Российский вестник акушера-гинеколога
2021, Т. 21, №5, с. 5-14
https://doi.org/10.17116/rosakush2021210515

Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist
2021, vol. 21, №5, pp. 5-14
https://doi.org/10.17116/rosakush2021210515

Эндогенный гиперкортицизм и беременность: особенности диагностики, лечения и тактика ведения

© О.О. ГОЛОУНИНА[1], М.Г. ПАВЛОВА[1], С.А. ГРОНСКАЯ[2], Т.В. КАЗНАЧЕЕВА[3], Л.К. ДЗЕРАНОВА[2], Ж.Е. БЕЛАЯ[2], В.В. ФАДЕЕВ[1]

[1]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;
[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;
[3]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Эндогенный гиперкортицизм (ЭГ) в период беременности встречается редко и обусловливает необходимость тщательной дифференциальной диагностики, в первую очередь, с физиологическим гиперкортицизмом, обусловленным активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и эндокринной функции плаценты. Факторами, позволяющими предположить заболевание, являются следующие: ЭГ в анамнезе, наличие нескольких клинических проявлений гиперкортицизма с ранних сроков беременности, отягощенный акушерский анамнез. Для выявления ЭГ у беременной требуется адекватное и своевременное лечение и наблюдение эндокринологом, акушером-гинекологом, кардиологом, однако это заболевание не является абсолютным показанием к прерыванию беременности, хотя в ряде случаев это может быть оправдано. В то же время активная стадия заболевания ассоциируется со значительным риском развития осложнений как для матери, так и для плода. В случае стабильного течения заболевания рекомендуется динамическое наблюдение пациентки или назначение симптоматической терапии, направленной на коррекцию артериальной гипертензии, нарушений углеводного обмена и других осложнений. При прогрессирующем течении заболевания, наличии противопоказаний к хирургическому лечению или при необходимости блокировать очень высокую продукцию кортизола на этапе подготовки к операции возможно кратковременное назначение медикаментозной терапии — метирапона или кетоконазола. Родоразрешение путем кесарева сечения рекомендуется не позднее 36—37-й гестационной недели. Большинство детей, родившихся у матерей, находящихся в стадии ремиссии ЭГ, оказываются практически здоровыми.

Ключевые слова: *эндогенный гиперкортицизм, болезнь Иценко—Кушинга, синдром Иценко—Кушинга, беременность, роды, метирапон, кетоконазол.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Голоунина О.О. — https://orcid.org/0000-0003-2320-1051; eLibrary SPIN: 7793-2123
Павлова М.Г. — https://orcid.org/0000-0001-6073-328X; eLibrary SPIN: 2205-1288
Гронская С.А. — https://orcid.org/0000-0001-7055-2407; eLibrary SPIN: 7624-0391
Казначеева Т.В. — https://orcid.org/0000-0003-2984-4162; eLibrary SPIN: 5545-1144
Дзеранова Л.К. — https://orcid.org/0000-0002-0327-4619; eLibrary SPIN: 2958-5555
Белая Ж.Е. — https://orcid.org/0000-0002-6674-6441; eLibrary SPIN: 4746-7173
Фадеев В.В. — https://orcid.org/0000-0002-3026-6315; eLibrary SPIN: 6825-8417
Автор, ответственный за переписку: Голоунина О.О. — e-mail: olga.golounina@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Голоунина О.О., Павлова М.Г., Гронская С.А., Казначеева Т.В., Дзеранова Л.К., Белая Ж.Е., Фадеев В.В. Эндогенный гиперкортицизм и беременность: особенности диагностики, лечения и тактика ведения. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(5):5–14. https://doi.org/10.17116/rosakush2021210515

Cushing's syndrome and pregnancy: diagnostic, treatment and management tactics

© O.O. GOLOUNINA[1], M.G. PAVLOVA[1], S.A. GRONSKAYA[2], T.V. KAZNACHEEVA[3], L.K. DZERANOVA[2], J.E. BELAYA[2], V.V. FADEEV[1]

[1]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;
[2]National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia;
[3]A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Cushing's syndrome (CS) in pregnancy is rare condition and needs to be thoroughly differentiated with physiological hypercortisolism caused by the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the endocrine placenta function. The factors of the disease are the following: a history of CS, the presence of several clinical manifestations of hypercortisolism from early pregnancy, a burdened obstetric history. In order to detect CS in pregnant woman the adequate and timely treatment and observation by endocrinologist, obstetrician-gynecologist, and cardiologist is required. However, CS is not an absolute indication for pregnancy termination, although in some cases this may be justified. At the same time, the active stage of the disease is associated with a significant risk of complications for mother and fetus both. In case of stable disease course, the periodic observation of the patient or symptomatic therapy prescription aimed at correcting the arterial hypertension, carbohydrate metabolism disorders and other complications is recommended. In case of progressive disease, it is possible to prescribe the short-term therapy with metirapone

or ketoconazole to block very high cortisol production as preparatory stage for the surgery; also, it could be used if surgery is contraindicated. Delivery by caesarean section is recommended no later than 36-37 gestational weeks. The majority of children born to mothers in remission of CS turn out to be healthy.

Keywords: *endogenous hypercortisolism, cushing's disease, cushing's syndrome, pregnancy, childbirth, metyrapone, ketoconazole.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Golounina O.O. — https://orcid.org/0000-0003-2320-1051; eLibrary SPIN: 7793-2123
Pavlova M.G. — https://orcid.org/0000-0001-6073-328X; eLibrary SPIN: 2205-1288
Gronskaia S.A. — https://orcid.org/0000-0001-7055-2407; eLibrary SPIN: 7624-0391
Kaznacheeva T.V. — https://orcid.org/0000-0003-2984-4162; eLibrary SPIN: 5545-1144
Dzeranova L.K. — https://orcid.org/0000-0002-0327-4619; eLibrary SPIN: 2958-5555
Belaya Z.E. — https://orcid.org/0000-0002-6674-6441; eLibrary SPIN: 4746-7173
Fadeev V.V. — https://orcid.org/0000-0002-3026-6315; eLibrary SPIN: 6825-8417
Corresponding author: Golounina O.O. — e-mail: olga.golounina@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Golounina OO, Pavlova MG, Gronskaya SA, Kaznacheeva TV, Dzeranova LK, Belaya JE, Fadeev VV. Cushing's syndrome and pregnancy: diagnostic, treatment and management tactics. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist = Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2021;21(5):5–14. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/rosakush2021210515

Введение

Гиперкортицизм — клинический синдром, обусловленный длительным воздействием на организм избыточного количества кортизола. В зарубежной литературе для определения гиперкортицизма чаще используется единый термин «синдром Кушинга», тогда как в нашей стране употребляется термин «эндогенный гиперкортицизм» (ЭГ) с последующим уточнением его формы: болезнь Иценко—Кушинга (БИК), синдром Иценко—Кушинга, адренокортикотропного гормона (АКТГ)-эктопированный синдром [1].

ЭГ крайне редко встречается у беременных, поскольку супрафизиологический уровень кортизола вызывает овуляторные нарушения и ведет к бесплодию [2]. Если вне беременности ЭГ в 80—85% наблюдений обусловлен АКТГ-секретирующей аденомой гипофиза (БИК) [3], то на фоне беременности наиболее частой его причиной (40—60%) становится первичная патология надпочечников (синдром Иценко—Кушинга) [2]. По данным литературы, ЭГ увеличивает частоту спонтанных абортов, преждевременных родов (более 43% случаев), перинатальной смерти (до 60% случаев), внутриутробной задержки роста плода [4, 5]. В настоящее время описано около 200 наблюдений ЭГ при беременности [2, 6—10].

