

Клинический случай эндогенного гиперкортицизма при беременности

А.В. Чеканова¹, к.м.н. И.В. Комердус¹, к.м.н. Т.П. Шестакова¹, д.м.н. Ф.Ф. Бурумкулова², профессор А.В. Древал¹, профессор Т.А. Бритвин¹

¹ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

²ГБУЗ МО «МОНИИАГ», Москва

РЕЗЮМЕ

Представлен клинический случай синдрома Иценко – Кушинга, выявленного и пролеченного во время беременности, закончившейся рождением ребенка в срок. Синдром Иценко – Кушинга – состояние, возникающее вследствие длительного воздействия на организм избыточной секреции кортизола корой надпочечников и крайне редко встречающееся у беременных. В самом начале заболевания клиническая картина гиперкортицизма не всегда яркая, и установление диагноза часто затягивается, а во время беременности заподозрить синдром Иценко – Кушинга сложнее, поскольку выявляемые изменения могут быть связаны с течением беременности. В описанном случае изменения, характерные для гиперкортицизма, отмечались еще до наступления беременности, что позволило заподозрить гиперкортицизм, несмотря на направительный диагноз «сахарный диабет 2-го типа», и провести соответствующее дообследование. Пациентке было выполнено хирургическое лечение на 19 нед. гестации, что позволило сохранить и пролонгировать беременность, стабилизировать состояние матери. После родоразрешения была отменена инсулинотерапия, подтверждено отсутствие нарушений углеводного обмена, отменена гипотензивная терапия, отмечено снижение веса. Раннее выявление эндогенного гиперкортицизма позволяет относительно безопасно провести хирургическое лечение и улучшить прогноз для матери и плода.

Ключевые слова: синдром Иценко – Кушинга, беременность, адrenaлэктомия, гиперкортицизм, сахарный диабет.

Для цитирования: Чеканова А.В., Комердус И.В., Шестакова Т.П. и др. Клинический случай эндогенного гиперкортицизма при беременности // РМЖ. 2017. № 22. С. 1677–1679.

ABSTRACT

Clinical case of endogenous hypercorticism during pregnancy

Chekanova A.V.¹, Comerdus I.V.¹, Shestakova T.P.¹, Burumkulova F.F.², Dreval A.V.¹, Britvin T.A.¹

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovskiy

²Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

A clinical case of the Cushing's syndrome, diagnosed and treated during pregnancy, resulted in the child's birth on time. Cushing's syndrome is a condition that arises from prolonged exposure to the body of excessive secretion of cortisol by the adrenal cortex, and is extremely rare in pregnant women. At the very beginning of the disease, the clinical picture of hypercorticism is not always clear and the diagnosis is often delayed, and during pregnancy it is more difficult to suspect the Cushing's syndrome, because the detected changes may be related to the course of pregnancy. In the described case, the characteristic changes were noticed even before the onset of pregnancy, which allowed to suspect hypercorticism, despite the referral diagnosis of type 2 diabetes mellitus, and to conduct appropriate follow-up examination. The woman received surgical treatment at the 19th week of gestation, which allowed to preserve and prolong the pregnancy, and to stabilize the mother's condition. Subsequently, after delivery, insulin therapy was discontinued, the absence of carbohydrate metabolism abnormalities was confirmed, antihypertensive therapy was abolished, weight loss was noted.

Early detection of endogenous hypercorticism allows to provide relatively safe surgical treatment and improves prognosis for the mother and child.

Key words: cushing's syndrome, pregnancy, adrenalectomy, hypercorticism, diabetes mellitus.

For citation: Chekanova A.V., Comerdus I.V., Shestakova T.P. et al. Clinical case of endogenous hypercorticism during pregnancy // RMJ. 2017. № 22. P. 1677–1679.

Введение

Синдром Иценко – Кушинга – состояние, возникающее вследствие длительного воздействия на организм избыточной секреции кортизола корой надпочечников. Данное состояние крайне редко встречается у беременных, поскольку гиперкортицизм вызывает овуляторные нарушения и приводит к относительному бесплодию [1, 2]. Кроме того, гиперкортицизм увеличивает частоту спонтанных аборт, перинатальной смертности, преждевременных родов и внутриутробной задержки роста плода. Имеются объективные сложности, затрудняющие диагностику этого заболевания во время беременности. В настоящее время в мире описано около 150 случаев эндогенного гиперкортицизма при беременности [3].

Представляем случай синдрома Иценко – Кушинга, выявленного и пролеченного во время беременности, закончившейся рождением ребенка в срок.

