

УДК 618.2:616.453-006.55
DOI: 10.17816/JOWD663116-123

ГИПЕРКОРТИЦИЗМ И БЕРЕМЕННОСТЬ

© М.А. Репина

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 3. – С. 116–123. doi: 10.17816/JOWD663116-123

Поступила в редакцию: 07.03.2017

Принята к печати: 28.04.2017

■ Представлен ретроспективный анализ состояния надпочечников согласно 221 аутопсиям материнских смертей за 1996–2015 гг. Патология коры надпочечников диагностирована в 11 случаях ($5,0 \pm 2,54$ %). Только микроаденомы или микроаденомы в сочетании с аденоматозной гиперплазией обнаружены в восьми случаях, простая гиперплазия коры надпочечников — в трех случаях. В одном случае билатеральная диффузная нодулярная гиперплазия коры надпочечников сочеталась с очаговой гиперплазией базофильных аденоцитов гипофиза. В статье представлен анализ фоновой патологии и особенностей течения последней беременности у женщин с разными морфологическими проявлениями гиперплазии коры надпочечников. Сделано заключение, что микроаденомы коры надпочечников редко остаются бессимптомными инциденталомами, а чаще проявляются симптомами субклинического или клинического гиперкортицизма. Беременность на их фоне представляет высокий риск для матери и плода.

■ **Ключевые слова:** аденомы коры надпочечников; гиперкортицизм; материнская смертность.

HYPERCORTISOLISM AND PREGNANCY

© М.А. Repina

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2017;66(3):116-123. doi: 10.17816/JOWD663116-123

Received: 07.03.2017

Accepted: 28.04.2017

■ In this study we retrospectively analyzed data from 221 autopsy protocols of maternal mortality 1996-2015 years. Pathology of adrenal cortex detected in 11 dead. Microadenoma with or without adenomatous hyperplasia of adrenal cortex detected in 8 dead, simple hyperplasia detected in 3 dead. In one case detected bilateral diffuse nodular hyperplasia adrenal cortex in combination with focal adenomatous hyperplasia basophil adenocytes pituitary. In this article presented the background pathology analysis, course and outcomes of the last pregnancy. The conclusion was that the microadenomas of adrenal cortex rarely remain asymptomatic incidentalomas, but more often occur the subclinical or clinical hypercortisolism. The pregnancy on their background carries a high risk of developing of serious complications.

■ **Keywords:** adenomas adrenal cortex; hypercortisolism; maternal mortality.

Введение

В течение последних десятилетий можно наблюдать определенные изменения в популяционном составе и соматическом состоянии рожавших женщин: увеличивается возрастной порог для родов и растет число беременных старших возрастных групп, увеличивается соматическая отягощенность, частота сопутствующего метаболического синдрома, частота развития гестационного диабета и другой патологии. Указанная патология может сочетаться и даже быть следствием избыточной продукции кортизола. Под маской других заболеваний состояние гиперкортицизма может оставаться недиагностированным как до, так и во время беременности.

Первое описание случая гиперкортицизма, связанного с аденомой гипофиза у молодой женщины, представил в 1912 г. американский невролог Harvey Cushing. Состояние, причины которого были в то время абсолютно неясны, он назвал polyglandular disorder. В 1924 г. врач-невролог Н.М. Иценко также описал два аналогичных случая гиперкортицизма. В дальнейшем случай, описанный Кушингом и связанный с развитием аденомы гипофиза, стали называть болезнью Кушинга (Иценко – Кушинга), а другие состояния избытка кортизола, не связанные с патологией гипофиза, — синдромом Кушинга (Иценко – Кушинга).

В настоящее время наблюдается тенденция замены номенклатуры «синдром Кушинга» терминами «гиперкортицизм», «гиперкортизолемиа».

Полагают, что диагноз гиперкортицизма требует большого клинического внимания и особенно сложен при беременности в связи с изменениями в этот период гипоталамо-гипофизарно-адреналовой регуляции.

