

Течение беременности и роды у пациентки с ремиссией болезни Иценко—Кушинга на фоне применения ибандроновой кислоты по поводу тяжелого стероидного остеопороза. Клинический случай и обзор литературы

Н.В. ДРАГУНОВА*, д.б.н. Г.С. КОЛЕСНИКОВА, проф. Л.Я. РОЖИНСКАЯ

The course of pregnancy and labour in a patient with the remission of Cushing's disease treated with ibandronic acid for severe steroid-induced osteoporosis. A case report and literature review

N.V. DRAGUNOVA, G.S. KOLESNIKOVA, L.YA. ROZHINSKAYA

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (дир. — акад. РАН и РАМН И.И. Делов) Минздрава РФ, Москва

Бисфосфонаты (БФ) признаны «золотым» стандартом для лечения остеопороза различной этиологии. Однако данные о применении БФ у женщин во время беременности и лактации ограничены. Описан случай успешной беременности, родов и лактации у пациентки, получавшей ибандронат по поводу тяжелого стероидного остеопороза вследствие болезни Иценко—Кушинга. Применение ибандроната при беременности ранее не было описано. Таким образом, применение ибандроновой кислоты не может служить основанием для прерывания беременности или прекращения грудного вскармливания. Однако назначение БФ женщинам репродуктивного возраста должно проводиться по строгим показаниям.

Ключевые слова: бисфосфонаты, беременность, глюкокортикоидный остеопороз, ибандронат, болезнь Иценко—Кушинга.

Therapy with bisphosphonates (BP) is recognized to be «the golden standard» for the treatment of osteoporosis of different etiology. However, the data on the use of BP by the women during pregnancy and lactation are scarce. This paper reports a case of gestation, labour, and lactation in a patient treated with ibandronic acid for severe steroid-induced osteoporosis attributable to Cushing's disease. To our knowledge, the application of ibandronic acid during pregnancy has never been described in the literature before. The present study has demonstrated that therapy with ibandronic acid does not necessarily require the interruption of pregnancy or cessation of birth feeding. Nevertheless, the treatment of the women of reproductive age with BP can be prescribed only upon strict indications.

Key words: bisphosphonates, pregnancy, glucocorticoid-induced osteoporosis, ibandronic acid, Cushing's disease.

Бисфосфонаты (БФ) являются «золотым» стандартом в лечении остеопороза как первичного, так и вторичного. История их применения насчитывает более десятка лет [1—3]. Однако применение БФ во время беременности и лактации, а также у женщин репродуктивного возраста, ограничено из-за длительного периода пребывания препарата в костной ткани и способности проходить плацентарный барьер [4]. Большие дозы БФ у беременных самок крыс и мышей приводили к уменьшению массы плода, накоплению его в костной ткани, снижению роста, аномальному росту зубов [5]. Возможным нежелательным эффектом БФ является гипокальциемия, которая может приводить к ослаблению родовой деятельности.

В одном из недавних обзоров представлены результаты наблюдений за 78 женщинами, получавшими БФ до или во время беременности; 7 из них использовали БФ до или во время лактации [6]. В другом обзоре обобщены исходы беременности у 21 женщины, получавшей БФ [7]. Чаще всего при-

менялись алендронат и памидронат, но иногда также этидронат, ризедронат и золедронат. 24 женщины с вторичным остеопорозом различной этиологии получали алендронат до зачатия и в первые месяцы беременности. БФ назначались по поводу глюкокортикоидного остеопороза, остеопороза при беременности, аутоиммунных заболеваний, несовершенного остеогенеза, паранеопластической гиперкальциемии и др. Значимых аномалий развития плодов выявлено не было. Средний гестационный возраст составил 36,5 нед, средняя масса плода — 2890 г. Зарегистрировано 2 врожденных порока развития, 1 дефект межжелудочковой перегородки (прием клодроновой кислоты); 1 случай врожденной патологии почки и сердца (прием алендроната). Наблюдалось также преждевременное рождение детей, требующих применение искусственной вентиляции легких [8]. Имело место 10 аборт (9 — самопроизвольных и 1 — по жизненным показаниям). Необходимо подчеркнуть, что у всех получавших БФ женщин основное заболевание протекало тяже-

ло и они принимали множество других препаратов [6]. Статистически значимых различий в числе прерываний беременности или дефектов развития плода у пациенток, принимавших БФ, и тех, кто БФ не принимал, выявлено не было.

