



¹ Городская
клиническая
больница № 29
им. Н.Э. Баумана

² Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Особенности ведения беременности, родов, периода грудного вскармливания при надпочечниковой недостаточности

М.И. Свиридова, к.м.н.¹, В.А. Учамприна, к.м.н.¹, С.В. Пылина²

Адрес для переписки: Мария Ивановна Свиридова, marysdoc@rambler.ru

Для цитирования: Свиридова М.И., Учамприна В.А., Пылина С.В. Особенности ведения беременности, родов, периода грудного вскармливания при надпочечниковой недостаточности // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 13. С. 6–10.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-13-6-10

Первичная надпочечниковая недостаточность – относительно редкое заболевание. Ее встречаемость среди беременных также крайне низка. Согласно данным работников центра эндокринных заболеваний у беременных женщин городской клинической больницы № 29 им. Н.Э. Баумана, частота встречаемости патологии у женщин составляет один – три случая на 10 тыс. в год.

Актуальность проблемы заключается в том, что у таких пациенток трудно дифференцировать декомпенсацию заболевания от беременности – и в том и в другом случае отмечаются тошнота и гипотензия. Кроме того, им необходима особая терапия как в период беременности, так и после родов. В статье представлен клинический случай ведения беременности, родов и послеродового периода при хронической надпочечниковой недостаточности.

Ключевые слова: надпочечниковая недостаточность, кортикостероиды, беременность, роды, грудное вскармливание

Введение

Первичная надпочечниковая недостаточность характеризуется отсутствием достаточного количества глюко- и минералокортикостероидов – гормонов, обеспечивающих энергетический и водно-солевой гомеостаз.

Данное заболевание считается редким – от 100 до 140 случаев на 1 млн населения. При этом новые случаи выявляются с частотой 4 на 1 млн в год [1–3].

До появления заместительной терапии глюкокортикостероидами беременность в сочетании с надпочечниковой недостаточностью ассоциировалась с высокой материнской смертностью и риском задержки роста плода [4].

Адекватная заместительная терапия способствовала вынашиванию беременности и рождению детей с нормальной массой тела.

Терапия глюкокортикостероидами должна подбираться с учетом возраста и массы тела пациенток. Необходимо отметить, что физиологические процессы (пубертат, беременность, роды), оперативные вмешательства, стрессы также требуют дополнительной коррекции принимаемых препаратов.

С наступлением беременности секреция глюкокортикостероидов постепенно увеличивается, преимущественно в третьем триместре, поэтому дозы препаратов для заместительной терапии увеличиваются.

Вопрос о необходимости повышения дозы минералокортикостероидов во время беременности остается открытым. Высокие уровни прогестерона и предсердного натрийуретического пептида в этот период оказывают дополнительный натрийуретический эффект. Для оценки адекватности дозы минералокортикостероидов необходим регулярный контроль уровня электролитов в крови и артериального давления. На уровень ренина плазмы ориентироваться сложно из-за отсутствия референсных значений для беременных.

После родов и в период грудного вскармливания уровень кортизола снижается до исходного [5]. Это вновь требует коррекции доз препаратов.

Установлено, что правильно подобранное лечение пациенток с надпочечниковой недостаточностью обуславливает нормальное протекание не только беременности, но и родов, периода грудного вскармливания.



Клинический случай

Описание

Пациентка, 25 лет, самостоятельно поступила в родильный дом при городской клинической больнице № 29 им. Н.Э. Баумана (ГКБ № 29) на 38-й неделе беременности в связи с родовым излитием околоплодных вод.

Инфекционный анамнез: в детстве перенесла ветряную оспу, краснуху, неоднократно болела острой респираторной вирусной инфекцией.

Аллергологический анамнез: поллиноз на плесень.

Акушерско-гинекологический анамнез: менструации с 13 лет, установились сразу, умеренные, безболезненные, по пять – семь дней, через 28 дней. При выявлении надпочечниковой недостаточности – аменорея в течение года, при нормализации функции надпочечников – самостоятельное восстановление менструального цикла. Половая жизнь с 16 лет, состоит в браке. Настоящая беременность первая, наступила самостоятельно.