Данные об особенностях течения беременности на фоне состояния гиперкортицизма немногочисленны и чаще содержат описания лишь отдельных случаев [1–4].

Учитывая малочисленность сведений о течении беременности на фоне гиперкортицизма, связанного с повреждением аденогипофиза и коры надпочечников (КН), выполнен анализ частоты указанной патологии по данным аутопсий всех случаев материнской смертности в Санкт-Петербурге за 20 лет (1996–2015).

Материал исследования

За период 1996–2015 гг. в Санкт-Петербурге произошло 235 случаев материнских смертей (МС). В 14 из них вскрытие не производили. Таким образом, в анализ были включены материалы по 221 случаю МС.

Патология коры надпочечников выявлена у 11 погибших ($5,0 \pm 2,54$ %). В трех случаях диагностирована простая гиперплазия КН, в восьми — аденоматозная гиперплазия КН в сочетании с микроаденомами или только микроаденомы, чаще располагавшиеся билатерально.

В одном случае выявлена очаговая аденоматозная гиперплазия базофильных аденоцитов гипофиза в сочетании с двусторонней диффузно-узелковой гиперплазией пучковой и сетчатой зон надпочечников. Других случаев патологии аденогипофиза не обнаружено.

Попутно следует отметить значительно меньшую встречаемость опухолей мозгового вещества надпочечников: феохромоцитомы (в одном случае онкоцитарного строения) имела только у двух погибших. Причины смерти этих двух пациенток: неуправляемая гипертензия и остановка сердца при введении в наркоз для кюретажа при неполном аборте.

Обсуждение результатов

Выделяют четыре причины состояния гиперкортицизма, или синдрома Кушинга (СК): экзогенное поступление кортикостероидов, то есть прием препаратов по разным клиническим

показаниям; эктопическая продукция адренокортикотропного гормона (АКТГ) опухолевыми клетками (бронхи, легкие, поджелудочная железа и др.); продукция кортизола клетками аденом надпочечников; АКТГ-секретирующая аденома гипофиза или болезнь Кушинга.

Поскольку продукцию кортикостероидов в коре надпочечников обеспечивает гипофизарная секреция АКТГ, состояния гиперкортицизма разделяют на АКТГ-зависимые (связаны с его избыточной продукцией) и АКТГ-независимые.

АКТГ-зависимые состояния развиваются при АКТГ-секретирующей аденоме гипофиза (болезнь Кушинга), реже — при эктопической продукции новообразованиями разной локализации. У беременных женщин дополнительную продукцию АКТГ обеспечивает плацента.

АКТГ-независимые состояния являются результатом гиперпластических процессов в коре надпочечников: аденомы, аденоматозные карциномы. Синдром Кушинга (СК), как следствие приема препаратов, агонистов кортизола, также является АКТГ-независимым состоянием.

У женщин репродуктивного возраста в 3–8 раз чаще, чем у мужчин, диагностируют синдром Кушинга вследствие аденом надпочечников, а также болезнь Кушинга [5].

Не исключено, что гендерные различия в частоте гиперкортицизма, связанного с патологией КН, частично объясняются лучшим обследованием женщин, вынужденных раньше обращаться за помощью в связи с нарушением менструального цикла, проявлениями андрогенизации и бесплодием. Причины указанных симптомов: избыточная продукция кортизола, подавляющая функцию гонадотропного релизинг-гормона (ГнРГ) и тем самым снижающая биосинтез эстрогенов, и продукция андрогенов при микро- и макронодулярной гиперплазии КН. По этим причинам нарушения менструального цикла встречаются у 75–80 % женщин с гиперкортизолемией и проявляются преимущественно олигоменореей [4, 6].

Нам представляется, что причина высокой частоты аденом КН у женщин может также заключаться в их репродуктивной функции: вынашивание беременностей, особенно повторных, сопровождается дополнительной стимуляцией КН адренокортикотропным гормоном из плацентарного, то есть эктопического, источника. Эта дополнительная периодическая стимуляция КН может стать еще одним индуктором развития аденом.

