

## Вторичный эритроцитоз у пациента с акромегалией

Пигарова Е.А.\*, Добрева Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва  
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

**Резюме.** 53-летний больной акромегалией поступил для проведения нейрохирургического лечения. При обследовании: гормон роста (ГР) 240 мЕд/л во всех точках глюкозотолерантного теста (ОГТТ), ИФР-1 – 415 нг/мл, по МРТ головного мозга – аденома гипофиза 34×32×27 мм с супраселлярным распространением, деформирующая и смещающая хиазму зрительных нервов, проникающая в оба кавернозных синуса, обрастающая сифон левой внутренней сонной артерии. Клинические анализы выявили выраженный эритроцитоз –  $6,1 \times 10^{12}$ , Hb – 200 г/л, HCT – 62%, уробилиноген в моче – 50 мкмоль/л. Для исключения эритремии пациенту проведена трепанобиопсия костного мозга, выявившая нормальный гемопоэз, и, следовательно, вторичный характер эритроцитоза. В предоперационный период у пациента путем флеботомии эвакуировано за 4 сеанса 1100 мл крови, на фоне чего количество эритроцитов снизилось до  $5,1 \times 10^{12}$ , Hb – 160 г/л, HCT – 50%, исчез уробилиноген в моче. Пациенту проведена трансназальная резекция максимально возможного объема аденомы гипофиза. После операции отсутствовала биохимическая ремиссия акромегалии (ГР 92–99 мЕд/л при ОГТТ). Через неделю после операции: эритроциты –  $4,5 \times 10^{12}$ , Hb – 141 г/л, HCT – 44,1%. Пациенту назначен Сандостатин ЛАР 20 мг/28 дней, и через 6 месяцев после операции самочувствие пациента было удовлетворительным, что подтверждалось клинической ремиссией акромегалии и нормализацией ИФР-1, а также всех параметров клинического анализа крови. **Ключевые слова:** акромегалия, эритроцитоз, гормон роста, гемоглобин.

### Secondary erythrocytosis in patient with acromegaly

Pigarova E.A.\*, Dobreva E.A., Dzeranova L.K., Rozhinskaya L.Ya.

**Resume.** A 53-year old man with acromegaly was referred for neurosurgical treatment. At admission: growth hormone (GH) 240 ME/l at all time points of glucose tolerance test, IGF-1 – 415,1 ng/ml, brain MRI showed pituitary adenoma 34×32×27 mm extending suprasellar, deforming and displacing optic chiasm, parasellar to both cavernous sinuses and surrounding left internal carotid artery. Clinical blood tests revealed marked erythrocytosis –  $6,1 \times 10^{12}$ , Hb – 200 g/l, HCT – 62%; urobilinogen 50 mmol/l was found in urine; otherwise the tests were normal. For exclusion of erythraemia the patient underwent trepanobiopsy of bone marrow which showed normal haemopoiesis and suggested a secondary nature of erythrocytosis. In preoperative period 1100 ml of blood were evacuated by phlebotomy in 4 sessions, which resulted in reduction of erythrocyte count to  $5,1 \times 10^{12}$ , Hb 160 g/l, HCT 50% and disappearance of urobilinogen. The patient was then operated by transnasal approach with debulking of most adenomatous tissue but without biochemical remission of acromegaly (GH 92–99 at glucose tolerance test). A week after surgery – erythrocytes  $4,5 \times 10^{12}$ , Hb – 141 g/l, HCT – 44,1%. The patient was prescribed a octreotide depo (Sandostatin LAR) injections 20 mg/mth and at 6 months from operation was feeling well, with clinical remission of acromegaly and normalization of IGF-1 and all blood count parameters. **Keywords:** acromegaly, erythrocytosis, growth hormone, hemoglobin.