Антропометрические показатели: рост – 156 см, масса тела до беременности – 48 кг, индекс массы тела – 19,7 кг/м².

Анамнез в отношении надпочечниковой недостаточности: с 2008 г. витилиго на коже параорбитальных областей и конечностей, с 2009 г. потемнение кожных покровов, с 2010 г. нарушение менструального цикла по типу аменореи. С сентября 2012 г. нарастание слабости, снижение работоспособности, ухудшение памяти. В это же время впервые был выявлен гипотиреоз как исход хронического аутоиммунного тиреоидита (тиреотропный гормон (ТТГ) – 7,10 (норма 0,35–4,94) мкМЕ/мл, свободный тироксин (св. Т₄) – 9,95 (9,00–19,05) пмоль/л, антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) – 359,08 (0–5,61) МЕ/мл). Назначена заместительная терапия левотироксином натрия в дозе 50 мкг/сут. В октябре 2012 г. пациентку дважды экстренно госпитализировали в стационар. Первая госпитализация по поводу жалоб на боли в левой мезогастральной и подвздошной областях. При обследовании хирургической патологии не выявлено. Однако подтвержден гипотиреоз (ТТГ – 10,2 мкМЕ/мл) и скорректирована доза L-тироксина. Вторая госпитализация через неделю в связи с развитием гипогликемической комы, купированной введением 40%-ного раствора глюкозы. По результатам обследования: кортизол – 27,6 (норма 138–635) нмоль/л, адренокортикотропный гормон (АКТГ) – 1250 (менее 46) пг/мл, альдостерон – 4,99 (лежа от 8,0 до 172, стоя от 3 до 355) пг/мл. Диагностирована первичная хроническая надпочечниковая недостаточность. Подобрана заместительная терапия: гидрокортизон в дозе 20 мг/сут, преднизолон в дозе 5 мг после ужина. Левотироксин натрия отменен.

В дальнейшем у пациентки неоднократно отмечались признаки передозировки глюкокортикостероидов – повышение артериального давления до 130/85 мм рт. ст., прибавка массы тела, появление фиолетовых стрий на груди, бедрах, голених, что

требовало коррекции терапии надпочечниковой недостаточности.

При наступлении беременности получала следующую заместительную терапию: гидрокортизон утром и в обед в дозе 10 мг, вечером в дозе 5 мг, флудрокортизон в дозе 25 мкг утром перед приемом пищи.

На 24-й неделе беременности обратилась к эндокринологу с жалобами на боли внизу живота, тошноту, рвоту, головные боли.

По результатам лабораторных исследований состояние расценено как субкомпенсация первичной надпочечниковой недостаточности.

Пациентка переведена на внутримышечное введение гидрокортизона. В дальнейшем при переводе на пероральный прием дозы минерало- и глюкокортикостероидов были увеличены: гидрокортизон утром и в обед в дозе 15 мг, вечером в дозе 10 мг, флудрокортизон в дозе 50 мкг утром перед приемом пищи.

Кроме того, на сроке 24 недели был выявлен гестационный сахарный диабет (гликемия натощак – 5,1 ммоль/л). Рекомендована диета с исключением легкоусвояемых углеводов.

На фоне лечения отмечены компенсация надпочечниковой недостаточности и нормализация углеводного обмена.

Биохимический анализ крови: К⁺ – 4,29 (норма 3,50–5,10) ммоль/л, Na⁺ – 137,6 (136,0–145,0) ммоль/л, Fe – 5,2 (10,7–32,3) мкмоль/л, ферритин – 11,6 (10,0–150,0) мкг/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 20,4 (0,0–35,0) ЕД/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 11,4 (0,0–35,0) ЕД/л, общий белок – 63,3 (66,0–83,0) г/л, альбумин – 37,1 (33,0–52,0) г/л, глюкоза – 4,16 (4,00–5,00) ммоль/л, креатинин – 55 (58–96) мкмоль/л.