Недостаточно данных, касающихся приема БФ во время лактации, когда снижается уровень эстрогенов и увеличивается резорбция кости [9, 10]. У пациентки 39 лет, которая получала памидронат по поводу рефлекторной симпатической дистрофии (30 мг 1 раз в месяц), в течение 48 ч после инъекции не было обнаружено присутствия препарата в грудном молоке [11].

Нам не удалось найти данных о применении ибандроновой кислоты на фоне беременности. Почти весь ибандронат связывается белками крови и обладает сравнительно коротким периодом полужизни в мягких тканях (24 дня) [12], что в целом обеспечивает его достаточную безопасность [13].

В описываемом нами случае после подписания пациенткой информированного согласия применялась ибандроновая кислота 3,0 внутривенно 1 раз в 3 мес по поводу тяжелого остеопороза, обусловленного эндогенным гиперкортицизмом (ЭГ).

Описание случая

Пациентка М., 23 лет, обратилась в ФГБУ ЭНЦ с жалобами на боли в спине, повышение массы тела, отсутствие менструаций, сниженное настроение, плаксивость. Аменорея с 2002 г. Лечилась по месту жительства (без эффекта). В ноябре 2005 г. при выходе из электрички почувствовала резкую боль и хруст в позвоночнике. Лечилась у невропатолога по месту жительства (без эффекта). В 2008 г. у пациентки появилось онемение левой стороны тела. Была госпитализирована в клиническую больницу с диагнозом острое нарушение мозгового кровообращения. При МРТ патологии выявлено не было. В мае 2008 г., поливая цветы, вновь ощутила сильную боль в позвоночнике, потребовавшую длительной обезболивающей терапии.

В ФГБУ ЭНЦ диагностирована яркая клиническая картина ЭГ: перераспределение жировой клетчатки на переднюю брюшную стенку, матронизм, выраженные надключичные «подушечки» и отложение жира в области VII шейного позвонка, сухость кожи и легкое образование синяков и петехий. Уровень свободного кортизола в суточной моче — 2413 нмоль/сут (референсный интервал 59,2—413); уровень кортизола в слюне в 23 ч — 51,8 нмоль/л (0,5—9,4) [14], в сыворотке в 8 ч — 681 нмоль/л (123—626), в 23 ч — 673 нмоль/л (46—270); содержание АКТГ в сыворотке — 58,6 пг/мл (0—30).

При повторном МРТ в ФГБУ ЭНЦ аденома гипофиза не визуализировалась. По результатам селективного забора крови из нижних каменистых синусов [15, 16], градиент АКТГ центр/периферия

был равен 1 как до, так и после введения десмопрессина. Предположительный диагноз — АКТГ-эктопированный синдром. МСКТ, МРТ, гастроскопия, колоноскопия, капсульная эндоскопия тонкого кишечника, УЗИ органов шеи и малого таза и диагностическое лапароскопическое исследование с ревизией брюшной полости патологических объемных образований не выявили. В ходе обследования обнаружены компрессионные переломы тел позвонков ThX, ThVII, ThV и потеря минеральной плотности кости до $-2,4$ (Z-score) шейки бедра. Была рекомендована ибандроновая кислота 3,0 внутривенно. После подписания пациенткой информированного согласия первая инфузия ибандроната была проведена 30 октября 2009 г. на фоне ежедневного приема кетоконазола (400—600 мг/сут). В апреле 2010 г. повторно был выполнен селективный забор крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляции десмопрессином с контролем положения катетера по градиенту пролактина [17]. Исследование позволило диагностировать гиперкортицизм центрального генеза (максимальный градиент АКТГ до введения десмопрессина 7,8; после введения десмопрессина 5,7 на фоне базального градиента пролактина больше 2). По всей вероятности, ложноотрицательный результат первого исследования был обусловлен неверной установкой катетера.