Изменения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в период беременности

Адаптация к беременности затрагивает все органы и системы организма женщины. Гиперкортицизм в период гестации является функциональным состоянием вследствие активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, а также эндокринной функции плаценты.

При физиологически протекающей беременности уровень материнского АКТГ между 7-й и 10-й неделями в 4 раза превышает таковой у небеременных женщин. К 33—37-й недели его концентрация становится в 5 раз выше, чем до беременности, с последующим снижением на 50% непосредственно перед родами и резким увеличением — в 15 раз — в родах [4]. Источниками АКТГ при беременности служат и гипофиз, и плацента. Кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), синтезируемый и секретируемый плацентой и в меньшей степени децидуальной и плодными оболочками, дозозависимо стимулирует секрецию АКТГ тканями как гипофиза, так и плаценты [11]. В отличие от угнетающего действия глюкокортикоидов на синтез КРГ в гипоталамусе экспрессия плацентарного КРГ глюкокортикоидами стимулируется [12].

На протяжении первых 6 мес продукция КРГ возрастает экспоненциально, тогда как секреция АКТГ увеличивается постепенно и гораздо медленнее. Содержание КРГ в крови беременной в III триместре повышается, достигая максимума к родам [13]. Плацентарный КРГ обладает биологической активностью, и его уровень коррелирует с концентрацией кортизола в материнской крови, что свидетельствует о его способности стимулировать секрецию материнского кортикотропина [14, 15].

В период гестации вследствие гиперэстрогенемии возрастает синтез печенью кортизолсвязывающего глобулина (КСГ). Его уровень в крови беременной удваивается, что снижает метаболический клиренс кортизола. К 26-й неделе содержание КСГ увеличивается в 3 раза с последующим выходом на плато, а в начале родовой деятельности вновь повышается [11, 16]. Синтез кортизола, как и концентрация свободного кортизола, в плазме крови беременной возрастают. Увеличение продукции обусловлено повышением уровня АКТГ, а также чувствительностью коры надпочечников к стимулирующему действию последнего. Выбросы кортизола следуют за таковыми АКТГ, и суточный ритм секреции в норме сохраняется [4]. Несмотря на повышенный уровень свободного кортизола, симптомы избытка глюкокортикоидов у беременных в норме отсутствуют.

Роль кортизола в развитии плода

Среда, в которой развивается плод, во многом обособлена, поскольку плацента для большинства материнских пептидных гормонов непроницаема [17]. К плоду от матери проникают гормоны, масса молекулы которых менее 700 кДа, а для гормонов с массой молекулы более 1200 кДа плацента непроницаема. Исключение составляет иммуноглобулин G, который во второй половине беременности

активно переносится от матери к плоду [18]. Стероидные и тиреоидные гормоны, а также катехоламины проникают через плаценту, но некоторые из них, включая кортизол, эстрадиол, T_4, T_3 и катехоламины, по пути метаболизируются [12].

Клетки плаценты содержат активную 11b-гидроксистероиддегидрогеназу 2-го типа, катализирующую превращение материнского кортизола в неактивный кортизон, уровень которого в крови плода в середине беременности в 4—5 раз превышает содержание кортизола. В последние 10 нед беременности концентрация кортизола у плода существенно возрастает, что обусловлено как увеличением его секреции, так и торможением конверсии в кортизон в плаценте [19, 20].

Повышение синтеза кортизола имеет большое значение в созревании ряда органов и систем плода, что необходимо для постнатального выживания. Выброс кортизола стимулирует синтез сурфактанта в легочной ткани, предупреждая развитие респираторного дистресс-синдрома у новорожденного, ускоряет реабсорбцию жидкости в легких, повышает активность фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы в мозговом веществе надпочечников и тем самым метилирование норадреналина с образованием адреналина, активирует монодейодиназу наружного кольца йодтиронинов в печени, катализирующую превращение T_4 в T_3, индуцирует созревание печеночных ферментов [14, 21].

Эндогенный гиперкортицизм и беременность

ЭГ у женщин репродуктивного возраста (25—45 лет) регистрируется в 4—5 раз чаще, чем у мужчин [22, 23]. Один из ранних симптомов заболевания — нарушение менструального цикла — встречается у 75—80% пациенток [24, 25]. Поскольку при избыточной секреции кортизола наблюдается высокая распространенность ановуляции, то вероятность наступления беременности и тем более родов при ЭГ достаточно низкая, однако полностью не исключена — беременность возможна либо на начальных стадиях заболевания, либо после достижения ремиссии. В случае, если беременность наступила у женщины с ЭГ в анамнезе, риск рецидива достигает 50% [3]. Кроме того, сама гестация может стимулировать рост и пролиферацию «скрытых» (ранее не диагностированных) образований гипофиза. Наконец, диагностика ЭГ, манифестировавшего во время беременности, крайне затруднительна, поскольку гиперкортицизм является физиологическим состоянием гестации, не имеющим яркой клинической картины. При выраженных симптомах заболевания необходимо проводить тщательную дифференциальную диагностику.

Развитие беременности в активной стадии ЭГ любой этиологии представляет собой фактор высокого риска для жизни матери и плода [6, 9, 26—28]. По данным литературы, около 60% наблюдений ЭГ в период беременности обусловлены патологией коры надпочечников, примерно 33% наблюдений — АКТГ-секретирующей аденомой гипофиза и крайне редко причиной заболевания становится эктопическая продукция АКТГ и/или его предшественников нейроэндокринными опухолями различной локализации [4, 29]. Описано несколько наблюдений истинного индуцированного беременностью синдрома Кушинга с регрессом всех клинических симптомов в послеродовом периоде [30—32]. Этиология заболевания в этих случаях осталась неизвестной.

Ввиду значительной схожести клинических проявлений ЭГ с симптомами многих других встречающихся при беременности патологических состояний для своевременной диагностики необходимо особое внимание. Быстрое увеличение массы тела, артериальная гипертензия с ранних сроков беременности, тяжелые психоневрологические нарушения, отягощенный акушерский анамнез позволяют предположить и своевременно исключить или подтвердить заболевание [33, 34]. Трудности в постановке диагноза составляет то, что такие симптомы ЭГ, как центрипитальное (абдоминальное) ожирение, лунообразное лицо, багровые стрии, мышечная слабость, сахарный диабет, нарушения менструального цикла, имеют высокую распространенность в популяции [3]. Кроме того, во время беременности даже у здоровых женщин могут возникать характерные признаки гиперкортицизма: стрии в области живота, перераспределение подкожной жировой клетчатки, повышение артериального давления [35, 36]. Стоит учитывать, что физиологически протекающая гестация также сопровождается множеством метаболических изменений, направленных на постоянное обеспечение плода энергетическими субстратами, что может проявляться гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, повышением уровня липидов в плазме крови, и само по себе не является однозначным признаком патологии [37, 38].

Таким образом, диагностика ЭГ требует большого клинического внимания, но она особенно сложна при беременности ввиду значительного сходства симптомов заболевания с физиологически протекающей гестацией. В связи с чем все беременные пациентки с ранее установленным диагнозом ЭГ или с манифестацией заболевания в период гестации, а также пациентки с клиническими проявлениями ЭГ при нормально протекающей беременности должны находиться под пристальным наблюдением врачей [39].