Гормональное исследование: АКТГ – 76 (норма 0–46) пг/мл, ТТГ – 1,47 (0,20–3,00) мкМЕ/мл.

Исследование минерального обмена: 25-гидроксиголекальциферол (25(ОН)D) – 58,7 (норма 30,0–60,0) нг/дл, общий Са – 2,35 (2,20–2,65) ммоль/л, Mg – 0,784 (0,770–1,030) ммоль/л, P – 1,15 (0,81–1,45) ммоль/л.

При поступлении в роддом: состояние удовлетворительное, в сознании, общается адекватно. Зрение ясное, голова не болит. Положение активное. Вес – 56 кг, прибавка массы тела за время беременности – 8 кг. Температура тела – 36,7 °С, частота дыхательных движений – 18 в минуту, частота сердечных сокращений – 106 в минуту, артериальное давление – 114/77 мм рт. ст. Кожные покровы нормальной влажности, отмечается витилиго на коже вокруг глаз. Видимые слизистые оболочки чистые, умеренно влажные, с небольшим коричневатым оттенком. Подкожно-жировая клетчатка развита нормально, распределена равномерно, отеков нет. Молочные железы одинаковых размеров, округлой формы, при надавливании на соски отделяется молозиво. Щитовидная железа не увеличена, мягкоэластической консистенции, безболезненная при пальпации, смещается при глотании. Язык влажный, чистый, живот увеличен в объеме за счет бе-



ременной матки. Стул регулярный, мочеиспускание свободное, безболезненное.

Акушерское обследование: срок родов по последней менструации (26.09.2019) – 02.07.2020 (37 недель 2 дня), по первому скринингу (27.12.2019, 13 недель) – 03.07.2020 (37 недель 1 день), по данным женской консультации – 03.07.2020 (37 недель 1 день).

При осмотре матка увеличена до доношенной беременности. Высота дна – 46 см, окружность живота – 98 см. Матка при пальпации мягкая, безболезненная во всех отделах. Родовая деятельность отсутствует. Положение плода продольное, предлежит головка плода, прижата ко входу в малый таз, подтекают светлые воды.

Ультразвуковое исследование плода: масса – 3300 г, бипариетальный размер – 90 мм, окружность живота – 347 мм (91 перцентиль), толщина мягких тканей головы – 1,9 мм, шеи – 2,6 мм, живота – 1,8 мм (норма), размер печени – 47 мм, индекс амниотической жидкости – 5,5 мм, головное предлежание, показатели маточно-плацентарного кровотока в норме.

Биохимический анализ крови: K^+ – 3,7 ммоль/л, Na^+ – 141 ммоль/л, Fe – 31,8 мкмоль/л, общий Са – 2,45 ммоль/л, АСТ – 25 ЕД/л, АЛТ – 17 ЕД/л, глюкоза – 3,86 ммоль/л, креатинин – 45 мкмоль/л.

Клинический анализ крови: гемоглобин – 123 (норма 110–140) г/л, лейкоциты – $9,1 \times 10^9$ (норма 3–12) ЕД/л, тромбоциты – 153×10^9 (норма 140–340) ЕД/л.

Клинический диагноз: беременность 37 недель 2 дня, головное предлежание, первичная надпочечниковая недостаточность, медикаментозная компенсация, гестационный сахарный диабет, на диетотерапии, дородовое излитие околоплодных вод.

Родоразрешение, состояние новорожденного и матери

Через десять часов после излития околоплодных вод отмечена родовая деятельность. В начале активной фазы родов внутривенно болюсно введено 100 мг гидрокортизона, через шесть часов – повторно 100 мг, еще через шесть – 75 мг, еще через шесть часов – 50 мг.

Во время родов артериальное давление в пределах целевых значений, гликемия – от 3,9 до 6,2 ммоль/л. Роды своевременные, вертикальные.

У пациентки родился доношенный мальчик весом 3120 г. Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни – восемь баллов, на пятой минуте – девять баллов. Контроль гликемии 2,4 – 2,5 – 2,0 ммоль/л с тенденцией к гипогликемии.

