовую терапию АС и комбинированную терапию максимальными дозами АС и каберголина, а также удаление до 75 % объема опухоли с последующим возобновлением лечения АС и облучением [1].

Рабочая группа международных экспертов в качестве первичного метода лечения акромегалии настоятельно рекомендует трансфеноидальную аденомэктомию. Медикаментозная терапия предлагается в качестве первой линии лечения аналогами соматостатина или пегвисомантом. При наличии заболевания тяжелой или средней степени тяжести без признаков масс-эффекта, при наличии незначительного повышения уровня ИРФ-1 и наличии умеренных симптомов акромегалии может применяться терапия агонистами дофамина [13].

Следует отметить, что нейрохирургические вмешательства и лучевая терапия в хиазмально-селлярной области сопряжены с развитием в последующем гипопитуитаризма и несахарного диабета [5]. Причем подобный исход во многом зависит от размера образования и способа доступа к опухоли. Так, при больших размерах опухоли и возникновении потребности в переднем межполушарном подходе, после операции у 56,4 % пациентов отмечался несахарный диабет, транзиторный несахарный диабет у 72,4 %. Через месяц после операции неизменные зрительные функции наблюдались в 92,4 % случаев, ухудшенное зрение — в 7,6 % [21]. При пересечении стебля гипофиза у 100 % пациентов развился пангипопитуитаризм, в 93 % случаев возник несахарный диабет [2]. После трансфеноидального нейрохирурги-

ческого вмешательства по поводу аденомы гипофиза несахарный диабет отмечался в 26 % и синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона — в 14 % случаев [18].

Вопрос о предварительном медикаментозном лечении для улучшения хирургического исхода еще не решен, и для уточнения этого момента необходимы дальнейшие методологически обоснованные исследования [15]. Возможное уменьшение размеров аденомы гипофиза под влиянием медикаментозной терапии может позволить использовать нейрохирургам наименее травматичный оперативный подход и уменьшить вероятность послеоперационных осложнений, улучшить прогноз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные о возможности консервативной терапии патологических образований гипоталамо-гипофизарной области увеличиваются по мере накопления информации и появления новых медикаментозных средств. Динамика размеров соматотропиномы у пациента И. на фоне консервативной терапии октреотидом даст ответ на вопрос о необходимости последующего нейрохирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иловайская И.А. Выявление и преодоление резистентности к аналогам соматостатина в реальной клинической практике // Проблемы эндокринологии. – 2017. – Т. 63. – № 5. – С. 338–345. [Ilovayskaya IA. Identification and overcoming of resistance to somatostatin analogues in real clinical practice. *Problems of endocrinology*. 2017;63(5):338-345. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/probl2017635338-345>.
2. Кадашев Б.А., Коновалов А.Н., Астафьева Л.И., и др. Эндокринные расстройства до и после операции при различных поражениях стебля гипофиза супраселлярно растущими опухолями // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2018. – Т. 82. – № 1. – С. 13–21. [Kadashev BA, Konovalov AN, Astafeva LI, et al. Preoperative and postoperative endocrine disorders associated with pituitary stalk injuries caused by suprasellarly growing tumors. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 2018;82(1):13-21. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/neiro201882113-21>.
3. Лисс В.Л., Скородок Ю.Л., Плотникова Е.В., и др. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. – СПб.: МЕДпресс-информ, 2017. [Liss VL, Skorodok YL, Plotnikova EV, et al. *Diagnostika i lechenie endokrinnykh zabolevaniy u detey i podrostkov*. Saint Petersburg: MEDpress-inform; 2017. (In Russ.)]
4. Пронин В.С., Чуброва Н.А., Жеребчикова К.Ю., и др. Проблемы и перспективы медикаментозного