Диагностика эндогенного гиперкортицизма в период беременности

Постановка диагноза ЭГ является прерогативой эндокринологов. В то же время задача других специалистов, в том числе акушеров-гинекологов, — своевременно предположить патологию и направить пациентку на соответствующее обследование, а также уметь грамотно интерпретировать полученные данные и рекомендации эндокринолога.

До настоящего времени не существует международного консенсуса в отношении диагностики и лечения ЭГ у беременных. Вне беременности для подтверждения диагноза ЭГ необходимо выявить 3 патологических признака: нарушение суточного ритма продукции АКТГ и кортизола, потеря чувствительности АКТГ к механизму отрицательной обратной связи, увеличение уровня свободного кортизола в биологических жидкостях [3].

Напомним, что нормально протекающая беременность сопровождается троекратным увеличением концентрации кортизола в плазме крови в связи со снижением его клиренса и повышением содержания КСГ [29]. Несмотря на подобные изменения, в большинстве случаев у здоровых беременных сохраняется суточный ритм продукции кортизола, но с более высокими уровнями [40]. Исходя из этого и ввиду низкой диагностической информативности не рекомендуется определение кортизола в крови в утренние часы в качестве первичного скрининга заболевания, тем более при беременности [3].

Ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона (исследование кортизола в сыворотке крови в 8:00 после приема 1 мг дексаметазона накануне в 23:00) также малоинформативен. В нескольких исследованиях было показано,

что у более 60% беременных возможны ложноотрицательные результаты теста [4, 41]. Это свидетельствует о том, что данный метод не позволяет надежно исключить заболевание, а отрезные точки (cut-off point) для беременных не разработаны.

Во время беременности концентрация свободного кортизола в суточной моче в I триместре в норме не выходит за границы референсного интервала, но увеличивается в 1,4 раза во II триместре и в 1,6 — в III триместре [5]. Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества эндокринологов по диагностике синдрома Кушинга [42] диагностическим маркером ЭГ в период беременности служит увеличение экскреции свободного кортизола с мочой выше верхней границы референса в I триместре и в 3 раза и более во II и в III триместрах. Однако наиболее предпочтительным тестом для первичного скрининга заболевания в период беременности является определение уровня свободного кортизола в образце слюны, собранной в интервале с 23:00 до 24:00. Данный метод позволяет измерить концентрацию свободной фракции кортизола, которая не связана с КСГ. Он прост для выполнения, доступен во многих лабораториях, имеет чувствительность и специфичность более 90—95% [43, 44].

В исследовании L. Lopes и соавт. [45] уровень свободного кортизола в слюне в 23:00 определялся методом радиоиммунного анализа (РИА) у 143 пациенток: первую группу составили 85 беременных, у которых образцы слюны были собраны в I, во II и/или в III триместрах; во вторую группу вошли 25 женщин с БИК; контрольную группу составили 33 здоровые женщины. Отрезной точкой для выделения БИК среди здоровых добровольцев авторы предложили 3,3 нмоль/л (0,12 мкг/дл) свободного кортизола. Поясним, что выбранная отрезная точка зависит от метода анализа и может значительно отличаться в случае определения кортизола в слюне методом РИА, масс-спектрометрией, иммуноферментным (ИФА) или электрохемилюминесцентным (ЭХЛ) методами, в том числе зависит от производителя тестового набора. В российских клинических рекомендациях [2] отрезной точкой считается 9,4 нмоль/л для метода ЭХЛ на анализаторе «Roche» [43]. Данная точка вмешательства разработана для выявления гиперкортицизма у пациенток с ожирением и у здоровых контрольной группы. Предлагаемые в литературе отрезные точки отличаются на 300%, варьируя от 4,55 нмоль/л [46] до 14,2 нмоль/л [47]. Самая высокая отрезная точка получена в ретроспективном сравнительном исследовании пациенток с ЭГ и больных с ожирением, в то время как самая низкая отрезная точка рекомендуется авторами, верифицировавшими ЭГ среди здоровых контрольной группы [48].

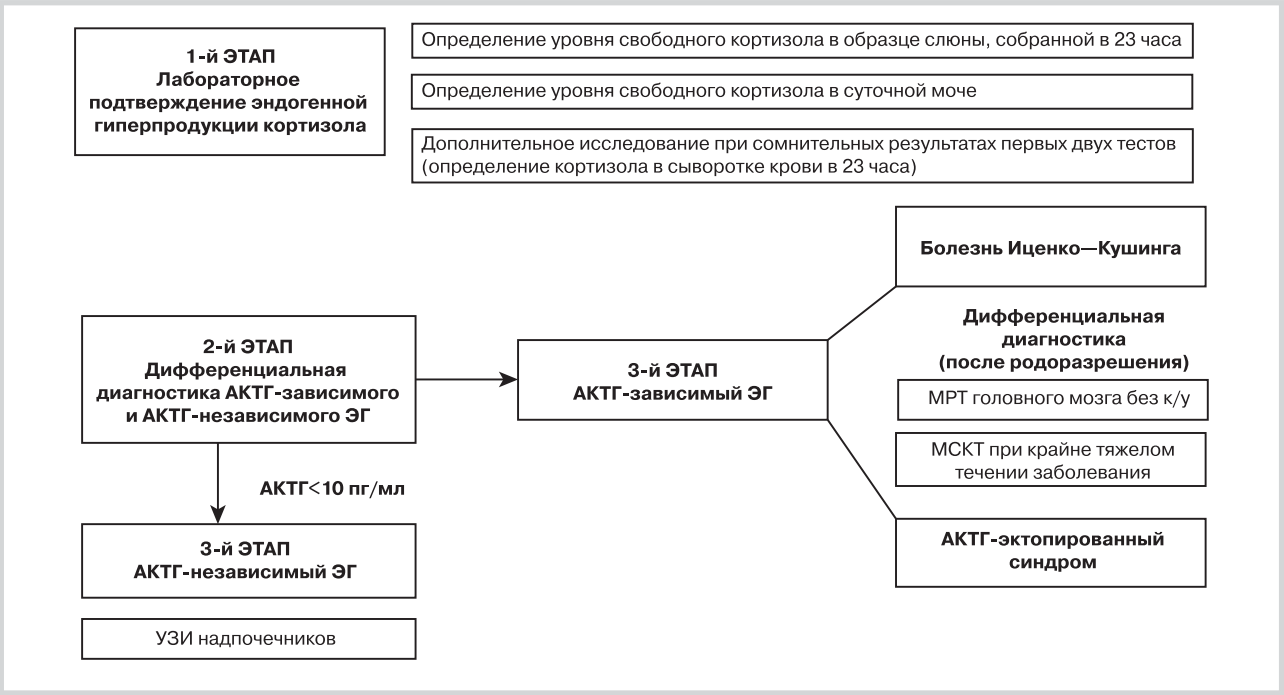
В представленном исследовании L. Lopes и соавт. [45] концентрация кортизола в слюне повышалась с увеличением срока беременности, достигая максимума в III триместре. По сравнению с результатами контрольной группы здоровых добровольцев этот показатель был выше в 2,1 раза (p<0,001). Авторы провели поиск отрезных точек и расчет их чувствительности и специфичности на основании построения кривых операционных характеристик (ROC-анализ) и предложили пороговые значения кортизола в слюне для каждого триместра беременности. Отрезная точка 6,9 нмоль/л (0,25 мкг/дл) для I триместра беременности показала чувствительность теста 92% и специфичность 100%. Предложенные отрезные точки для II триместра 7,2 нмоль/л (0,26 мкг/дл) и для III триместра 9,1 нмоль/л (0,33 мкг/дл) дали чувствительность 84 и 80% и специфичность 98 и 93% соответственно. В целом определение свободного кортизола в образце слюны является информативным и удобным методом диагностики ЭГ в период беременности, по крайней мере в I и во II триместрах.