\*Автор для переписки/Correspondence author – kpigarova@gmail.com

### Введение

Эритроцитозом называют состояние, при котором наблюдается повышение числа эритроцитов и концентрации гемоглобина крови. В норме у взрослых людей образуется в среднем  $2,3 \times 10^6$  эритроцитов каждую секунду [3]. Гомеостатические механизмы регулируют уровень образования эритроцитов и обеспечивают достаточное, но не избыточное их количество в крови.

Абсолютный эритроцитоз определяется как повышение массы эритроцитов более чем на 125% выше средних показателей для соответствующего пола и возраста. При абсолютном эритроцитозе также повышаются уровни гемоглобина и гематокрита в клиническом анализе крови. Характерно повышение гематокрита (HCT) более 60%, повыше-

ние концентрации гемоглобина (Hb) более 185 г/л для мужчин и более 165 г/л для женщин [3,5].

Выявлено множество причин эритроцитоза, которые можно классифицировать на два основных класса: первичные и вторичные (Таб. 1). Ассоциация акромегалии с вторичным эритроцитозом до настоящего времени в литературе не была описана.

### Клинический случай

**Пациент Л.,** 53 лет, поступил в ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития для оперативного лечения акромегалии – трансназальной трансфеноидальной аденомэктомии.

**Основными жалобами,** предъявляемыми пациентом были: изменения внешности, головные боли среднетяжелой интенсивности, боли в спине, нечи-

Таблица 1

| Причины эритроцитоза. Таблица модифицирована по McMullen M.F. и соавт. [3] |  |
|----------------------------------------------------------------------------|--|
| Первичный эритроцитоз                                                      |  |
| Врожденный                                                                 |  |
| Мутации в гене рецептора к эритропоэтину (EPO)                             |  |
| Приобретенный                                                              |  |
| Истинная полицитемия (включая мутации 12 экзона JAK2 <sup>1)</sup> )       |  |
| Вторичный эритроцитоз                                                      |  |
| Врожденный                                                                 |  |
| Дефекты кислород-чувствительного пути                                      |  |
| Мутации гена VHL <sup>2)</sup> (Чувашский эритроцитоз)                     |  |
| Мутации гена PHD2 <sup>3)</sup>                                            |  |
| Мутации гена HIF-2α <sup>4)</sup>                                          |  |
| Другие врожденные дефекты                                                  |  |
| Гемоглобин с высокой кислород-связывающей способностью                     |  |
| Недостаточность бисфосфоглицерат мутазы                                    |  |
| Приобретенный                                                              |  |
| Эритропоэтин-опосредованный                                                |  |
| Центральная гипоксия                                                       |  |
| Хроническая болезнь легких                                                 |  |
| Сердечно-легочное шунтирование справа налево                               |  |
| Отравление монооксидом углерода (CO)                                       |  |
| Эритроцитоз курильщиков                                                    |  |
| Синдромы гиповентиляции (обструктивное апноэ во сне)                       |  |
| Высотная болезнь                                                           |  |
| Локальная гипоксия                                                         |  |
| Стеноз почечных артерий                                                    |  |
| Терминальная почечная недостаточность                                      |  |
| Гидронефроз                                                                |  |
| Кисты почек (поликистозная болезнь почек)                                  |  |
| Эритроцитоз после трансплантации почек                                     |  |
| Патологическая продукция эритропоэтина опухолями                           |  |
| Гемангиобластома головного мозга                                           |  |
| Менингиома                                                                 |  |
| Аденома/карцинома околощитовидной железы                                   |  |
| Печеночноклеточная карцинома                                               |  |
| Рак почки                                                                  |  |
| Феохромоцитома                                                             |  |
| Лейомиома матки                                                            |  |
| Медикаментозно-индуцированный                                              |  |
| Препараты эритропоэтина                                                    |  |
| Препараты андрогенов                                                       |  |

<sup>1)</sup> JAK2 – Janus-киназа

<sup>2)</sup> VHL – опухоли супрессорный белок вон Хиппель Ландау

<sup>3)</sup> PHD2 – 2 изоформа фермента пролилгидроксилазы

<sup>4)</sup> HIF-2α – гипоксия-индуцибельный фактор

стота кожи лица и тела, а также храп во сне с остановками дыхания (со слов членов семьи).