10.06.10 пациентке выполнена трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия, в ходе которой выявлена и удалена микроаденома гипофиза. В послеоперационном периоде развились признаки вторичной надпочечниковой недостаточности — выраженная слабость, тошнота, снижение АД до 90/60 мм рт.ст. Назначена гормональная терапия кортизоном ацетат, на фоне которой развился выраженный зуд кожи и сыпь. Препарат был заменен на преднизолон в суточной дозе 7,5 мг. Терапию ибандронатом 3,0 внутривенно 1 раз в 3 мес продолжали до 28.04.11.

Результаты лабораторных исследований приведены в табл. 1—3. На всем протяжении лечения ибандронатом 3,0 пациентка получала препараты кальция и витамина D (согласно национальным клиническим рекомендациям по лечению остеопороза).

Общая прибавка минеральной плотности кости за время терапии ибандронатом составила 11,9% в позвонках и 6,8% в проксимальном отделе бедра. Новых переломов после начала терапии зарегистрировано не было.

На фоне ремиссии заболевания и антирезорбтивной терапии пациентка не предохранялась от беременности (что было ей настоятельно рекомендовано). После 2-недельной задержки менструации больной было проведено УЗИ органов малого таза (14.06.11) и диагностирована беременность 2—2,5 нед. Последняя инъекция ибандроната выполнена

Таблица 1. Биохимические показатели крови исходно и на фоне лечения ибандроновой кислотой

Параметр, ммоль/л	11.11.08	26.10.09	04.06.10	07.06.11	Нормальные значения
Кальций иониз.	1,12	1,14	1,11	1,16	1,03—1,29
Кальций общий	2,36	2,35	2,37	2,41	2,15—2,55
Калий	4,1	3,6	4,1	4,7	3,6—5,3
Фосфор	0,99	0,90		1,1	0,87—1,45
Креатинин	57	49	60	66	44—80

Таблица 2. Маркеры костного обмена исходно и на фоне терапии

Параметр, нг/мл	25.03.09	22.09.09	09.04.10	08.06.11	Нормальные значения
ИФР-1	142,1	51,3	122,9	227,7	150—400
Остеокальцин	3,4	4,3	2,7	12,4	11—43
С-концевой телопептид коллагена типа I	0,10	0,15	0,07	0,35	0,01—0,69
Витамин D	32,6	22,7	28,7	31	15—80

Таблица 3. Данные МПК исходно и на фоне терапии

Параметр	19.11.08		30.10.09		15.04.10		23.12.10		08.06.11	
	BMD, г/см	Z-score								
L1—L4	0,857	-2,3	0,886	-2,2	0,876	-2,2	0,861	-2,3	0,964	-1,5
L2—L4	0,905	-2,1	0,930	-2,0	0,923	-1,9	0,888	-2,2	1,006	-1,3
Neck	0,699	-2,4	0,696	-2,3	0,689	-2,3	0,705	-2,1	0,772	-1,7
Neck total	0,779	-1,6	0,779	-1,7	0,781	-1,6	0,761	-1,7	0,813	-1,3

28.04.11 г., после чего лечение было отменено. К этому времени пациентка уже не получала заместительной терапии глюкокортикоидами.

Течение беременности и родов

I триместр: со слов пациентки, выраженные симптомы токсикоза (тошнота, рвота, потеря аппетита, похудела с 56 до 52 кг). По данным УЗИ диагностирована угроза прерывания беременности. Пациентка была госпитализирована в больницу по месту жительства. При выписке был рекомендован прием утрожестана. Лабораторных исследований не проводилось. Не назначались и препараты кальция и витамина D.

II триместр: протекал без особенностей. Пациентка обратилась в Первую акушерскую клинику МОНИИАГ.