При осмотре неонатологом признаки церебральной депрессии новорожденного, дыхательной недостаточности первой степени (умеренные спастические движения, цианоз), транзиторная гипогликемия до 1,9 ммоль/л, в связи с чем осуществлен перевод в отделение интенсивной терапии.

В отделении интенсивной терапии новорожденному в течение двух суток проводились инфузионная терапия с целью поддержания водно-электролитно-

го баланса, мониторинг частоты сердечных сокращений, артериального давления, насыщения крови кислородом, диуреза, показателей биохимического анализа крови.

Проведено обследование новорожденного.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: эхографические признаки структурных изменений не выявлены, область надпочечников визуально не изменена, размеры симметричны, структура эхооднородная.

Нейросонография: эхографические признаки морфологической незрелости структур центральной нервной системы.

Биохимический анализ крови: общий белок – 67,9 г/л, креатинин – 115 мкмоль/л, глюкоза – 2,38 ммоль/л, K^+ – 3,8 ммоль/л, Na^+ – 133 ммоль/л, Mg – 0,92 ммоль/л.

Артериальное давление – 93/75 мм рт. ст., температура тела – 36,5 °С.

После родов пациентка отказалась от грудного вскармливания, аргументируя это возможностью влияния получаемых кортикостероидов на функцию надпочечников новорожденного.

Учитывая тенденцию к гипогликемии у новорожденного, назначена энтеральная нагрузка – кормление по 10 мл шесть раз в день.

В связи с отказом от грудного вскармливания рекомендован докорм смесью, что позволило стабилизировать глюкозу в крови на уровне 2,9–5,3 ммоль/л (норма для новорожденных).

Через двое суток новорожденный переведен на второй этап выхаживания матерью в ГКБ № 29.

Выписан через пять дней домой под наблюдение педиатра по месту жительства.

Обсуждение

В связи с возрастанием потребности в глюко- и минералокортикостероидах во время беременности пациентки с надпочечниковой недостаточностью должны регулярно наблюдаться эндокринологами. Изменение доз препаратов следует проводить под контролем как клинических (прибавка массы тела, значения артериального давления, отечность), так и лабораторных (K^+ , Na^+ , глюкоза в крови) показателей.

Из-за риска декомпенсации надпочечниковой недостаточности родоразрешение показано в специализированном роддоме. При этом необходимо внутривенное или внутримышечное введение глюкокортикостероидов с последующим быстрым снижением доз и возвращением к исходной пероральной терапии в течение трех дней после родов [1].

Следующий важный момент – грудное вскармливание.

На сегодняшний день установлено, что грудное молоко помимо пищевой ценности представляет ценность с точки зрения оптимального состава микро- и макроэлементов.

Кроме того, грудное молоко содержит иммуноглобулины А и G, а также лизоцим.



Гормоны коры надпочечников, в частности кортикостероиды, содержатся (то есть присутствуют в физиологическом состоянии) в грудном молоке в норме [6]. Предполагается их положительное влияние на рост и развитие ребенка. Однако количество подтверждающих данный факт исследований недостаточно.

Роль грудного вскармливания неоспорима в формировании нормальной микрофлоры кишечника ребенка, преимущественно из-за содержащейся в нем β -лактозы, способствующей росту бифидобактерий. Грудное вскармливание важно и для формирования психоэмоциональной связи между матерью и ребенком.

В связи со сказанным остро стоит вопрос о медицинских противопоказаниях для грудного вскармливания при приеме матерью препаратов с уровнем тератогенности В и С, согласно классификации экспертов Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. Известно, что глюко- и минералокортикостероиды, применяемые для лечения надпочечниковой недостаточности, имеют уровень тератогенности С. Их использование во время беременности обосновывается тем, что потенциальная польза превосходит возможный вред, а также жизненными показаниями. Вопрос совместимости грудного вскармливания с данным типом лечения остается малоизученным.