Клинический случай

Пациентка Ю., 30 лет, госпитализирована в отделение терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» в апреле 2016 г. на сроке 15 нед. беременности для лечения сахарного диабета 2-го типа.

Пациентка предъявляла жалобы на сухость во рту, учащенное обильное мочеиспускание, жажду, жгучие боли в области сердца, возникающие при эмоциональном стрессе или повышении артериального давления (АД), слабость, легкое образование гематом, избыточный рост волос на лице, отечность и округление лица, отеки голеней и стоп.

Из анамнеза известно, что с 2004 г. (с 18 лет) пациентка отмечала нарушения менструального цикла. Гинекологом в поликлинике проведено обследование, со слов пациентки, патологии не выявлено, лечение не назначалось. Нарушения менструального цикла сохранялись.

В 2010 г. пациентка отметила повышение массы тела на 20 кг за 6 мес., легкое образование гематом, повышение АД до 170/120 мм рт. ст., появление избыточного роста пигментированных жестких волос на лице, в области ареол молочных желез, внутренней поверхности бедер и белой линии живота. По месту жительства проведено обследование: уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ), эстрадиола, дегидроэпиандростерона-сульфата (ДЭА-С), прогестерона, тестостерона, пролактина были в пределах нормы. Неоднократно до 2014 г. определялся уровень кортизола в крови утром, который был в пределах нормальных значений, а также однократно был определен уровень адренокортикотропного гормона (АКТГ), который оказался сниженным (<5 пг/мл, норма – 5–46 пг/мл).

В 2014 г. выявлен сахарный диабет (СД) 2-го типа, для лечения которого был назначен метформин 2000 мг/сут, на фоне которого гликированный гемоглобин (HbA1c) был в пределах 6–7%. С декабря 2015 г. у больной отсутствовали менструации, но в связи с нерегулярным менструальным циклом она обратилась к гинекологу только в марте 2016 г., когда была диагностирована незапланированная беременность. В период с декабря 2015 г. по март 2016 г. пациентка продолжала принимать метформин и валсартан в сочетании с гидрохлортиазидом. Была госпитализирована в отделение терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» для коррекции сахароснижающей и гипотензивной терапии.

При осмотре в отделении: рост – 156 см, масса тела – 78,2 кг (до беременности – 76 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 31,2 кг/м²). Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена неравномерно, с преимущественным отложением в области живота, а также с отложением над VII шейным позвонком; стрии бледные, короткие и узкие. Отмечены округление и гиперемия лица, гирсутизм (12 баллов по шкале Феримана – Голвея). Голени и стопы отечны. Онихомикоз. АД – 130/90 мм рт. ст. В остальных органах и системах без особенностей.

При лабораторном обследовании не выявлено клинически значимых изменений в общих анализах крови и мочи, в биохимическом анализе крови обращал на себя внимание высокий уровень общего холестерина (8,6 ммоль/л), уровни калия и натрия были в пределах референсной нормы, гликированный гемоглобин составлял 6,4%. Клиническая картина и данные анамнеза позволили заподозрить гиперкортицизм, в связи с чем было проведено дополнительное обследование. Дважды выявлено повышение уровня свободного кортизола в суточной моче (1475 и 1511 нмоль/сут при норме 138,0–524,4 нмоль/сут), повышение уровня кортизола в крови с нарушением суточного ритма секреции (утром – 868 нмоль/л (норма – 190–650 нмоль/л), вечером – 995 нмоль/л (норма – 50–350 нмоль/л)). Также выявлен сниженный уровень АКТГ плазмы (<1,11 пмоль/л как в 08:00, так и в 23:00 (норма – 1,5–11)). По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) в области левого надпочечника выявлено объемное образование округлой формы с ровными, четкими контурами, однородной структуры, размерами 32 x 30 мм.

Таким образом, по данным лабораторно-инструментального обследования был подтвержден АКТГ-независимый синдром Иценко – Кушинга (кортикостерома левого надпочечника).

Проводилась инсулинотерапия, для коррекции артериальной гипертензии был назначен препарат метилдопа.