Это соображение иллюстрируют данные о гендерных различиях источников гиперкортизолемии у 80 пациентов [7]. Разница в частоте аденомы гипофиза была небольшой (21 женщина и 16 мужчин). В случаях эктопической продукции АКТГ опухолями преобладали мужчины (семь против трех женщин). В то же время частота аденом КН была намного выше у женщин: 25 случаев против восьми у мужчин.

Беременность также является состоянием гиперкортицизма. С нашей точки зрения, причина этому — развитие плаценты, с гормональной функцией которой не может сравниться ни один эндокринный орган. Подобно гипоталамусу, она продуцирует ГнРГ, кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), рилизинг-гормон гормона роста (РГГР) и соматостатин. Подобно гипофизу, она продуцирует АКТГ, пролактин и гормон роста. Примером влияния плацентарного, то есть по сути эктопического АКТГ, является хлоазма беременных, которая выражается в появлении пигментных пятен на лице и других участках тела. Это влияние АКТГ можно объяснить способностью его связывания с рецепторами меланоцитстимулирующих гормонов клеток кожи. Подобно яичникам, в плаценте и с участием плаценты осуществляется большой объем биосинтеза прогестерона и эстрогенов. Кроме того, плацента продуцирует хорионический гонадотропин (ХГЧ), хорионический соматомаммотропин (плацентарный лактоген) и урокортин, на 45 % являющийся гомологом КРГ.

За счет дополнительной стимуляции коры надпочечников гипофизарным АКТГ и плацентарными гормонами (КРГ, АКТГ) продукция кортизола при беременности значимо возрастает. О влиянии плаценты на процесс развития физиологического гиперкортицизма свидетельствует тот факт, что усиление надпочечниковой продукции стероидов наблюдается после 20 недель. Отмечено, что с 12 до 26 недель концентрация кортизола повышается двукратно и сохраняется без изменений до срока родов [2]. Также повышается и продукция альдостерона, конкурирующего с прогестероном в отношении влияния на сосудистую систему и водно-солевой баланс.

Следует отметить целесообразность физиологического гиперкортицизма беременности: являясь иммуносупрессором, кортизол участвует в подавлении реакций отторжения плод-

ного яйца. Также показано участие кортизола в созревании легких плода и индукции родового акта.

В то же время беременность на фоне синдрома Кушинга ведет к усилению его клинических проявлений, что отражается в дополнительных очень высоких рисках, реализующихся в ряде осложнений и неблагоприятных исходов для матери и плода.

Наиболее часто состояния гиперкортизолемии у беременных связаны с аденомами КН.

Достаточно часто встречаются АКТГ-продуцирующие аденомы гипофиза, или болезнь Кушинга.

Совсем редко выявляют опухолевой эктопический АКТГ-синдром [3, 8].

Выше отмечено, что, согласно собственным данным, патология КН выявлена в 11 из 221 аутопсии ($5,0 \pm 2,54$ %). Признаки АКТГ-секретирующей опухоли аденогипофиза имелись лишь в одном случае ($0,45 \pm 0,45$ %): очаговая аденоматозная гиперплазия базофильных аденоцитов гипофиза при этом сочеталась с двусторонней аденоматозной гиперплазией КН.

Понятно, что указанная частота гиперкортицизма не может распространяться на огромную популяцию беременных женщин и скорее отражает риски беременности, протекающей на фоне синдрома Кушинга. Тем не менее настоящий анализ, с нашей точки зрения, свидетельствует о высоком риске состояния гиперкортицизма для репродуктивной функции женщины.

К сожалению, значению состояний гиперкортицизма для беременности фактически не уделено никакого внимания врачей-акушеров. Правдивость этого факта очевидна при сравнении частоты патологии КН с частотой клинико-морфологических повреждений щитовидной железы. Последние обнаружены в 21 из 221 случая аутопсий, или в $9,5 \pm 2,0$ % (как видно, менее чем двукратная разница). Между тем к патологии щитовидной железы справедливо привлечено пристальное внимание врачей акушерского профиля. Доказательством является и данный анализ: необходимое лечение получали три из 16 наблюдавшихся по поводу беременности женщин. Остальным 13, кроме препаратов иода, лечение не требовалось (диффузный коллоидный зоб, эутиреоидное состояние).