На основании изложенного рекомендовано проведение двух диагностических тестов при подозрении на ЭГ у беременной: ночное определение свободного кортизола в слюне и измерение свободного кортизола в суточной моче. При сомнительных результатах показано определение кортизола в сыворотке крови вечером. В случае подтверждения ЭГ двумя из перечисленных тестов необходимо направить пациентку на дальнейшее топографическое обследование **(см. рисунок)**. При отрицательных результатах обоих тестов диагноз может быть исключен. Несмотря на высокую точность, ни один из предложенных тестов в отдельности не является универсальным для окончательной диагностики ЭГ в период беременности.

После подтверждения ЭГ рекомендовано проведение дифференциальной диагностики между АКТГ-зависимым и АКТГ-независимым формами согласно клиническим рекомендациям, разработанным коллективом специалистов РФ [3]. Концентрация АКТГ в утренние часы менее 10 пг/мл свидетельствует в пользу АКТГ-независимой формы и предполагает проведение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) надпочечников для поиска гормонально активной опухоли из пучковой зоны коры надпочечников, секретирующей кортизол (кортикостеромы) [3]. В свою очередь нормальный или повышенный уровень АКТГ свидетельствует об АКТГ-зависимом гиперкортицизме. В то же время стоит учитывать, что отсутствие достоверного снижения концентрации утреннего АКТГ у беременной не исключает наличия гормонально активного образования надпочечника. Однако беременность служит абсолютным противопоказанием к проведению МСКТ.

Следующий этап — проведение дифференциальной диагностики БИК и АКТГ-эктопии. Для небеременных пациенток проводится магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга на аппарате с мощностью магнитной индукции 1,0—3,0 Т (тесла) в условиях обязательного контрастирования в отсутствие визуализации без контрастного усиления (к/у). Кроме того, рекомендовано проведение большой пробы с дексаметазоном — БДП (8 мг), поскольку предполагается, что АКТГ-секретирующая аденома гипофиза в определенной степени сохраняет чувствительность к отрицательной обратной связи в ответ на большие дозы глюкокортикоидов, что не свойственно эктопической опухоли [42]. Однако в период беременности БДП и общепопуляционные диагностические значения АКТГ недостаточно информативны. Это происходит потому, что гестация — своеобразное состояние эктопической продукции АКТГ за счет плаценты, которая также синтезирует АКТГ.

Вопрос дальнейшей дифференциальной диагностики ЭГ в период беременности остается открытым. В исследовании G. Linsday и соавт. [29] описано 136 наблюдений беременности на фоне ЭГ. Авторы предлагают проведение БДП на I этапе, визуализацию органов-мишеней (надпочечников/гипофиза) на II этапе, и в случае, если диагноз остается неясным, рекомендуется выполнение селективного забора крови из нижних каменистых синусов. Однако данный метод исследования является рентгеноконтрастным, поэтому может быть использован во время беременности в исключительных случаях и только по жизненным показаниям в связи с прохождением контрастного вещества через плацентарный барьер.



Алгоритм диагностики эндогенного гиперкортицизма (ЭГ) в период беременности, к/у — контрастное усиление .
Algorithm for the Cushing's syndrome (CS) diagnosis in pregnancy.

Топическая диагностика (МРТ головного мозга, КТ или УЗИ надпочечников) имеет решающее значение в верификации различных форм ЭГ наряду с гормональными исследованиями и функциональными пробами. УЗИ не имеет ограничений применения при беременности, а его чувствительность для выявления образований надпочечников, по разным данным, составляет 83—94% [5, 6].

МРТ — наиболее информативный метод лучевой диагностики, позволяющий обнаружить даже самые незначительные структурные изменения гипоталамо-гипофизарной области. Несмотря на то что МРТ относится к группе неинвазивных методов диагностики, существуют опасения относительно безопасности его проведения в период беременности, особенно на ранних сроках, из-за возможного тератогенного действия на плод и громкого акустического шума. Согласно исследованию, проведенному в Канаде, выполнение МРТ в I триместре беременности или в раннем постнатальном периоде (по сравнению с его непроведением) не связано с повышенным риском для плода, однако использование МРТ с контрастным усилением препаратами гадолиния в любом сроке беременности повышает риск развития широкого спектра ревматологических, воспалительных, дерматологических заболеваний, мертворождения и смерти новорожденных [49]. Исследование включало 1 424 105 детей, рожденных в Онтарио (Канада) в период с 2003 по 2015 г. в сроке не менее 21-й гестационной недели. Проводилось сравнение пациенток, которым в I триместре беременности выполнялась МРТ (n=1737), с пациентками, которым МРТ-диагностика в данный срок беременности не выполнялась (n=1 418 451), а также мониторинг развития их детей в возрасте до 4 лет. Общая частота проведения МРТ составила 3,97 на 1000 беременностей. Относительный риск (ОР) мертворождения или неонатальной смерти в группе беременных, прошедших МРТ-диагностику в I триместре, составил 1,68 (95% доверительный интервал — ДИ 0,97—2,90%). В группе пациенток, которым выполнялась МРТ с контрастным усилением препаратами гадолиния во II и в III триместрах (n=397), ОР мертворождения или неонатальной смерти составил 3,70 (95% ДИ 1,55—8,85%), однако использование гадолиния не ассоциировалось с увеличением риска развития врожденных аномалий. Кроме того, была обнаружена корреляция между проведением МРТ с контрастным усилением препаратами гадолиния и ревматологическими, воспалительными или дерматологическими заболеваниями у ребенка в возрасте до 4 лет (ОР 1,36; 95% ДИ 1,09—1,69%).

Вопрос о проведении МРТ-исследования у беременной должен решаться индивидуально. Оправдано выполнение МРТ при прогрессирующем или тяжелом течении заболевания, но без введения контрастного вещества, что существенно снижает диагностическую ценность данного метода.

Возможные риски для матери

Вероятность беременности на фоне ЭГ хотя и снижена, но полностью не исключается, а течение беременности сопряжено с риском развития осложнений, в том числе тяжелых. Активная стадия заболевания ассоциируется с высокой частотой материнских осложнений, включающих артериальную гипертензию, которая развивается в 40—68% наблюдений, гестационный сахарный диабет (ГСД) — 25—37% наблюдений, преэклампсию — 14—27%. Гораздо реже встречаются остеопороз (5%), сердечно-сосудистая недостаточность (3%), психические нарушения (4%), раневая инфекция (2%), летальный исход у матери (2%) [29].

В систематическом обзоре F. Caimari и соавт. [2] проанализированы опубликованные в литературе с января 1952 г. по апрель 2015 г. данные о течении 263 беременностей у 220 пациенток с болезнью или синдромом Кушинга. Беременные в активной стадии заболевания чаще имели ГСД (36,9% против 2,3%; p=0,003), артериальную ги-

пертензию (40,5% против 2,3%, $p<0,001$) и преэклампсию (26,3% против 2,3%; $p=0,001$) по сравнению с беременными в стадии ремиссии.