В литературе описаны единичные случаи возникновения у ребенка надпочечниковой недостаточности при применении матерью топического глюкокортикостероида на околососковую область [7]. Это обусловило попадание с молоком высоких доз препарата, не преодолевшего естественные барьеры организма.

В российских [1] и европейских [8] клинических рекомендациях по диагностике и лечению надпочечниковой недостаточности у взрослых представлено лечение данного заболевания во время беременности, в то же время не отражена возможность грудного вскармливания на фоне такой терапии.

На сегодняшний день в Российской Федерации грудное вскармливание регулируется Программой оптимизации вскармливания детей первого года жизни [9], в которой рекомендуется проверять принимаемые препараты на сайте государственного регистра лекарственных средств (<https://www.rlsnet.ru/>). Если прием препарата несовместим с грудным вскармливанием и не может быть отменен, грудное вскармливание на время лечения целесообразно прекратить. Указывается, в частности, что глюко- и минералокортикостероиды необходимо отменить на период грудного вскармливания или прервать грудное вскармливание, если их отмена невозможна. Обозначен также риск возникновения надпочечниковой недостаточности у детей. Им показано диспансерное наблюдение, если грудное вскармливание продолжалось на фоне терапии. Какие-либо дозозависимые риски возникновения данной патологии у новорожденных не отмечены.

Необходимо подчеркнуть, что, по мнению экспертов Британского общества ревматологов и Американской академии педиатрии, прием глюкокортикостероидов с целью лечения ревматологических заболеваний безопасен во время беременности и совместим с грудным вскармливанием [10, 11].

Доводом в пользу сохранения грудного вскармливания при лечении кортикостероидами стали результаты ряда исследований, в которых оценивался уровень экскреции глюкокортикостероидов в молоко матери в зависимости от дозы препаратов. В исследовании L. Ost и соавт. при приеме 80 мг преднизолона в сутки экскреция составила менее 0,1% полученной дозы, что соответствует менее 10% эндогенной продукции кортизола у ребенка [12]. Был сделан вывод, что воздействие на ребенка минимально и грудное вскармливание может быть разрешено при приеме матерью преднизолона до 40 мг/сут.

При лечении надпочечниковой недостаточности используются существенно меньшие дозы глюкокортикостероидов.

C. Voz и соавт. оценили динамику уровня метилпреднизолона в молоке матери в течение трехдневного курса пульс-терапии в стандартной дозе 1000 мг/сут [13]. Концентрация препарата измерялась в молоке в течение 12 часов после инфузии. Поскольку она снижалась в три раза через четыре часа после инфузии, рекомендовано возобновление кормления с соблюдением указанного интервала. Наблюдение за детьми проводилось в течение восьми месяцев по окончании исследования. Возникновения надпочечниковой недостаточности или каких-либо других патологий не выявлено.

В представленном авторами клиническом случае пациентка получала дозы глюко- и минералокортикостероидных препаратов, соответствующие физиологической потребности. Гидрокортизон, принимаемый перорально в дозе 35 мг/сут, с биодоступностью менее 80% [14], по количеству сопоставим с синтезируемым пучковой зоной надпочечника эндогенным кортизолом (10–20 мг/сут) [15]. Флудрокортизона ацетат, принимаемый в дозе 50 мкг/сут, составляет одну треть суточной продукции альдостерона (150 мкг) – главного минералокортикостероида [14]. Доза принимаемого пациенткой гидрокортизона в 4,5 раза меньше допустимой для сохранения лактации дозы преднизолона, использованной в работе L. Ost и соавт. [12].

Исследований экскреции гидрокортизона в грудное молоко не проводилось, однако по аналогии с преднизолоном можно предположить, что при приеме матерью гидрокортизона в дозе 35 мг/сут ребенок дополнительно будет потреблять менее 1% эндогенной продукции кортизола.