В то же время диагноз гиперкортицизма прижизненно не был выставлен ни в одном случае.

Возраст погибших, у которых была выявлена патология КН, колебался в пределах 31–42 лет ($35,2 \pm 1,6$ года).

В шести из восьми случаев аденоматозной гиперплазии и микроаденом КН отмечены воспалительные заболевания в анамнезе: абсцессы, фурункулез, пневмония, хронический тонзиллит и тонзиллэктомия и др. Другая частая патология в анамнезе — аллергические состояния. Поливалентная аллергия, атопический дерматит, бронхиальная астма, осложненная хроническим гнойным бронхитом, бронхиолитом, имелись у пяти погибших.

Гипертоническая болезнь по клиническим и патологоанатомическим данным подтверждена в девяти случаях, включая всех женщин с аденоматозной гиперплазией и микроаденомами КН: толщина левого желудочка — 1,3–1,9 см, масса сердца — 360–475 г. Помимо гипертрофии миокарда, дилатации полостей левого сердца, патология сердца включала очаги ишемии миокарда, диффузный кардиосклероз и кардиомиопатию (непосредственная причина смерти беременной в одном случае).

В шести случаях выявлен атеросклероз от стадии липидных бляшек до атероматоза, распространявшийся на аорту, венечные артерии сердца, артерии головного мозга, почек.

Последствия атеросклероза оказались особенно значимыми в почках и мозговой ткани. Выраженный артериоартериолонефросклероз, крупноочаговый нефросклероз выявлены у трех погибших, цереброваскулярная болезнь с исходом в обширный геморрагический инсульт, ишемический инфаркт коры височной доли и диффузные повреждения головного мозга также обнаружены у трех умерших женщин.

Три женщины в женскую консультацию в связи с беременностью не обращались, медицинская помощь им была оказана только при госпитализации в критическом состоянии.

У восьми остальных гинекологический анамнез представлен недостаточно полно. Известно, что у четырех женщин имелась опсоаменорея, чаще проявлявшаяся после начального периода относительно регулярного менструального цикла. На основе критериев Роттердама (2003) в трех случаях диагностирован синдром поликистозных яичников. Также в трех случаях анамнез был отягощен хламидиозом, трихомониазом, кондилломатозом вульвы. При первом обращении в связи с беременностью в одном случае диагностирован *Sa in situ* шейки матки.

Возможно, в связи ограничением патологии надпочечников хотя и множественными, но только микроаденомами, большинство пациенток (восемь из 11) было повторнородящими. Интервал между первыми родами и последней беременностью составлял 6–22 года. В семи случаях прошлые роды были отягощены слабостью родовой деятельности, преэклампсией, кровотечением, гнойно-воспалительными осложнениями послеродового периода. У пяти женщин роды в анамнезе были закончены кесаревым сечением. Преимущественным показанием к нему являлась слабость родовой деятельности.

Течение настоящей (последней) беременности оказалось осложненным у всех женщин.

В разные сроки беременности женщины предъявляли жалобы на усталость, слабость, тревогу, снижение работоспособности, легкое возникновение «простудных» заболеваний.

Нормостения (ИМТ 21,1–24,6 кг/м²) при первом обращении имелась только у двух пациенток. У остальных диагностированы ожирение II–IV степеней (7 пациенток) или избыточный вес (ИМТ 25,8–29,3 кг/м²).

В трех случаях беременность закончилась самопроизвольным абортom 15/16–18/19 недели, в трех — преждевременными родами 24/25–30/31 недели, в остальных срочными родами.