Риски для плода

Риски для плода в основном связаны с осложненным течением беременности матери на фоне ЭГ. В таких наблюдениях примерно 43—66% новорожденных рождаются недоношенными, задержка внутриутробного развития наблюдается в 15—21% случаев, самопроизвольный аборт или антенатальная гибель плода — в 5—24%, мертворождение — в 6% [2, 29]. При этом достоверно более высокая частота антенатальной гибели плода отмечается у женщин в активной стадии заболевания (23,6% против 8,5%; $p=0,021$) [2].

Выявление ЭГ у беременной требует адекватного и своевременного лечения и наблюдения эндокринологом, акушером-гинекологом, кардиологом, однако не является абсолютным показанием к прерыванию беременности, хотя в ряде случаев это может быть оправдано.

Особенности течения, ведения беременности и родов у пациенток с эндогенным гиперкортицизмом

М.А. Репина и соавт. [34] провели анализ течения беременности и родов у 11 пациенток с синдромом Кушинга. Преэклампсия с артериальной гипертензией (артериальное давление 150/90—280/160 мм рт.ст.) развилась у 7 беременных, у 2 из них осложнилась приступами эклампсии, преждевременной отслойкой плаценты, у одной — геморрагическим инсультом. Гнойно-воспалительные заболевания сопровождали беременность, роды и/или послеродовой период у 5 женщин. Наиболее частой причиной смерти пациенток с синдромом Кушинга была острая сердечно-сосудистая недостаточность (5 наблюдений). Беременность закончилась самопроизвольным абортом в сроке 15—16 нед и 18—19 нед в 3 наблюдениях, преждевременные роды в 24—25 нед и 30—31 нед также наблюдались в 3 случаях, у всех остальных — срочные роды. Из 8 плодов 3 погибли антенатально, 2 — неонатально. Живыми с оценкой по шкале Апгар от 7 до 9 баллов родились 3 новорожденных.

В исследовании С.А. Гронской и соавт. [33] изучено течение беременности и родов у 22 женщин с болезнью Иценко—Кушинга, а также состояние здоровья их детей после родов. Осложнения беременности зарегистрированы у 12 (92%) из 13 беременных пациенток с ранее установленным диагнозом ЭГ гипофизарного генеза, в родах — у 13 (100%). Ухудшение течения заболевания после родов было зарегистрировано у 18 из 22 женщин, у 4 из 8 пациенток наблюдались рецидивы основного заболевания. До 70% рожденных детей были практически здоровы, у 14% отмечались расширения чашечно-лоханочной системы почек, у 6,27% — головокружения и головные боли.

Вопрос относительно сроков родоразрешения решается однозначно всеми специалистами — не позднее 36—37-й гестационной недели. При ухудшении течения основного заболевания, прогрессирующей тяжести осложнений беременности родоразрешение может быть проведено раньше указанного срока. Предпочтение отдается оперативному родоразрешению путем кесарева сечения. Случаи, осложненные хронической артериальной гипертензией, преэклампсией, служат абсолютным показанием к оперативному родоразрешению. Имеются данные, свидетельствующие о лучших исходах для плода при проведении оперативного родоразрешения при состоянии ЭГ у беременной [34, 50].

Течение родов в большинстве случаев осложняется слабостью родовой деятельности, двойным обвитием пуповины, гипоксией плода, в послеродовом и раннем послеродовом периодах нередко наблюдаются кровотечения, сердечно-сосудистые осложнения или кровоизлияние в мозг [33, 34, 51].

Дети матерей, страдающих ЭГ, рождаются, как правило, с меньшей массой тела, часто глубоко недоношенными, с нарушениями углеводного обмена. В период новорожденности отмечается склонность к повышенной заболеваемости. Однако большинство детей, родившихся у матерей, находящихся в стадии ремиссии заболевания, оказываются практически здоровыми, без выраженных изменений эндокринной системы [9, 33]. Таким образом, беременность и роды у пациенток с ЭГ наиболее благоприятны при ремиссии основного заболевания.

Рациональные подходы к лечению беременных с эндогенным гиперкортицизмом

Вопрос о выборе метода лечения во время беременности в каждом конкретном случае решается индивидуально с учетом тяжести течения ЭГ, его осложнений, сопутствующей патологии и желания пациентки. В случае стабильного течения заболевания рекомендуется наблюдение беременной или назначение симптоматической терапии, направленной на коррекцию артериальной гипертензии, нарушений углеводного обмена и других осложнений [3, 35].

Радикальным методом лечения беременных с болезнью Иценко—Кушинга является транссфеноидальная аденомэктомия. В случае АКТГ-независимого гиперкортицизма (синдром Кушинга) предпочтение отдается адреналэктомии. Независимо от выбранного хирургического метода лечения оперативное вмешательство возможно до 24-й гестационной недели [52]. Описаны случаи оперативного лечения в III триместре [10, 35, 53], однако это сопряжено с более высоким риском развития преждевременных родов и задержки внутриутробного развития плода [54, 55].

V. Pricolo и соавт. [56] провели сравнение исходов беременности при синдроме Кушинга с учетом времени выполненного хирургического вмешательства. Пациентки, включенные в исследование, были разделены на 2 группы: первую группу составили 7 пациенток, которым адреналэктомия выполнялась в период беременности (16—21 нед); во вторую группу вошли 19 пациенток, которым хирургическое лечение проводилось в послеродовом периоде. Среди 7 наблюдений адреналэктомии в первой группе была зарегистрирована 1 антенатальная гибель плода, остальные 6 новорожденных родились живыми без осложнений. В 19 наблюдениях послеродовой адреналэктомии зарегистрировано 12 случаев антенатальной смерти плода и 4 неонатальных осложнения. Представленное исследование позволяет сделать вывод об эффективности и относительной безопасности хирургического лечения в период беременности, позволяющего снизить число материнских осложнений и антенатальной гибели плода.

В ретроспективном исследовании F. Jornayvaz и соавт. [57] оценивался риск развития синдрома Нельсона (прогрессивный рост аденомы гипофиза после двусторонней адреналэктомии по поводу БИК за счет исчезновения ингибирующего действия кортизола на кортикотрофы) во время беременности у 11 пациенток (20 беременностей в общей сложности), которым до беременности была выполнена двусторонняя адреналэктомия без последующей лучевой терапии. Значимое повышение уровня АКТГ бы-

ло зарегистрировано в 8 из 10 наблюдений, прогрессирование роста аденомы гипофиза — в 8 из 17 наблюдений, однако темпы роста кортикотропиномы в период беременности существенно не отличались от таковых до беременности и после нее. Авторы пришли к выводу, что риск развития синдрома Нельсона в период беременности минимален при условии адекватной компенсации надпочечниковой недостаточности, отсутствия тенденции к росту аденомы до планирования беременности и пристального наблюдения за состоянием пациентки.

Главное преимущество оперативного вмешательства по сравнению с другими методами лечения — быстрое наступление ремиссии заболевания в случае радикальной операции. У большинства пациенток после удаления кортикотропиномы или кортикостеромы развивается надпочечниковая недостаточность, что требует назначения в послеоперационном периоде заместительной терапии глюкокортикоидами в виде монотерапии или в сочетании с минералокортикоидами на период до нормализации функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. В некоторых случаях потребность в экзогенных глюкокортикоидах может сохраняться в течение всей жизни.