После компенсации углеводного обмена и артериальной гипертензии в мае 2016 г. в отделении хирургической эндокринологии ГБУЗ «МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» выполнена эндоскопическая левосторонняя адреналэктомия. При гистологическом исследовании: смешанно-клеточная (хромофобная и

эозинофильная) аденома коры надпочечника (Weiss 1 балл). В раннем послеоперационном периоде в связи с нестабильностью АД и высокой вероятностью развития надпочечниковой недостаточности была начата заместительная терапия глюкокортикоидами. После операции уменьшена доза инсулина продленного действия и гипотензивных препаратов. Выписана в стабильном состоянии под наблюдение специалистов ГБУЗ «МО МОНИИАГ». Состояние оставалось стабильным до родов: доза инсулина не увеличивалась, однако потребовалась коррекция гипотензивной терапии, и после 25-й нед. беременности больная принимала амлодипин и атенолол, доза гидрокортизона была снижена с 20 мг/сут до 15 мг/сут. С учетом тяжелой первичной хронической фетоплацентарной недостаточности, синдрома задержки развития плода 3-й степени, выраженного маловодия и высокого перинатального риска у беременной в доношенном сроке гестации 38 нед. 15.09.2016 г. было проведено оперативное родоразрешение. Извлечен доношенный мальчик весом 1900 г, ростом 44 см, оценка состояния по шкале Апгар – 7/8 баллов, имелись задержка внутриутробного роста 3-й степени и гипотрофия 2-й степени. Лабораторных и клинических симптомов гипогликемии и надпочечниковой недостаточности у новорожденного не было. В послеоперационном периоде пациентке была отменена инсулинотерапия, гликемия оставалась в пределах нормы, доза гидрокортизона была снижена до 10 мг/сут.

При контрольном визите в нашу клинику (через 3 мес. после родоразрешения) данных за нарушение углеводного обмена по результатам орального глюкозо-толерантного теста не получено, вес снизился на 9 кг (до 69 кг), уменьшилась выраженность гирсутизма (до 6 баллов). Гидрокортизон и гипотензивные препараты отменены. Состояние пациентки стабильное, ребенок растет и развивается соответственно возрасту.

Обсуждение

В самом начале заболевания клиническая картина гиперкортицизма не всегда яркая, и установление диагноза часто затягивается на несколько лет [4]. Во время беременности заподозрить синдром Иценко – Кушинга сложнее, поскольку выявляемые изменения (центрипитальное перераспределение подкожной жировой клетчатки, появление стрий в области живота, повышение АД и нарушение толерантности к глюкозе) могут быть связаны с течением беременности. В нашем случае изменения, характерные для гиперкортицизма, отмечались еще до наступления беременности: перераспределение подкожно-жировой клетчатки по абдоминальному типу, плетора, гирсутизм, длительный анамнез нарушения менструального цикла, повышение АД, нарушение углеводного обмена. Эти изменения позволили заподозрить гиперкортицизм, несмотря на направительный диагноз «СД 2-го типа», и провести дообследование.

Вне беременности диагностика эндогенного гиперкортицизма основана на определении уровня суточной экскреции свободного кортизола с мочой, уровня кортизола в крови в ходе ночной дексаметазоновой пробы и уровня ночного кортизола в слюне [5]. В нашем случае пациентке до беременности неоднократно определялся кортизол крови утром, без пробы с дексаметазоном, он был нормальным, что, вероятно, не позволило заподозрить эндогенный гиперкортицизм. Согласно клиническим рекомендациям, исследование кортизола крови вне пробы с дексаметазоном нецелесообразно [5, 6]. Беременность приводит к значительным эндокринным изменениям, которые необходимо учитывать при диагностике гиперкортицизма. Так,

уровень кортизола в плазме беременной женщины физиологически увеличивается. Это происходит из-за роста продукции эстрогенов, которые резко увеличивают уровень кортикостероид-связывающего глобулина. Клиренс кортизола уменьшается, однако его синтез не увеличивается. Несмотря на все изменения, в большинстве случаев у здоровых беременных сохраняется нормальный суточный ритм, хотя и с более высокими значениями [7, 8].

У беременных с синдромом Иценко – Кушинга суточный ритм секреции кортизола нарушается [9–11], но диагностические критерии для ночного уровня кортизола не установлены [12].

По данным литературы, во время беременности не рекомендуется проводить ночную дексаметазоновую пробу с 1 мг, т. к. физиологические изменения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси приводят к большому количеству ложноположительных ответов, и нормы подавления для беременных не разработаны [5, 13–15].

При нормальном течении беременности уровень суточной экскреции кортизола с мочой в I триместре не выходит за границы референсных значений, а во II и III триместрах увеличивается до 3-кратного значения [8]. Таким образом, диагностическим маркером эндогенного гиперкортицизма во время беременности может быть превышение уровня суточного кортизола мочи в 3 раза и выше верхней границы нормы [5].