Преэклампсия с артериальной гипертензией (150/90–280/160 мм рт. ст.) развилась у семи, осложнилась HELLP-синдромом в двух случаях, приступами эклампсии — в двух случаях, отслойкой плаценты — в двух случаях, геморрагическим инсультом — в одном случае (табл. 1).

Указанные осложнения беременности, а также упорная слабость родовой деятельности и рубец на матке явились причиной высокой частоты операции кесарева сечения (шесть случаев).

Оба случая HELLP-синдрома и случай отслойки плаценты при шеечно-перешеечной плацентации потребовали гистерэктоми в связи с кровотечением. Гистерэктомия также была произведена в двух случаях послеабортного сепсиса. В целом гнойно-воспалительные осложнения (обострение хронического пиелонефрита, хориоамнионит, сепсис) осложнили беременность, роды и/или послеродовой период у пяти женщин.

Из восьми родившихся детей (1000,0/38–4300/55) антенатально погибли трое, неонатально — двое. Трое новорожденных родились живыми с оценкой по шкале Апгар от 7/7 до 8/9 баллов.

Таблица 1

Осложнения беременности и родов у 11 женщин с простой, аденоматозной гиперплазией и микроаденомами коры надпочечников

Table 1

Complications of pregnancy and childbirth in 11 women with simple adenomatous hyperplasia and microadenoma of the adrenal cortex

Осложнения беременности и родов	Число	Непосредственная причина смерти	Число
Преэклампсия	7		
Эклампсия	2	Острое повреждение почек	2
HELLP-синдром	2	HELLP-синдром	1
Преждевременная отслойка плаценты	2		
Гестационный диабет	3		
Воспалительные процессы	5	Сепсис, септический шок	1
Геморрагический инсульт	1	Геморрагический инсульт	1
Ишемический инсульт	2		
Тромбоэмболия легочной артерии	1	Тромбоэмболия легочной артерии	1
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	5	Острая сердечно-сосудистая недостаточность	5

Острая сердечно-сосудистая недостаточность (ОССН) оказалась наиболее частой причиной смерти пациенток с гиперкортицизмом. Одна беременная погибла дома (кардиомиопатия), трое — в конце операции кесарева сечения, еще у одной состояние клинической смерти также развилось во время оперативного родоразрешения. После реанимационных мероприятий и при курации врачами кардиологического профиля пациентка прожила еще 32 часа, смерть наступила при повторной остановке сердца.

Одна пациентка с артериальной гипертензией 3А стадии и самопроизвольным абортотом была доставлена в стационар с обширным геморрагическим инсультом в область варолиева моста, продолговатого мозга, мозжечка.

В нескольких случаях патоморфологические находки, характерные для эклампсии и HELLP-синдрома (ишемический инсульт, другие повреждения мозга, некрозы и кровоизлияния в паренхиму печени) сочетались с крупноочаговым артериолонефросклерозом, нефрокальцинозом и признаками острого повреждения почек (некроз эпителия канальцев и клубочков и др.).

Полученные данные о характере и частоте осложнений беременности у пациенток с гиперкортицизмом вполне совпадают с таковыми, представленными JR Lindsay et al. [9].

Авторы опубликовали результаты исходов беременности у 136 женщин с синдромом или болезнью Кушинга. Отмечены следующие осложнения у этих пациенток: артериальная гипертензия (68 %), гестационный диабет (25 %),

преэклампсия (14 %), психические нарушения (4 %), сердечная недостаточность (3 %), раневая инфекция (2 %). Зарегистрированы два случая материнских смертей, 6 % мертворождений, 5 % случаев спонтанного аборта. Недоношенными родились 43 % новорожденных [9].

Учитывая значительное увеличение рисков неблагоприятного течения беременности и родов, осложненных СК, для матери и плода, очевидна необходимость более внимательного отношения к этой патологии и важность ее диагноза у беременных женщин.

Несмотря на достаточную сложность диагноза СК, он вполне возможен во время беременности.