Выводы

Приведенный клинический случай позволяет сделать следующие выводы:

- 1) пациенткам с надпочечниковой недостаточностью необходимо более частое наблюдение эндокрино-



- лога во время беременности с оценкой клинических и лабораторных показателей для своевременной коррекции заместительной терапии;
- 2) родоразрешение должно проводиться в специализированном роддоме на фоне внутримышечной/внутривенной терапии глюкокортикостероидами с последующим быстрым снижением доз и возвращением к исходной пероральной терапии в течение трех дней после родов;
 - 3) риск возникновения надпочечниковой недостаточности у ребенка из-за приема матерью глюко- и минералокортикостероидных гормонов ничтожно мал, вследствие чего отмена грудного вскармливания представляется нецелесообразной. 🌐

Литература

1. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Юкина М.Ю. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению хронической надпочечниковой недостаточности у взрослых пациентов (проект) // Consilium Medicum. 2017. Т. 19. № 4. С. 8–19.
2. Chakera A.J., Vaidya B. Addison disease in adults: diagnosis and management // Am. J. Med. 2010. Vol. 123. № 5. P. 409–413.
3. Charmandari E., Nicolaidis N.C., Chrousos G.P. Adrenal insufficiency // Lancet. 2014. Vol. 383. № 9935. P. 2152–2167.
4. O'Shaughnessy R.W., Hackett K.J. Maternal Addison's disease and fetal growth retardation. A case report // J. Reprod. Med. 1984. Vol. 29. № 10. P. 752–756.
5. Lebbe M., Arlt W. What is the best diagnostic and therapeutic management strategy for an Addison patient during pregnancy? // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2013. Vol. 78. № 4. P. 497–502.
6. Чагарова С.А., Лисова И.М., Анфиногенова О.И. Гормональные компоненты грудного молока и их физиологическое значение // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. Т. 14. № 1.1. С. 127–131.
7. De Stefano P., Bongo I.G., Borgna-Pignatti C., Severi F. Factitious hypertension with mineralocorticoid excess in an infant // Helv. Paediatr. Acta. 1983. Vol. 38. № 2. P. 185–189.
8. Bornstein S.R., Allolio B., Arlt W. et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016. Vol. 101. № 2. P. 364–389.
9. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Методические рекомендации. М., 2019.
10. Flint J., Panchal S., Hurrell A. et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding. Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids // Rheumatology (Oxford). 2016. Vol. 55. № 9. P. 1693–1697.
11. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk // Pediatrics. 2001. Vol. 108. № 3. P. 776–789.
12. Ost L., Wettrell G., Björkhem I., Rane A. Prednisolone excretion in human milk // J. Pediatr. 1985. Vol. 106. № 6. P. 1008–1011.
13. Boz C., Terzi M., Karahan S.Z. et al. Safety of IV pulse methylprednisolone therapy during breastfeeding in patients with multiple sclerosis // Mult. Scler. 2018. Vol. 24. № 9. P. 1205–1211.
14. Клиническая фармакология / под ред. В.Г. Кукеса. 5-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
15. Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R. et al. Williams Textbook of Endocrinology. 2015.

Management Features of Pregnancy, Childbirth, and the Period of Breastfeeding in Case of Adrenal Insufficiency

M.I. Sviridova, PhD¹, V.A. Uchamprina, PhD¹, S.V. Pylina²

¹ N.E. Bauman City Clinical Hospital No. 29

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Mariya I. Sviridova, marysadoc@rambler.ru

Primary adrenal insufficiency is a relatively rare disease. Its occurrence among pregnant women is as well extremely low. According to the data of the Center for Endocrine Diseases in Pregnant Women employees of N.E. Bauman City Clinical Hospital No. 29, the incidence of pathology in women is one to three cases per 10 thousand per year. The urgency of the problem lies in the fact that in such patients it is difficult to differentiate the decompensation of the disease from pregnancy – in both cases, nausea and hypotension are noted. In addition, they need special therapy both during pregnancy and after childbirth.

The article presents the clinical case of management of pregnancy, childbirth and the postpartum period in women with chronic adrenal insufficiency.

Key words: adrenal insufficiency, corticosteroids, pregnancy, childbirth, breastfeeding