У нашей пациентки эндогенный гиперкортицизм был подтвержден на основании клинической картины, которая развилась еще до беременности, а также по результатам лабораторной диагностики (3-кратное повышение уровня суточной экскреции свободного кортизола с мочой в самом начале II триместра и нарушение суточного ритма секреции кортизола плазмы с превышением значений кортизола).

Исследование АКТГ применяется для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых и АКТГ-независимых форм гиперкортицизма. Физиологически во время нормальной беременности уровень АКТГ подавлен, при этом самые низкие уровни АКТГ определяются в начале беременности, затем повышаются, достигая максимума между 26-й нед. и окончанием беременности [16]. В то же время при всех формах синдрома Иценко – Кушинга при беременности уровень АКТГ может быть нормальным или повышенным вторично из-за плацентарной кортикотропин-рилизинг-гормон-стимулированной продукции АКТГ гипофизом. Применение у беременных общепопуляционных диагностических значений АКТГ для верификации этиологии эндогенного гиперкортицизма может привести к неверной диагностике [17]. Только при явном повышении уровня АКТГ можно рассмотреть вопрос о наличии АКТГ-зависимого гиперкортицизма. В нашем случае АКТГ у больной был значительно подавлен, но с учетом срока беременности это могло быть физиологическим. При диагностике мы учитывали значения АКТГ, полученные до беременности, которые подтверждали надпочечниковый генез гиперкортицизма.

Следующий этап диагностики – визуализирующие исследования, которые при беременности играют большую роль в связи с объективными ограничениями лабораторных методов. Чувствительность УЗИ для выявления образований надпочечников составляет 89–97% и не имеет ограничений применения при беременности [18]. МРТ и мультиспиральная компьютерная томография имеют примерно одинаковую чувствительность (90–100%) и специ-

фичность (70–80%). Для снижения радиационного воздействия на плод предпочтительно использовать УЗИ или МРТ, которая позволяет получить изображение более высокого качества для лучшей предоперационной подготовки. МРТ абсолютно безопасно проводить в III триместре (после 32-й нед. гестации) и во II триместре после оценки соотношения пользы и риска. Контрастное усиление у беременных не проводится [18].

В нашем случае у пациентки была выявлена аденома надпочечника. По данным литературы, кортикостерома преобладает в структуре причин эндогенного гиперкортицизма при беременности: 40–50% против 15% у небеременных женщин [19, 20].

Риск материнской заболеваемости и нежелательных исходов для плода при кортикостеромах существенный и включает СД, артериальную гипертензию, сердечную недостаточность и преэклампсию [21–24]. Плацентарная деградация кортизола защищает плод от избытка глюкокортикоидов [25]. Высокая частота нежелательных исходов плода, вероятно, отражает состояние плаценты и патологические изменения в материнском организме. Хирургическое лечение во время беременности безопасно и значительно снижает частоту потери плода, преждевременных родов и материнскую заболеваемость [9–11, 26]. Имеются сообщения о медикаментозной терапии гиперкортицизма (метирапоном и кетоконазолом) в III триместре беременности с последующей адреналэктомией после родов, однако данные об исходах и состоянии компенсации противоречивы [9–11, 27].

Наиболее безопасное время для адреналэктомии – начало II триместра беременности. После операции рекомендуют назначение заместительной терапии глюкокортикостероидами, которая должна быть продолжена до восстановления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Этот процесс может занять несколько месяцев.

В нашем случае хирургическое лечение на 19-й нед. гестации позволило сохранить и пролонгировать беременность, избежать негативных исходов для плода и стабилизировать состояние матери (улучшение контроля углеводного обмена, компенсация артериальной гипертензии, стабилизация веса). Впоследствии после родоразрешения была отменена инсулинотерапия, подтверждено отсутствие нарушений углеводного обмена, отменена гипотензивная терапия с достижением целевых значений АД в динамике, отмечено снижение веса. Это позволило сделать вывод о вторичном генезе нарушений на фоне существовавшего недиагностированного эндогенного гиперкортицизма.

Таким образом, раннее выявление эндогенного гиперкортицизма позволяет относительно безопасно провести хирургическое лечение и улучшить прогноз для матери и плода. Необходимо мультидисциплинарное ведение таких пациенток с тщательным контролем в течение всей беременности и после родоразрешения.

Благодарность

*Благодарим анестезиологов-реаниматологов
ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»,
а также акушеров-гинекологов
ГБУЗ МО «МОНИИАГ»
за совместную работу.*

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>