К факторам, позволяющим заподозрить такой диагноз, относят:

- избыточный вес (имелся у 9 из 11 беременных), а также его быстрое увеличение (в одном случае 40 кг за 1,0–15 года);
- хронические и возвратные гнойно-воспалительные заболевания в анамнезе: имелись у шести из восьми опрошенных женщин;
- нарушения менструального цикла по типу опсоменореи: выше отмечены именно такие нарушения в обсуждаемой группе женщин. В одном случае период бесплодия продолжался более 20 лет, вторая беременность наступила лишь в 42 года;
- отягощенный акушерский анамнез: преэклампсия, ГСД, слабость родовой деятельности, оперативное родоразрешение, гнойно-воспалительные осложнения после родов. Разные сочетания этих осложнений

отмечены в процессе прошлых беременностей и родов фактически у всех пациенток. Во всех случаях предполагали иные, нежели СК, причины отягощенного акушерского анамнеза;

- гипертоническая болезнь: артериальная гипертензия отмечена у всех, обратившихся в женскую консультацию, уже в первом триместре беременности;
- гипергликемия натощак более 5,1 ммоль/л и ГСД: эта патология выявлена у трех из восьми наблюдавшихся при беременности пациенток, причем в одном случае контроль гипергликемии оставался мало эффективным;
- психологические нарушения и жалобы: в разных сочетаниях отмечены у половины пациенток с особенной выраженностью в процессе родов через естественные родовые пути.

Есть многие другие клинические признаки гиперкортицизма, которые могут «теряться» во время беременности.

Сходство симптомов СК с симптомами, характерными для физиологической и патологической беременности, осложняет диагноз. Даже вне беременности клинические симптомы СК нередко теряются, и заболевание проходит под диагнозами метаболического синдрома, гипертонической болезни, ожирения и других состояний. Ситуацию ухудшает и тот факт, что методы специального обследования при подозрении на СК при беременности или малоинформативны, или невозможны.

Физиологический гиперкортицизм в совокупности с повышением концентрации кортизол-связывающего глобулина в ответ на гиперэстрогению беременности исключает целесообразность утреннего определения кортизола плазмы. Недостаточно информативным будет и малый супрессионный тест с дексаметазоном. У беременных женщин допустимо выполнение МРТ. Но для выявления аденом гипофиза или надпочечников необходимо контрастное усиление, что противопоказано при беременности.

Полагают, что диагнозу СК при беременности могут помочь ночное (между 23–24 часами) определение кортизола в слюне или свободного кортизола в суточной моче [17]. Так, определение экскреции свободного кортизола позволило на фоне беременности 2-го триместра впервые диагностировать СК, что обеспечило правильную лечебную тактику и благоприятный исход для матери и плода [4].

Тактика ведения беременных женщин с СК предполагает решение двух ключевых вопросов: 1) когда и как родоразрешать таких пациенток; 2) как лечить гиперкортизолемию во время беременности?

Вопрос, когда и как родоразрешать, фактически всеми специалистами решается однозначно: не позже 36/37 недель беременности, по показаниям — раньше этого срока (ухудшение течения основного заболевания, нарастающая тяжесть осложнений беременности).

Пациентки с гиперкортизолемией плохо переносят стрессовые ситуации, болевой синдром, психологические нагрузки, то есть тот эмоционально-тревожный фон и то физическое напряжение, которое связано с родовым актом. Кроме того, свойственная гиперкортицизму несостоятельность мышечной ткани способствует высокому риску развития слабости родовой деятельности, тем более осложненной нарастающим безводным промежутком (высокий риск гнойно-воспалительных осложнений). Поэтому исходы беременности, всегда сомнительные для матери и плода при СК, становятся еще хуже при затянувшихся родах. Предпочтительнее плановая операция кесарева сечения. Показания к оперативному родоразрешению становятся почти абсолютными при необходимости досрочного окончания беременности, осложнениях преэклампсией, высокой артериальной гипертонией и др.

Поскольку представленный выше собственный анализ течения беременности, осложненной гиперкортицизмом, включает случаи материнской смертности, судить о преимуществах методов родоразрешения можно только по исходам для плодов.