При прогрессирующем течении заболевания, наличии противопоказаний к операции или при необходимости блокировать очень высокую продукцию кортизола на этапе подготовки к хирургическому лечению возможно кратковременное назначение медикаментозной терапии [3]. Для медикаментозного контроля ЭГ используются различные препараты, воздействующие непосредственно на кортикотропиному (пасиреотид, каберголин), блокирующие стероидогенез в надпочечниках (кетоконазол, митотан, а также незарегистрированные в России препараты — метирапон, аминоглутетимид, этомидат, осилодростат) и конкурентно блокирующие рецепторы к глюкокортикостероидам (мифепристон), однако в период беременности предпочтительным является назначение метирапона [29, 50]. Данный препарат давно используется у беременных, хорошо переносится и не оказывает тератогенное действие на плод. Однако метирапон проходит через плацентарный барьер и может влиять на стероидогенез в надпочечниках плода [58—60]. Кроме того, метирапон ингибирует синтез альдостерона, приводя к накоплению его предшественников со слабой минералокортикоидной активностью, тем самым повышается риск развития артериальной гипертензии и преэклампсии [8, 35, 60].

Имеются ограниченные данные об использовании кетоконазола у беременных [8, 61, 62]; кроме того, данный препарат довольно токсичен, оказывает тератогенное действие и способен вызывать задержку внутриутробного развития плода [63]. Оказывая антиандрогенное действие, кетоконазол в период беременности может приводить к нарушению развития наружных гениталий у плода мужского пола [29]. В литературе имеется сообщение об успешном использовании кетоконазола у беременной 39 лет с болезнью Иценко—Кушинга [64]. В анамнезе пациентки — две неэффективные транссфеноидальные аденомэктомии, лучевая терапия, лечение кетоконазолом в дозе 200—400 мг/сут, на фоне которого наступила беременность. Препарат был отменен и вновь назначен на сроке 16 нед в дозе 100 мг/сут в связи с резким ухудшением течения заболевания. Беременность протекала без серьезных осложнений, завершилась рождением здоровой девочки.

В настоящее время описаны 3 наблюдения лечения каберголином во время беременности [65—67]. На фоне терапии были отмечены нормализация содержания кортизола в суточной моче, значимое снижение уровня АКТГ, клиническая ремиссия заболевания. Авторами был сделан вывод о потенциальной возможности назначения каберголина при лечении ЭГ и особенно болезни Иценко—Кушинга беременным.

Таким образом, если во время беременности диагностирована активная стадия ЭГ, вопрос о методе лечения решается индивидуально. В случае стабильного течения заболевания рекомендуется динамическое наблюдение. Если беременность протекает с выраженными осложнениями, то выполнение оперативного вмешательства во II триместре в большинстве случаев позволяет добиться быстрого наступления ремиссии заболевания.

Заключение

ЭГ в период беременности встречается редко и требует тщательной диагностики, поскольку ассоциируется со значительным риском развития осложнений как для матери, так и для плода. Однако само наличие ЭГ не служит показанием к прерыванию беременности, поскольку в большинстве случаев данное состояние может успешно контролироваться.

Факторами, позволяющими предположить заболевание, являются ЭГ в анамнезе, наличие нескольких специфичных проявлений гиперкортицизма с ранних сроков беременности, отягощенный акушерский анамнез. Рекомендовано проведение двух диагностических тестов: определение кортизола в слюне и в суточной моче, а в случае положительных результатов — направление на топографическое обследование. Вопрос о выборе метода лечения решается индивидуально в каждом конкретном случае: возможно динамическое наблюдение беременной, оперативное вмешательство до 24-й недели гестации, применение лекарственных препаратов по показаниям. Родоразрешение путем кесарева сечения рекомендуется не позднее 36—37-й гестационной недели. Большинство детей, родившихся у матерей, находящихся в стадии ремиссии ЭГ, оказываются практически здоровыми.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Ж.Е. Белая, О.О. Голоунина

Сбор и обработка материала — О.О. Голоунина, С.А. Гронская

Написание текста — О.О. Голоунина, С.А. Гронская

Редактирование — Ж.Е. Белая, Л.К. Дзеранова, М.Г. Павлова, В.В. Фадеев, Т.В. Казначеева, О.О. Голоунина, С.А. Гронская

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Participation of authors:

Concept and design of the study — Zh.E. Belaya, O.O. Golounina

Data collection and processing — O.O. Golounina, S.A. Gronskaia

Text writing — O.O. Golounina, S.A. Gronskaia

Editing — Zh.E. Belaya, L.K. Dzeranova, M.G. Pavlova, V.V. Fadeev, T.V. Kaznacheeva, O.O. Golounina, S.A. Gronskaia