**Из анамнеза болезни.** Проявления акромегалии (укрупнение черт лица, утолщение пальцев рук, увеличение кистей рук, размера обуви с 43 до 46) начал отмечать около 10 лет назад. К врачу не обращался, объяснял изменения своей внешности процессом старения. Шесть месяцев назад проходил медицинскую комиссию для продления водительского удостоверения, где терапевтом был заподозрен диагноз акромегалии, в связи с чем пациент был направлен для проведения МРТ исследования головного мозга, которое выявило аденому гипофиза.

Таблица 2

| Данные гормонального обследования пациента Л. до и после нейрохирургического лечения |             |                     |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------|---------------------|
| Показатель                                                                           | До операции | После операции      | Нормальные значения |
| СТГ при ОГТТ:                                                                        |             |                     |                     |
| СТГ 0 мин                                                                            | 240         | 92                  | 0–11 Ед/л           |
| СТГ 30 мин                                                                           | 240         | 95                  | <2,7 Ед/л           |
| СТГ 60 мин                                                                           | 240         | 99                  | <2,7 Ед/л           |
| СТГ 90 мин                                                                           | 240         | 93                  | <2,7 Ед/л           |
| СТГ 120 мин                                                                          | 240         | 95                  | <2,7 Ед/л           |
| ИФР-1                                                                                | 415,1       | 245,0 (через 6 мес) | 88–250 нг/мл        |
| Кортизол (утро)                                                                      | 476         | 12,2                | 123–626 нмоль/л     |
| Пролактин                                                                            | 332,2       | -                   | 60–510 мЕд/л        |
| ЛГ                                                                                   | 1,4         | -                   | 2,5–11 Ед/л         |
| Тестостерон                                                                          | 4,8         | -                   | 11–33,5 нмоль/л     |

**В анамнезе жизни:** язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, в настоящее время без обострения; ушивание паховой грыжи 4 года назад; наследственность и аллергоанамнез не отягощены.

**Объективно:** Рост – 174 см, вес 110 кг, ИМТ – 36,3 кг/м<sup>2</sup>. Состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски, примечательны наличием псориазических бляшек в типичных местах, множественных папулезных высыпаний на лице, груди и спине. В области кожи головы и задней поверхности шеи отмечаются множественные шарпееподобные складки кожи. Черты лица укрупнены (нос, уши, губы), отмечаются умеренно-выраженный прогнатизм и диастема. Кисти рук увеличены в размерах, пальцы утолщены. Стопы увеличены в продольном и поперечном размерах. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена преимущественно по абдоминальному типу. Отеков и пастозности не отмечено. АД 120/70 мм рт.ст. Пульс 64 в минуту. Аускультация легких и сердца, пальпация внутренних органов – без патологии.

**При обследовании** подтверждено наличие активной фазы акромегалии с высокими значениями гормона роста и умеренно повышенным уровнем ИФР-1 (Таб. 2), гипогонадотропный гипогонадизм.

МРТ головного мозга выявило аденому гипофиза размерами 34х32х27 мм с инфра-, пара-, анте-, супраселлярным распространением, деформирующую и смещающую хиазму зрительных нервов, проникающую в оба кавернозных синуса, обрастающую сифон левой внутренней сонной артерии, без динамики размеров с момента предыдущего МРТ-исследования (6 месяцев).

При офтальмологическом обследовании отмечено сужение границ полей зрения на 10 градусов с височной стороны, снизу на 15–20 градусов, ангиопатия сетчатки.