III триместр: на 7-м месяце беременности в моче был обнаружен белок. Гинеколог по месту жительства рекомендовал однократный прием Монурала 3 г. При повторном анализе мочи белок не обнаружен. В МОНИИАГ рекомендован прием Кальций D3 Никомед (500 мг 2 раза в сутки). С целью родоразрешения пациентка была госпитализирована в МОНИИАГ 10.01.12. Диагноз при поступлении: беременность 36 нед. Болезнь Иценко—Кушинга, ремиссия заболевания. Состояние после трансназального удаления эндосellarной кортикотропиномы гипофиза (10.06.10). Стероидный остеопороз, тяжелое течение с множественными компрессионными переломами тел позвонков ThX, VII, V. Перифери-

ческая витреохориоретинальная дистрофия. Равномерное сужение таза I степени. Анемия легкой степени. Rh — отрицательная, кровь без явлений сенсбилизации.

24.01.12 при сроке беременности 38 нед произведено плановое чревосечение по Пфанненштилю. Кесарево сечение в нижнем маточном сегменте разрезом по Дефлеру. В 9 ч 48 мин в головном предлежании извлечен доношенный мальчик массой тела 3120 г, рост 49 см, с оценкой по шкале Апгар 6—8 баллов, обвитие пуповиной по типу «портупеи». Состояние ребенка при рождении тяжелое за счет дыхательной недостаточности, перенесенной умеренной асфиксии в родах. Учитывая необходимость в респираторной поддержке, ребенок из родового зала переведен в палату интенсивной теарапии; через 1 ч после рождения начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ) и инфузионная терапия. На 2-е сутки ребенок был переведен в Московский областной перинатальный центр в отделение интенсивной реанимационной терапии на ИВЛ с клиническим диагнозом: перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза. ВЖК I, синдром угнетения ЦНС. Неонатальная пневмония. Через 6 сут ИВЛ заменена назальными канюлями. Ребенок был переведен на 2-й этап выхаживания недоношенных в тяжелом состоянии за счет неврологической симптоматики в виде синдрома угнетения ЦНС, а также дыхательной недостаточности вследствие пневмонии. В дальнейшем синдром угнетения ЦНС регрессировал, пневмония разрешилась (как клинически, так и

рентгенологически). Масса тела при выписке — 3 295 г.

В течение 11 мес ребенок находился на грудном вскармливании. При нейросонографии по месту жительства патологии не выявлено. Ребенок рос и развивался нормально. На момент последнего визита ребенку 1 год и 6 мес: масса тела — 11 кг 400 г; рост — 89 см. Пациентка чувствовала себя удовлетворительно. Заместительную терапию не получает.

Заключение

Применение ибандроновой кислоты 3,0 внутривенно позволило предупредить появление новых переломов и добиться повышения МПК, снижения маркеров костного разрушения. Беременность, наступившая на фоне терапии ибандронатом, завершилась рождением ребенка без врожденных пороков развития, без отставания в росте и массе тела. Осложнения в послеродовом периоде обусловлены механической асфиксией вследствие обвития пупо-

виной. Исследование уровня кальция при рождении и в течение первого года жизни не проводилось. Клинических симптомов гипокальциемии диагностировано не было.

Таким образом, применение ибандроната у женщины репродуктивного возраста с тяжелым глюкокортикоидным остеопорозом на фоне ЭГ оказалось эффективным и безопасным для последующего рождения здорового ребенка и грудного вскармливания. Однако, учитывая малый опыт применения БФ и только первый опыт применения ибандроната при беременности, необходимо продолжать наблюдения за детьми, рожденными или зачатыми на фоне приема матерью БФ.