Authors declare lack of the conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В., Дзеранова Л.К., Марова Е.И., Арапова С.Д., Молитвословова Н.Н., Зенкова Т.С., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Метаболические осложнения эндогенного гиперкортицизма. Выбор пациентов для скрининга. *Ожирение и метаболизм*. 2013;10:1:26-31.
Belaya ZhE, Rozhinskaya LY, Dragunova NV, Dzeranova LK, Marova EI, Arapova SD, Molitvoslovova NN, Zenkova TS, Mel'nichenko GA, Dedov II. Metabolic complications of endogenous Cushing: patient selection for screening. *Ozhirenie i metabolizm*. 2013;10:1:26-31. (In Russ.).
https://doi.org/10.14341/2071-8713-5068
2. Caimari F, Valassi E, Garbayo P, Steffensen C, Santos A, Corcoy R, Webb SM. Cushing's syndrome and pregnancy outcomes: a systematic review of published cases. *Endocrine*. 2017;55:2:555-563.
https://doi.org/10.1007/s12020-016-1117-0
3. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Вагапова Г.Р., Волкова Н.И., Григорьев А.Ю., Гринева Е.Н., Марова Е.И., Мкртумян А.М., Трунин Ю.Ю., Черебилло В.Ю. Болезнь Иценко—Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии*. 2015;61:2:55-77.
Mel'nichenko GA, Dedov II, Belaya ZhE, Rozhinskaya LY, Vagapova GR, Volkova NI, Grigor'ev AY, Grineva EN, Marova EI, Mkrtumayn A., Trunin YuYu, Cherebillo VYu. Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problemy endokrinologii (Mosk)*. 2015;61:2:55-77. (In Russ.).
https://doi.org/10.14341/probl201561255-77
4. Lindsay JR, Nieman LK. The Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocrine Rev.* 2005;26:6:775-799.
https://doi.org/10.1210/er.2004-0025
5. Lim WH, Torpy DJ, Jeffries WS. The medical management of Cushing's syndrome during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;168:1:1-6.
https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.12.015
6. Pourali L, Vatanchi AM, Hamidi A. A Case of Cushing's syndrome in pregnancy. *Iran J Med Sci*. 2017;42:6:607-610.
7. Kita M, Sakalidou M, Saratzis A, Ioannis S, Avramidis A. Cushing's syndrome in pregnancy: report of a case and review of the literature. *Hormones (Athens)*. 2007;6:3:242-246.
8. Zieleniewski W, Michalak R. A successful case of pregnancy in a woman with ACTH-independent Cushing's syndrome treated with ketoconazole and metyrapone. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33:5:349-352.
https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1290070
9. Andreescu CE, Alwani RA, Hofland J, Looijenga LHJ., de Herder WW, Hofland LJ, Feelders RA. Adrenal Cushing's syndrome during pregnancy. *Eur J Endocrinol*. 2017;177:5:13-20.
https://doi.org/10.1530/EJE-17-0263
10. Wang W, Yuan F, Xu D. Cushing's syndrome during pregnancy caused by adrenal cortical adenoma: a case report and literature review. *Front Med*. 2015;9:3:380-383.
https://doi.org/10.1007/s11684-015-0407-x
11. Serón-Ferré M, Richter HG, Valenzuela GJ, Torres-Farfan C. Circadian rhythms in the fetus and newborn: Significance of interactions with maternal physiology and the environment. *Prenatal and Postnatal Determinants of Development*. 2016;147-165.
12. Chatuphonprasert W, Jarukamjorn K, Ellinger I. Physiology and pathophysiology of steroid biosynthesis, transport and metabolism in the human placenta. *Front Pharmacol*. 2018;9:1027.
https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01027
13. Sandman CA. Prenatal CRH: An integrating signal of fetal distress. *Dev Psychopathol*. 2018;30:3:941-952.
https://doi.org/10.1017/S0954579418000664
14. Solano ME, Arck PC. Steroids, Pregnancy and Fetal Development. *Front Immunol*. 2019;10:3017.
https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03017
15. Bates K, Herzog ED. Maternal-fetal circadian communication during pregnancy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:198.
https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00198
16. Kazma JM, van den Anker J, Allegaert K, Dallmann A, Ahmadzia HK. Anatomical and physiological alterations of pregnancy. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2020;47:4:271-285.
https://doi.org/10.1007/s10928-020-09677-1
17. Gore AC. Prenatal Programming and Endocrinology. *Endocrinology*. 2015;156:10:3403-3404.
https://doi.org/10.1210/en.2015-1671
18. Simister N. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine*. 2003;21:24:3365-3369.
https://doi.org/10.1016/S0264-410X(03)00334-7
19. Salvante KG, Milano K, Kliman HJ, Nepomnaschy PA. Placental 11 β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11β-HSD2) expression very early during human pregnancy. *J Dev Orig Health Dis*. 2017;8:2:149-154.
https://doi.org/10.1017/S2040174416000611
20. Zhu P, Wang W, Zuo R, Sun K. Mechanisms for establishment of the placental glucocorticoid barrier, a guard for life. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76:1:13-26.
https://doi.org/10.1007/s00018-018-2918-5
21. Waffarn F, Davis EP. Effects of antenatal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis of the fetus and newborn: experimental findings and clinical considerations. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207:6:446-454.
https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.06.012
22. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *The Lancet*. 2015;386:9996:913-927.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61375-1
23. Feelders R, Sharma S, Nieman L. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *CLEP*. 2015:281.
https://doi.org/10.2147/CLEP.S44336
24. Vilar L, Freitas M da C, Lima LHC, Lyra R, Kater CE. Cushing's syndrome in pregnancy: an overview. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51:8:1293-1302.
25. Nassi R, Ladu C, Vezzosi C, Mannelli M. Cushing's syndrome in pregnancy. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31:2:102-104.
https://doi.org/10.3109/09513590.2014.984680
26. Dogansen S. Uncomplicated pregnancy in a patient with Cushing's disease. *Acta Endo (Buc)*. 2017;13:2:215-219.
https://doi.org/10.4183/aeb.2017.215
27. St-Jean M, MacKenzie-Feder J, Bourdeau I, Lacroix A. Exacerbation of Cushing's syndrome during pregnancy: stimulation of a cortisol-secreting adrenocortical adenoma by ACTH originating from the foeto-placental unit. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2019;2019: 18-0115.
https://doi.org/10.1530/EDM-18-0115
28. Touiti A, Mghari GE, Ansari NE. Syndrome de Cushing pendant la grossesse: à propos d'un cas d'adénome surrénalien. *Pan Afr Med J*. 2015;21:79-90.
https://doi.org/10.11604/pamj.2015.21.81.6775
29. Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, Nieman LK. Cushing's Syndrome during pregnancy: Personal experience and review of the literature. *J Clinl Endocrinol Metab*. 2005;90:5:3077-3083.
https://doi.org/10.1210/jc.2004-2361

30. Achong N, D'Emden M, Fagermo N, Mortimer R. Pregnancy-induced Cushing's syndrome in recurrent pregnancies: Case report and literature review: Pregnancy-induced Cushing's syndrome. *Australian New Zealand J Obstet Gynaecol.* 2012;52:1:96-100. https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2011.01388.x

31. Kasperlik-Zaluska AA, Szczupacka I, Leszczynska-Bystrzanowska J, Drus-Przybyszewska G. Pregnancy-dependent Cushing's syndrome in three pregnancies. *BJOG:An International Journal of O&G.* 2000;107:6:810-812. https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb13348.x

32. Xu J, Wang Y, Shan L, Gu W., Zeng W. Recurrent ACTH-independent Cushing's syndrome in multiple pregnancies. *Gynecoll Endocrinol.* 2013;29:4:309-310. https://doi.org/10.3109/09513590.2012.743014

33. Гронская С.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Пономарева Т.А. Течение беременности и родов и их последствия у пациенток с болезнью Иценко—Кушинга. *Проблемы репродукции*. 2016;22:6:110-114. Gronskaya SA, Belaya ZhE, Mel'nichenko GA, Dzeranova LK, Pigarova EA, Ponomareva TA. The pregnancy and delivery in patients with Cushing's disease. *Problemy reproduktsii.* 2016;22:6:110-114. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/repro2016226110-114

34. Репина М.А. Гиперкортицизм и беременность. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66:3:116-123. Repina MA. Hypercortisolism and pregnancy. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei.* 2017;66:3:116-123. (In Russ.). https://doi.org/10.17816/JOWD663116-123

35. Bronstein MD, Machado MC, Fragoso MCBV. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Management of pregnant patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2015;173:2:85-91. https://doi.org/10.1530/EJE-14-1130

36. Dong D, Li H, Xiao H. The diagnosis and management of Cushing syndrome during pregnancy. *J Obstetr Gynaecol.* 2015;35:1:94-96. https://doi.org/10.3109/01443615.2014.937331

37. Гордюнина С.В. Инсулинорезистентность при беременности (обзор литературы). *Проблемы эндокринологии*. 2013;59:5:61-66. Gordyunina SV. Insulin resistance during pregnancy (a literature review). *Problemy endokrinologii (Mosk).* 2013;59:5:61-66. (In Russ.). https://doi.org/10.14341/probl201359561-66

38. Seraphim APCG, Chiba FY, Pereira RF, Mattera MS de LC, Moimaz SAS, Sumida DH. Relationship among periodontal disease, insulin resistance, salivary cortisol, and stress levels during pregnancy. *Braz Dent J.* 2016;27:2:123-127. https://doi.org/10.1590/0103-6440201600596

39. Machado MC, Fragoso MCBV, Bronstein MD. Pregnancy in Patients with Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(2):441-449. https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.02.004

40. Brue T, Amodru V, Castinetti F. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Management of Cushing's syndrome during pregnancy: solved and unsolved questions. *Eur JEndocrinoly.* 2018;178:6:259-266. https://doi.org/10.1530/EJE-17-1058

41. Jung C, Ho JT, Torpy DJ, Rogers A, Doogue M, Lewis JG, Czajko RJ, Inder WJ. A Longitudinal Study of Plasma and Urinary Cortisol in Pregnancy and Postpartum. *J Clinl Endocrinol Metab.* 2011;96:5:1533-1540. https://doi.org/10.1210/jc.2010-2395

42. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The Diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:5:1526-1540. https://doi.org/10.1210/jc.2008-0125

43. Белая Ж.Е., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В., Дзеранова Л.К., Огнева Н.А., Бутрова С.А., Трошина Е.А., Колесникова Г.С., Дедов И.И. Автоматизированный электрохемилюминесцентный метод определения кортизола в слюне для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением. *Ожирение и метаболизм*. 2011;8:2:56-63. Belaya ZhE, Il'in AV, Mel'nichenko GA, Rozhinskaya LY, Dragunova NV, Dzeranova LK, Ogneva NA, Butrova SA, Troshina EA, Kolesnikova GS, Dedov II. Avtomatizirovannyy elektrokhemilyuminestsentnyy metod opredeleniya kortizola v slyune dlya diagnostiki endogennogo giperkortitsizma sredi patsientov s ozhireniem. *Ozhirenie i metabolism.* 2011;8:2:56-63. (In Russ.). https://doi.org/10.14341/2071-8713-4954

44. Elias PCL, Martinez EZ, Barone BFC, Mermejo LM, Castro M, Moreira AC. Late-night salivary cortisol Has a better performance than urinary free cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:6:2045-2051. https://doi.org/10.1210/jc.2013-4262

45. Lopes LML, Francisco RPV, Galletta MAK, Bronstein MD. Determination of nighttime salivary cortisol during pregnancy: comparison with values in non-pregnancy and Cushing's disease. *Pituitary.* 2016;19:1:30-38. https://doi.org/10.1007/s11102-015-0680-3

46. Jeyaraman K, Ammini AC, Nandita G, Dwivedi SN. Late-night salivary cortisol in normal subjects and in patients with Cushing's syndrome. *Postgraduate Med J.* 2010;86:1017:399-404. https://doi.org/10.1136/pgmj.2009.090787

47. Yaneva M, Kirilov G, Zacharieva S. Midnight salivary cortisol, measured by highly sensitive influence of gender difference. *Arch Phys Med Rehabill.* 2011;92:1987-1991.

48. Belaya ZE, Iljin AV, Melnichenko GA, Rozhinskaya LY, Dragunova NV, Dzeranova LK, Butrova SA, Troshina EA, Dedov II. Diagnostic performance of late-night salivary cortisol measured by automated electrochemiluminescence immunoassay in obese and overweight patients referred to exclude Cushing's syndrome. *Endocrine.* 2012;41:3:494-500. https://doi.org/10.1007/s12020-012-9658-3

49. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ., Park AL. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA.* 2016;316:9:952. https://doi.org/10.1001/jama.2016.12126

50. Woodmansee WW. Pituitary disorders in pregnancy. *Neurol Clin.* 2019;37:1:63-83. https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.09.009

51. Tang K, Lu L, Feng M, Zhang H, Chen K, Sun X, Zhu H, Wang R, Lu Z. The incidence of pregnancy-associated Cushing's disease and its relation to pregnancy: a retrospective study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:305. https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00305

52. Abbassy M, Kshettry V, Hamrahian A, Johnston P, Dobri G, Avitsian R, Woodard T, Recinos P. Surgical management of recurrent Cushing's disease in pregnancy: A case report. *Surg Neurol Int.* 2015;26:6:640. https://doi.org/10.4103/2152-7806.170472

53. Katulski K, Podfigurna-Stopa A, Maciejewska-Jeske M, Ruchala M, Gurgul E, Szymankiewicz M, Breborowicz GH, Karmelita-Katulska K, Stajgis M, Biczysko M. Cushing's syndrome in pregnancy: a case report and mini review of the literature. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30:5:345-349. https://doi.org/10.3109/09513590.2013.879857

54. Sammour RN, Saiegh L, Matter I, Gonen R, Shechner C, Cohen M, Ohel G, Dickstein G. Adrenalectomy for adrenocortical adenoma causing Cushing's syndrome in pregnancy: a case report and review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;165:1:1-7. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.05.030

55. Martínez García R, Martínez Pérez A, Domingo del Pozo C, Sospedra Ferrer R. Cushing's syndrome in pregnancy. Laparoscopic adrenalectomy during pregnancy: the mainstay treatment. *J Endocrinol Invest.* 2016;39:3:273-276. https://doi.org/10.1007/s40618-015-0345-0

56. Pricolo VE, Monchik JM, Prinz RA, DeJong S., Chadwick DA., Lamberton RP. Management of Cushing's syndrome secondary to adrenal adenoma during pregnancy. *Surgery.* 1990;108:6:1077-1078.

57. Jornayvaz FR, Assie G, Bienvenu-Perrard M, Coste J, Guignat L., Bertherat J, Silvera S, Bertagna X, Legmann P. Pregnancy does not accelerate corticotroph tumor progression in nelson's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:4:658-662. https://doi.org/10.1210/jc.2010-2235

58. Close CF, Mann MC, Watts JF, Taylor KG. ACTH-independent Cushing's syndrome in pregnancy with spontaneous resolution after delivery: control of the hypercortisolism with metyrapone.: Case report. *Clin Endocrinol.* 1993;39:3:375-379. https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1993.tb02380.x

59. Aron DC, Schnall AM, Sheeler LR. Spontaneous resolution of Cushing's syndrome after pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:2:472-474. https://doi.org/10.1016/0002-9378(90)90413-2

60. Hana V, Dokoupilova M, Marek J, Plavka R. Recurrent ACTH-independent Cushing's syndrome in multiple pregnancies and its treatment with metyrapone. *Clin Endocrinol.* 2001;54:2:277-281. https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01055.x

61. Berwaerts J, Verhelst J, Mahler C, Abs R. Cushing's syndrome in pregnancy treated by ketoconazole: Case report and review of the literature. *Gynecol Endocrinol.* 1999;13:3:175-182. https://doi.org/10.3109/09513599909167552

62. Boronat M. Marrero D, López-Plasencia Y, Barber M, Schamann Y, Nóvoa FJ. Successful outcome of pregnancy in a patient with Cushing's disease under treatment with ketoconazole during the first trimester of gestation. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27:9:675-677. https://doi.org/10.3109/09513590.2010.521268

63. Lindsay JR, Nieman LK. Adrenal Disorders in Pregnancy. *Endocrinol Metabol Clin North Am.* 2006;35:1:1-20. https://doi.org/10.1016/j.ecl.2005.09.010

64. Costenaro F, Rodrigues TC, de Lima PB, Ruszczyk J, Rollin G, Czepielewski MA. A successful case of Cushing's disease pregnancy treated with ketoconazole. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31:3:176-178. https://doi.org/10.3109/09513590.2014.995615

65. Woo I, Ehsanipoor RM. Cabergoline therapy for Cushing disease throughout pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122:2:485-487. https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31829e398a

66. Nakhleh A, Saiegh L, Reut M, Ahmad MS, Wirsansky Pearl I, Shechner C. Cabergoline treatment for recurrent Cushing's disease during pregnancy. *HJ.* 2016;15:3:453-458. https://doi.org/10.14310/horm.2002.1685

67. Sek KS-Y, Deepak DS, Lee KO. Use of cabergoline for the management of persistent Cushing's disease in pregnancy. *BMJ Case Reports.* 2017;bcr-2016-217855. https://doi.org/10.1136/bcr-2016-217855

Поступила 02.02.2021

Received 02.02.2021

Принята к печати 16.03.2021

Accepted 16.03.2021