Выше отмечено, что в трех из 11 случаев гиперкортицизма беременность закончилась самопроизвольным абортom. Антенатальные потери плодов (три из восьми остальных беременностей) произошли до поступления пациенток в стационар: одна — в связи со смертью беременной, находившейся дома, две — в связи с отслойкой плаценты. В последних двух случаях была оказана срочная хирургическая помощь сразу после госпитализации женщин.

Две ранние неонатальные потери плодов произошли после длительных родов с упорной слабостью и родостимуляцией, у одной женщины абсолютно неэффективной. Случай закончен срочной операцией кесарева сечения в связи с острой гипоксией плода. Все трое живых

новорожденных с хорошей оценкой по шкале Апгар извлечены операцией кесарева сечения.

Таким образом, настоящая небольшая серия наблюдений свидетельствует, что при состоянии гиперкортицизма у матери оперативное родоразрешение обеспечивает лучшие исходы для плода.

Лечение гиперкортицизма является функцией эндокринологов. Акушеры должны понимать принципы и задачи такой терапии. Специалисты используют две лечебные тактики у пациентов с гиперкортицизмом — хирургическую и консервативную.

Хирургическое лечение полагают не только более эффективным и безопасным при беременности, но и значительно снижающим частоту материнских осложнений, преждевременных родов и потерь плодов. Этот подход фактически признан оптимальным в случаях гиперкортицизма, вызванного как аденомами гипофиза, так и аденомами коры надпочечников [1, 2]. Лучшим временем для выполнения операции считают второй триместр или сроки 16–21 неделя беременности [9].

Сравнение исходов беременности при гиперкортицизме, вызванном аденомой КН с учетом указанного выше времени для операции, четко показало преимущества такого подхода: в семи случаях унилатеральной адреналэктомии, выполненной при беременности, зарегистрирована одна антенатальная смерть. Остальные шесть плодов родились живым, не было неонатальных осложнений. В 19 других случаях послеродовой адреналэктомии отмечено 12 антенатальных смертей и неонатальных осложнений [10].

Меньше данных относительно хирургического лечения аденомы гипофиза при беременности, так как трансфеноидальная аденэктомия является достаточно сложным вмешательством, сопряжена с большим числом интраоперационных осложнений и вероятностью рецидивов опухоли. Тем не менее данный метод считают надежнее других вариантов лечения.

Полагают, что идеальное время для выполнения трансфеноидальной аденэктомии — конец 1-го и 2-й триместры (12–29 недель) беременности, когда осложнения для матери и плода минимальны [9, 11].

Медикаментозную терапию используют как в случаях противопоказаний к операции, так и в период подготовки к операции при необходимости блокировать высокую продукцию кортизола [6]. Препаратом выбора при беременности считают метирапон (Metyrapone), который

хорошо переносится и не обладает тератогенным действием [12, 13]. Являясь ингибитором 11-бета-гидроксилазы, он эффективно контролирует уровень кортизола [2, 14].

В то же время метирапон повышает продукцию минералокортикоидов, включая продукцию метаболита прогестерона — деоксикортикостерона. Усиление влияния минералокортикоидов повышает риск развития артериальной гипертензии и преэклампсии [15, 16]. Поэтому назначение метирапона обычно сочетают с назначением антигипертензивных препаратов.

Остальные препараты, блокирующие биосинтез кортизола, обладают токсичностью (Ketoconazole), тератогенным действием (Mitotane, Aminoglutethimide, Ketoconazole) или недостаточно эффективны (Cyproheptadine).