Общеклинические анализы выявили выраженный эритроцитоз – 6,1\*10<sup>12</sup> кл/л, Hb – 200 г/л, HCT – 62%; наличие высокой концентрации уробилиногена в моче 50 мкмоль/л. Биохимический анализ крови патологических отклонений не выявил.

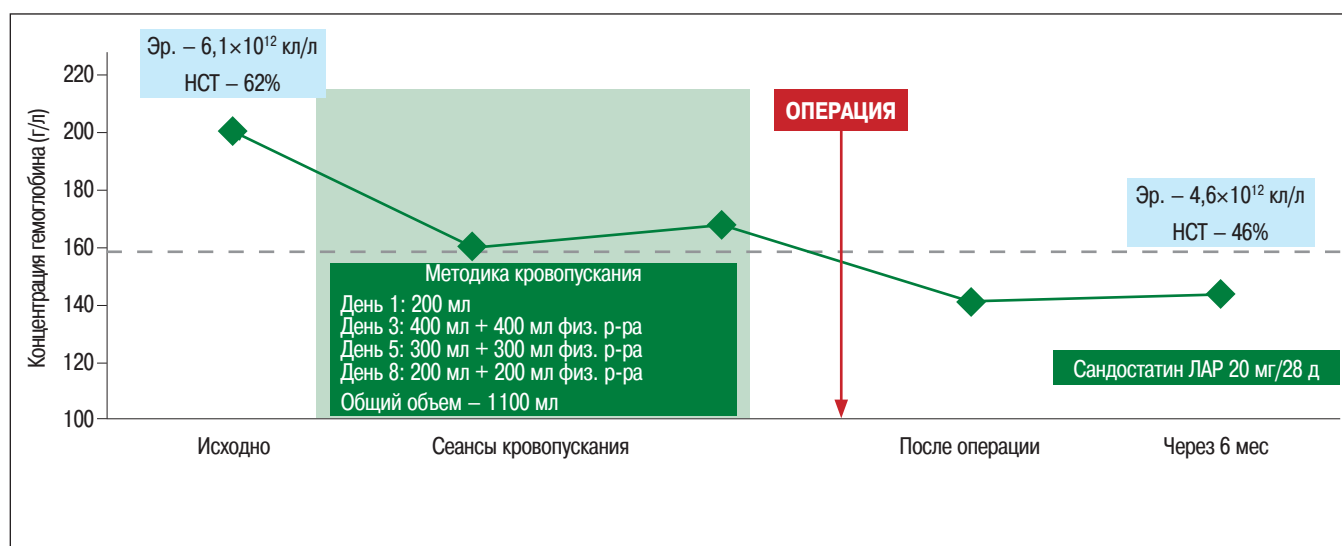


Рис. 1. Динамика параметров крови пациента Л. при лечении.

Для исключения эритремии пациенту проведена трепанобиопсия костного мозга грудины с последующим микроскопическим исследованием: костная ткань не изменена. Костно-мозговые полости широкие. В них имеется небольшое преобладание жировой ткани над кроветворной. Последняя представлена тремя ростками нормального гемопоэза на всех стадиях созревания в умеренном количестве. Встречаются единичные лимфоциты и плазмоциты; заключение — изменения в трепанате носят вторичных характер, данных за эритремию нет.

**Ход лечения.** С целью подготовки к оперативному вмешательству для нормализации уровня гемоглобина и гематокрита крови больному проведено 4 сеанса кровопускания с возмещением объема циркулирующей крови физиологическим раствором по схеме, приведенной на рисунке 1. Общий объем эвакуированной цельной крови составил 1100 мл. После кровопускания самочувствие пациента значительно улучшилось за счет уменьшения выраженности и частоты возникновения головных болей. Клиническое улучшение сопровождалось снижением показателей клинического анализа крови (эритроциты —  $5,1 \times 10^{12}$  кл/л, Нб — 160 г/л, НСТ — 50%) и мочи (исчезновение уробилиногена).

