

# ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ НА СНИЖЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ КОСТНОЙ ПЛОТНОСТИ

А. И. САЗОНОВА<sup>1\*</sup>, Н. В. МОЛАШЕНКО<sup>2</sup>, Е. А. ТРОШИНА<sup>3</sup>

<sup>1</sup> к.м.н., научный сотрудник Терапевтического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup> с.н.сотр., к.м.н., отделение терапии с группой ожирения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва;

<sup>3</sup> д.м.н., профессор, зав. отделением — Отделение терапии с группой ожирения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва.

*Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) является заболеванием, сопровождающимся дефицитом выработки кортизола корой надпочечников и требующим постоянной терапии глюкокортикоидами (ГК). Несмотря на это, в мире до сих пор остается открытым вопрос о необходимости регулярного мониторинга рентгеноденситометрии у пациентов с ВДКН на предмет развития остеопороза. Целью данного исследования было изучение состояния минеральной костной плотности (МПК) у взрослых пациентов с классическими формами ВДКН в российской популяции. Было показано, что снижение МПК встречалось у 22% пациентов с ВДКН и не зависело от степени компенсации и доз принимаемых ГК препаратов. Не было выявлено никаких изменений в маркерах остеогенеза и костной резорбции. Однако дефицит 25-ОН витамина D составлял 89% среди пациентов с ВДКН, что требовало своевременной коррекции у пациентов со снижением МПК.*

**Ключевые слова:** врожденная дисфункция коры надпочечников, остеопороз, минеральная костная плотность, дефицит витамина D.



## ВВЕДЕНИЕ

Длительная глюкокортикоидная (ГК) терапия при любом заболевании может вносить значительный вклад в нарушение минеральной плотности костей (МПК) [1,2]. Лечение классических форм врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) сводится к пожизненному применению ГК для предотвращения адреналовых кризов и нормализации повышенного уровня предшественников андрогенов. Нередко для достижения компенсации заболевания у пациентов с ВДКН требуются супрафизиологические дозы ГК, в связи с чем несомненно важна оценка риска развития остеопороза у таких пациентов.

В 2010 г. в обзоре Bachelot et al. был проведен анализ публикаций по состоянию минеральной плотности у пациентов с ВДКН. [3] Ряд авторов [4-8] действительно показали, что у пациентов с ВДКН выявляется значимое снижение МПК. Однако другие работы [9-11] продемонстрировали отсутствие существенной разницы в МПК между пациентами с ВДКН и группой контроля. Противоречивость результатов может быть объяснена гетерогенностью возрастной выборки. Некоторые авторы [9,10] включали в исследование пациентов детского и юношеского возраста, не достигших конечного роста, что затрудняет оценку полученных результатов. Кроме того, оценку влияния ГК терапии на МПК затрудняет тот факт, что очень трудно определить кумулятивную дозу ГК на протяжении всей жизни, поэтому большинство авторов опирается на связь МПК с дозой ГК терапии только на момент исследования.

При оценке маркеров костеобразования и костной резорбции по данным различных исследований также отмечаются некоторые разногласия. Одни авторы к основным патогенетическим механизмам изменения МПК относят снижение скорости костного обмена и, в частности, снижение уровня остеокальцина [9-10]. Другие выявили преимущественно повышение маркеров костной резорбции: костной щелочной фосфатазы и  $\beta$ -cross laps [7], а также дефицит витамина D [4].

Таким образом, вопрос о необходимости постоянного мониторинга состояния МПК и маркеров костного обмена у пациентов с ВДКН, получающих постоянную ГК терапию,

до сих пор остается нерешенным. Именно поэтому было запланировано данное исследование с целью изучения состояния МПК у взрослых пациентов с классическими формами ВДКН в российской популяции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 60 пациентов с классическими формами ВДКН от 18 до 60 лет, из них 43 женщины и 17 мужчин, медиана возраста 25,6 лет [22;31]. Для сравнения распространенности дефицита 25-ОН витамина D была подобрана группа контроля: 30 практически здоровых людей (из них 10 мужчин и 20 женщин) от 18 до 58 лет, медиана возраста 25,5 лет [22; 35]. У всех пациентов с ВДКН оценивались показатели компенсации заболевания: 17-ОПГ, тестостерон (автоматический люминесцентный анализатор “Vitros Eci” фирмы Ortho Clinical Diagnostics, США). Исследования биохимических показателей (уровни кальция общего, кальция ионизированного, фосфора и щелочной фосфатазы) проводились иммуноферментативным способом на биохимическом анализаторе «Hitachi» («Boehringer Mannheim», Германия). Оценка маркеров костного обмена: остеокальцин,  $\beta$ -cross laps, паратгормон проводилась на иммунохимическом электрохемилюминесцентном анализаторе «Cobas e601» (Roche, Швейцария); 25-ОН витамин D - на иммунохимическом анализаторе «LIAISON» («DiaSorin», Италия). Результаты анализа на 25-ОН витамин D оценивались согласно рекомендациям Международного Эндокринологического Сообщества, 2011: норма — более 30 нг/мл, недостаточность — 21-29 нг/мл, дефицит — менее 20 нг/мл. Определение МПК проводили методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Prodigy «GE Lunar» в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра. Для оценки МПК у женщин в постменопаузальном периоде использовался Т-критерий; у женщин до менопаузы и у мужчин до 50 лет — Z-критерий. У пациентов старше 20 лет остеопороз (-2,5 SD и ниже) и остеопению (между -1 и -2,5 SD) диагностировали, используя рекомендации ВОЗ. У пациентов моложе 20 лет МПК оценивалась только по поясничному отделу позво-