Выводы

Представленный анализ свидетельствует, что микроаденомы КН не являются исключительно редкой патологией у женщин репродуктивного возраста. Еще реже они остаются абсолютно бессимптомными инциденталомы и проявляют себя состояниями субклинического и клинического гиперкортицизма. Вероятность беременности на их фоне хотя и снижена, но полностью не исключается, а ее течение сопряжено с высоким риском развития тяжелых осложнений и ухудшением исходов для матери и плода. Сходство клинических симптомов гиперкортицизма с другими патологическими состояниями затрудняет его диагностику в целом и при беременности в частности. Очевидна необходимость привлечения более пристального внимания врачей акушеров-гинекологов к этой проблеме у женщин периода репродукции с целью своевременного эндокринологического консультирования подозрительных случаев. Ранний диагноз патологии является единственным шансом уменьшить число ошибок ведения беременных женщин с гиперкортицизмом и улучшить исходы для матери и плода.

Литература

1. Aron DC, Schnall AM, Sheeler LR. Cushing's syndrome and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:244-9. doi: 10.1016/0002-9378(90)90859-6.
2. Buescher MA. Cushing's syndrome in pregnancy. *Endocrinologist.* 1996;6:357-62. doi: 10.1097/00019616-199609000-00002.
3. Lindsay JR, Nieman LK. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy. *Endocrin Rev.* 2005;26:755-99. doi: 10.1210/er.2004-0025.

4. Nassi R, Ladu C, Vezzosi Ch, Manelli M. Cushing's syndrome in pregnancy. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31:102-4. doi: 10.3109/09513590.2014.984680.
5. Carpenter PC. Diagnostic evaluation of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1988;17:445-51.
6. Lado-Abeal J, Rodriguez-Amao J, Newell-Price JD, et al. Menstrual abnormalities in women with Cushing's disease are correlated with hypercortisolemia rather than raised circulating androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3083-6.
7. Tauchmanova L, Pivonello R, Di Somma C, et al. Bone demineralization and vertebral fractures in endogenous cortisol excess. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(15):1779-84. doi: 10.1210/jc.2005-0582.
8. Hadden DR. Adrenal disorders of pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1995;24:139-45.
9. Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, Nieman LK. Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):3077-83. doi: 10.1210/jc.2004-2361.
10. Pricolo VE, Monchik JM, Prinz RA, et al. Management of Cushing's syndrome secondary to adenoma during pregnancy. *Surgery*. 1990;108(6):1072-7.
11. Bronstein MD, Paraiba DB, Jallad RS. Management of pituitary tumors in pregnancy. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(5):301-10. doi: 10.1038/nrendo.2011.38.
12. Gormley MJ, Hadden DR, Kennedy TL, et al. Cushing's syndrome in pregnancy — treatment with metyrapone. *Clin Endocrinol*. 1982;16:283-93. doi: 10.1111/j.1365-2265.1982.tb00718.x.
13. Close CF, Mann MC, Watts JF, et al. ACTH-independent Cushing's syndrome in pregnancy with spontaneous resolution after delivery: control of the hypercortisolism with metyrapone. *Clin Endocrinol*. 1993;39:375-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.1993.tb02380.x
14. Blanco C, Maqueda E, Rubio JA, Rodriguez A. Cushing's syndrome during pregnancy secondary to adrenal adenoma: metyrapone treatment and laparoscopic adrenalectomy. *J Endocrinol Invest*. 2006;29:164-7. doi: 10.1007/BF03344091.
15. Connell JM, Cordiner J, Davies DL, et al. Pregnancy complicated by Cushing's syndrome potential hazard of metyrapone therapy. *Brit J Obst Gynecol*. 1985;92(11):1192-5. doi: 10.1111/j.1471-0528.1985.tb03037.x.
16. Hana V, Dokoupilova M, Marek J, et al. Recurrent ACTH-independent Cushing's syndrome in multiple pregnancies and its treatment with metyrapone. *Clin Endocrinol*. 2001;54:277-81. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01055.x.
17. Nieman LK. Establishing the diagnosis of Cushing's syndrome. UpToDate. 2016 Available at: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hemophilia/abstract/151>.

■ Адрес автора для переписки (*Information about the author*)

Маргарита Александровна Репина — профессор кафедры репродуктивного здоровья женщин. ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: iagmail@0tt.ru.

Margarita A. Repina — professor. Nord-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia.

E-mail: iagmail@0tt.ru.