После улучшения показателей крови пациенту проведено нейрохирургическое вмешательство (трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия). Полное удаление опухоли было невозможным ввиду ее распространения в труднодоступные участки окологипофизарной области (кавернозные синусы, полное обрастание сифона левой сонной артерии), поэтому проведена максимально возможная резекция опухолевой ткани. Кровопотеря во время операции составила 200 мл.

После операции отсутствовала биохимическая ремиссия акромегалии (ГР 92–99 мЕд/л при ОГТТ), возникла умеренная клиника вторичной надпочечниковой недостаточности, подтвержденная

гормональным анализом крови (Таб. 2), назначена терапия препаратами глюкокортикостероидов.

Через неделю после операции: эритроциты —  $4,5 \times 10^{12}$  кл/л, Нб — 141 г/л, НСТ — 44,1%. Пациенту для контроля акромегалии назначены в/м инъекции октреотида длительного действия 20 мг/28 дней и через 6, 18 и 30 месяцев после операции. На фоне терапии самочувствие пациента было удовлетворительным, что подтверждалось клинической ремиссией акромегалией (отсутствием отечности тканей, головных болей, эпизодов апноэ во сне) и нормализацией ИФР-1, а также всех параметров клинического анализа крови.

### Обсуждение

Увеличение количества эритроцитов в крови сопровождается повышением гематокрита и вязкости крови и может приводить к неблагоприятным клиническим осложнениям. Например, в исследовании группы больных из Чувашии с аутосомно-рецессивным эритроцитозом вследствие гомозиготной мутации C598T в гене VHL [1, 2, 6] ретроспективно было выявлено повышение смертности от цереброваскулярных и висцеральных тромбозов. У пациентов также была повышена частота тромбозов, снижение систолического и диастолического давления, высокая распространенность варикозного расширения вен. В целом данные литературы очень скудно описывают последствия врожденного или приобретенного видов эритроцитоза других этиологий (Таб. 1), которые в основном представлены только в виде описания клинических случаев.

Снижение НСТ путем кровопускания снижает вязкость крови, что может объяснять его положительный эффект. На примере Чувашской когорты, у тех пациентов, которые проходили более 2 сеансов кровопускания в год, риск тромбоза снижался в 5,6 раз [2].

В исследовании Pearson T.C. и соавт. [4] было показано, что частота эпизодов окклюзии сосудов

при обследовании пациентов с истинной полицитемией повышается при уровне НСТ более 45% у мужчин и у женщин. При этом данный уровень достаточно трудно достижим и может не сопровождаться улучшением клинических симптомов у пациентов. Более практичным считается снижение уровня гематокрита до менее 50% [3].

Примечательно, что применение аспирина в низких дозах, часто используемое для профилактики тромботических осложнений, не показало себя эффективным в исследовании пациентов из Чувашии. Наоборот, наблюдалось повышение частоты тромбозов в 2,4 раза, хотя и статистически не значимое [2].

Одной из вероятных причин эритроцитоза у пациента Л. является патологическая секреция тканью опухоли гипофиза (соматотропиномой) эритропоэтина, что можно было бы подтвердить иммуногистохимическим исследованием удаленной опухоли на эритропоэтин, которое не было проведено ввиду отсутствия специфического реактива. Второй — центральная гипоксия вследствие апноэ во сне, являющегося одним из симптомов акромегалии, развитие которого обусловлено перекрытием дыхательных путей увеличенными в размерах (в т.ч. за счет отека) надгортанником и корнем языка.

С целью предупреждения возможных неблагоприятных последствий повышенной вязкости крови, связанной с эритроцитозом, нашему пациенту проведено 4 сеанса кровопускания, положительный эффект от которых был сразу отмечен пациентом уже после второго сеанса с эвакуацией в общей сложности 600 мл цельной крови по уменьшению выраженности и частоты возникновения головной боли. После завершения сеансов эвакуации крови у пациента отмечено практически полное исчезновение головной боли.