- лечения акромегалии // Доктор.Ру. – 2014. – № 12. – С. 56–61. [Pronin VS, Tchubrova NA, Zherebchikova KYu, et al. Medications for Acromegaly: Challenges and Perspectives. *Doctor.Ru*. 2014;(12):56-61. (In Russ.)]
5. Радулеску Г.Г., Матченкова Н.В., Белогурова М.Б. Эндокринологические осложнения у пациентов, получивших противоопухолевую терапию в детском возрасте // Педиатр. – 2016. – Т. 7. – № 1. – С. 120–128. [Radulesku GG, Matchenkova NV, Belogurova MB. The endocrinologic complications in children after anticancer treatment. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(1):120-128. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/PED71120-128>.
 6. Beckers A, Aaltonen LA, Daly AF, Karhu A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. *Endocr Rev*. 2013;34(2):239-277. <https://doi.org/10.1210/er.2012-1013>.
 7. Beckers A, Rostomyan L, Potorac I, et al. X-LAG: How did they grow so tall? *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017;78(2):131-136. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.04.013>.
 8. Burton T, Le Nestour E, Neary M, Ludlam WH. Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database. *Pituitary*. 2016;19(3):262-267. <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0701-2>
 9. Cecenarro LA, Rodrigo Fanton ET, et al. Pituitary tumors: 10 years of experience. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2015;72(1):32-38.
 10. de Herder WW. The History of Acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):7-17. <https://doi.org/10.1159/000371808>.
 11. Gadelha MR, Kasuki L, Korbonits M. The genetic background of acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):10-21. <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0789-7>.
 12. Joshi K, Daly AF, Beckers A, Zacharin M. Resistant Paediatric Somatotropinomas due to AIP Mutations: Role of Pegvisomant. *Horm Res Paediatr*. 2018;90(3):196-202. <https://doi.org/10.1159/000488856>.
 13. 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. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>.
 14. Kuhn E, Chanson P. Cabergoline in acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):121-128. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0782-6>.
 15. Losa M, Bollerslev J. Pros and cons in endocrine practice: pre-surgical treatment with somatostatin analogues in acromegaly. *Endocrine*. 2016;52(3):451-457. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0853-x>.
 16. Marazuela M, Ramos-Leví A, Sampedro-Núñez M, Bernabeu I. Cabergoline treatment in acromegaly: pros. *Endocrine*. 2014;46(2):215-219. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0206-1>.
 17. Nozieres C, Berlier P, Dupuis C, et al. Sporadic and genetic forms of paediatric somatotropinoma: a retrospective analysis of seven cases and a review of the literature. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:67. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-67>.
 18. Saldarriaga C, Lyssikatos C, Belyavskaya E, et al. Postoperative Diabetes Insipidus and Hyponatremia in Children after Transsphenoidal Surgery for Adrenocorticotropin Hormone and Growth Hormone Secreting Adenomas. *J Pediatr*. 2018;195:169-174 e161. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.11.042>.
 19. Salenave S, Boyce AM, Collins MT, Chanson P. Acromegaly and McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1955-1969. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3826>.
 20. Salpea P, Stratakis CA. Carney complex and McCune Albright syndrome: an overview of clinical manifestations and human molecular genetics. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;386(1-2):85-91. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.08.022>.
 21. Feng SY, Zhou T, Sun ZH, et al. Anterior interhemispheric approach for removing large sellar region tumor. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(24): e10840. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000010840>.
 22. Tichomirowa MA, Barlier A, Daly AF, et al. High prevalence of AIP gene mutations following focused screening in young patients with sporadic pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(4):509-515. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0304>.

◆ Информация об авторах

Людмила Викторовна Тыртова – д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской педиатрии, заведующая эндокринологическим отделением клиники. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: dr-tyrtova@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Ljudmila V. Tyrtova – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor Department of Faculty Pediatrics, Head of the Endocrinology Department of the Clinic. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dr-tyrtova@yandex.ru.

◆ Информация об авторах

Алексей Сергеевич Оленев — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской педиатрии, врач эндокринологического отделения клиники. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: A.S.Olenev@gmail.com.

Наталья Васильевна Паршина — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: dr-parshinanv@yandex.ru.

Кристина Владимировна Скобелева — врач эндокринологического отделения клиники. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: skobeleva_kv@mail.ru.

◆ Information about the authors

Aleksej S. Olenov — MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics, doctor of the Endocrinology Department of the Clinic. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: A.S.Olenev@gmail.com.

Natalja V. Parshina — MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dr-parshinanv@yandex.ru.

Christina V. Skobeleva — Doctor of the Endocrinology Department of the Clinic. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: skobeleva_kv@mail.ru.