Участие авторов:

Концепция и дизайн — Л.Я. Рожинская

Сбор и обработка материала — Н.В. Драгунова, Г.С. Колесникова

Написание текста — Н.В. Драгунова

Редактирование — Л.Я. Рожинская

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. Роль и место бисфосфонатов в профилактике и лечении остеопороза. 10-летний опыт применения алендроната. Остеопороз и остеопатия 2005; 1: 20—30.
2. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Ибандронат (Бонвива) — новое направление в лечении бисфосфонатами. Лучшая приверженность к лечению — лучший результат. Остеопороз и остеопатия 2006; 3: 23—29.
3. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Бисфосфонаты в терапии постменопаузального остеопороза. Доктор Ру 2010; 58: 7: 29—38.
4. Lekamwasam S., Adachi J.D., Agnusdei D., Bilezikian J., Boonen S., Borgstrom F., Cooper C., Diez Perez A., Eastell R., Hofbauer L.C., Kanis J.A., Langdahl B.L., Lesnyak O., Lorene R., McCloskey E., Messina O.D., Napoli N., Obermayer-Pietsch B., Ralston S.H., Sambrook P.N., Silverman S., Sosa M., Stepan J., Suppan G., Wahl D.A., Compston J.E. Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group (2012) A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporos Intern 2012; 23: 2257—2276.
5. Patlas N., Colomb G., Yaffe P., Pinto T., Breuer E., Ornoy A. Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. Teratology 1999; 60: 68—73.
6. Ioannis S.P., Chrysoula L.G., Aikaterini K., George L.P., Papaioannou G., Nikolaos A., Symeon T. The use of bisphosphonates in women prior to or during pregnancy and lactation. J Hormon 2011; 10: 280—291.
7. Levy S., Favez I., Taguchi N., Han J.-Y., Aiello J., Matsui D., Moretti M., Koren G., Ito S. Pregnancy outcome following in utero exposure to bisphosphonates. Bone 2009; 44: 428—430.
8. Amy E., Kaplan F.N., Lishner M., Koren G. FRCPG Taking bisphosphonates during pregnancy. Can Fam Phys 2003; 49: 1281—1282.
9. Losada I., Sartori L., Di Gianantonio E., Zen M., Clementi M., Doria A. Pregnancy — and lactation-associated osteoporosis Davey at all. Bisphosphonates in patients with autoimmune rheumatic diseases: Can they be used in women of childbearing age? Autoimm Rev 2010; 9: 8: 547—552.
10. Vujasinovic-Stupar N., Pejnovic N., Markovic L., Zlatanovic M. Pregnancy-associated spinal osteoporosis treated with bisphosphonates: long-term follow-up of maternal and infants outcome. Rheumatol Int 2012; 32: 3: 819—823.
11. Stathopoulos P. Ioannis, Liakou G. Chrysoula, Katsalira Aikaterini, Trovas George, Lyritis P. George, Papaioannou A. Nikolaos. Tournis Symeon The use of bisphosphonates in women prior to or during pregnancy and lactation. Hormones 2011; 10: 4: 280—291.
12. Body J.J., Pfister T., Bauss F. Preclinical perspectives on bisphosphonate renal safety. Oncologist 2005; 19: Suppl: 3—7.
13. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Бисфосфонаты: мифы и реальность. Эффективная фармакотерапия в эндокринологии 2010; 52—58.
14. 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; 27: 2: 56—63.
15. Дедов И.И., Белая Ж.Е., Ситкин И.И., Марова Е.И., Пржиялковская Е.Г., Ремизов О.В., Рожинская Л.Я. Значение метода селективного забора крови из нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма. Пробл эндокринологии 2009; 55: 35—40.
16. Дедов И.И., Ситкин И.И., Белая Ж.Е., Марова Е.И., Пржиялковская Е.Г., Ремизов О.В., Рожинская Л.Я. Первый опыт использования селективного забора крови из нижних каменистых синусов в России (клиническое наблюдение). Пробл эндокринологии 2009; 55: 11—16.
17. Belaya Z., Sitkin I., Rozhinskaya L., Dzeranova L., Marova E., Arapova S., Molitvoslova N., Kolesnikova G., Melnichenko G. Usefulness of Prolactin IPS/P ratio and dominant ACTH/Prolactin ratio in bilateral inferior petrosal sinus sampling with desmopressin stimulation in patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome. Austr J Clin Endocrinol Metabol 2012; 5: Special Issue: 3: 21.