Дальнейшее улучшение показателей общего анализа крови после операции нельзя объяснить лечебным эффектом дополнительной потери крови при оперативном вмешательстве. Скорее всего, совокупность лечебных мероприятий привело к полной

и длительной нормализации показателей клинического анализа крови, а именно:

- уменьшение объема опухолевой ткани и, в случае опухолевой секреции эритропоэтина, также снижение его продукции;
- медикаментозный контроль секреции гормонов опухолевой тканью октреотидом длительного действия;
- коррекция центральной гипоксии за счет уменьшения отека мягких тканей на фоне ремиссии акромегалии и улучшения вентиляции дыхательных путей во время сна (исчезновение апноэ во сне).

Одним из важных клинических вопросов в ведении пациента Л. была также коррекция гипогонадотропного гипогонадизма, вызванного сдавлением и разрушением гонадотропных клеток опухолью. Последствия гипогонадизма касаются не только половой сферы, но также и костно-мышечной и др. систем организма, в связи с чем рекомендуется назначение препаратов тестостерона таким больным. Однако одним из побочных эффектов лечения тестостероном является повышение массы эритроцитов — вторичный эритроцитоз, который проявляется у ряда пациентов, возникновение которого требует снижения дозы препарата или его полной отмены.

В непосредственном послеоперационном периоде терапия тестостероном нашему пациенту не назначалась, поскольку имелась вероятность рецидива эритроцитоза. Ежемесячные инъекции 250 мг Омнадрена были начаты только через 30 месяцев после оперативного лечения, и за период 3-месячного наблюдения терапия тестостероном не сказалась на повышении уровня показателей клинического анализа крови.

### Заключение

Нами представлено первое описание вторичного эритроцитоза у пациента с акромегалией, а также его успешное лечение кровопусканием, аденомэктомией и дальнейшим биохимическим контролем акромегалии октреотидом длительного действия.

### Литература

1. Ang S.O., Chen H., Gordeuk V.R. et al. Endemic polycythaemia in Russia: mutation in the VHL gene // *Blood Cells Molecular Dis.* — 2002. — № 28. — P. 57–62.
2. Gordeuk V.R., Sergueeva A.I., Miasnikova G.Y. et al. Congenital disorder of oxygen sensing: association of the homozygous Chuvash polycythemia VHL mutation with thrombosis and vascular abnormalities but not tumors // *Blood.* — 2004. — № 103. — P. 3924–3929.
3. McMullin M.F., Bareford D., Campbell P. et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis // *Br J Haematol.* — 2005. — № 130. — P. 174–195.
4. Pearson T.C., Wetherley-Main G., Vascular occlusive episodes and venous haematocrite in primary proliferative polycythaemia // *Lancet.* — 1978. — № 2. — P. 1219–1222.
5. Persy M.J., Genetically heterogenous origins of idiopathic erythrocytosis // *Haematology.* — 2007. — № 12. — P. 131–139.
6. Sergueeva A.I., Miasnikova G.Y., Okhoti D.J. et al. Elevated homocystein, glutathione and cysteinylglycine concentrations in patients homozygous for the Chuvash polycythaemia VHL mutation // *Haematologica.* — 2008. — № 93. — P. 279–282.

---

|                |                                                                                                                                                                                     |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пигарова Е.А.  | ст.н.с., к.м.н., отделение нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва<br>E-mail: kpigarova@gmail.com             |
| Добрева Е.А.   | врач, отделение нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва<br>E-mail: dobrevae@mail.ru                           |
| Дзеранова Л.К. | гл.н.с., д.м.н., отделение нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва<br>E-mail: metabol@endocrincentr.ru        |
| Рожинская Л.Я. | зав отд., д.м.н., проф, отделение нейроэндокринологии и остеопатий,<br>ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва<br>E-mail: rozh@endocrincentr.ru |

---