\* e-mail: anyta\_sazonova@mail.ru

ночника, снижением МПК по сравнению с возрастной нормой считались значения менее  $-2,0$  SD.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ:

#### Биохимические маркеры костного обмена

По данным исследования маркеров остеогенеза и электролитов ни у одного пациента показатели остеокальцина,  $\beta$ -cross laps, паратгормона, а также кальция общего, ионизированного, фосфора и щелочной фосфатазы не выходили за пределы референсных значений (табл. 1).

Таблица 1.

#### Показатели маркеров костного обмена у пациентов с ВДКН

Показатели	Значения (медиана; интерквартильный размах)	Референсные интервалы
Кальций общий (ммоль/л)	2,43 [2,36; 2,48]	2,15-2,55
Кальций ион. (ммоль/л)	1,1 [1,06; 1,13]	1,03-1,29
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	151,3 [132; 181,1]	0-240,0
Фосфор (ммоль/л)	1,3 [1,2; 1,4]	0,87-1,45
Остеокальцин (нг/мл)	20,95 [16; 25,3]	11,0-43,0
$\beta$ -cross laps (нг/мл)	0,61 [0,44; 0,72]	0,01-0,7
Паратгормон (пг/мл)	31,25 [25,8-40]	15,0-65,0

Однако уровень 25-ОН витамина D оказался значительно снижен у абсолютного большинства пациентов. Медиана 25-ОН витамина D составила 18 нг/мл [11,3; 22,9], что статистически значимо отличалось от группы контроля (медиана 22,2 нг/мл [14,6; 28,8],  $p=0,019$ ). Распространенность недостаточности витамина D составила 27% ( $n=16$ ), а дефицита — 62% ( $n=37$ ). Несмотря на столь частую встречаемость снижения 25-ОН витамина D при ВДКН (89%), нельзя заключить, что это является следствием только ГК терапии, т.к. в контрольной группе снижение витамина D выявлено у 73%.

При проведении корреляционного анализа уровень 25-ОН витамина D не зависел от уровня 17-ОПГ ( $r=-0,17$ ;  $p=0,266$ ) и суммарной дозы ГК на момент исследования ( $r=0,09$ ;  $p=0,571$ ). Выявлена умеренная отрицательная корреляция между уровнем витамина D и ИМТ ( $r=-0,33$ ;  $p=0,029$ ).

По данным литературы у пациентов с ВДКН отмечается дефицит витамина D [3] по сравнению с группой контроля, однако распространенность его намного ниже (44%), чем в проведенном нами исследовании. В своей работе мы не учитывали факторы, которые могли обусловить такую широкую распространенность дефицита витамина D в контрольной группе пациентов. Поэтому вопрос о необходимости коррекции данного параметра у пациентов без снижения МПК остается открытым. Однако не вызывает сомнения необходимость периодического исследования и своевременной коррекции данного маркера в группе пациентов с ВДКН со снижением МПК.

#### Изменения минеральной плотности костной ткани

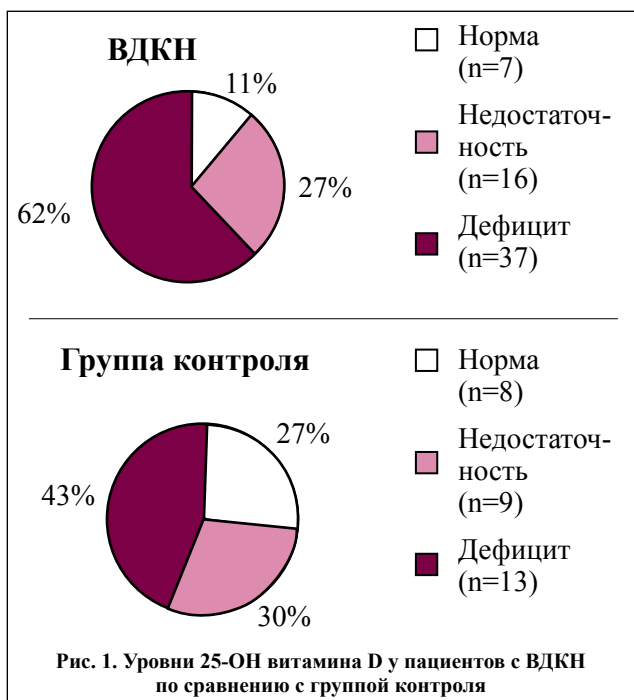
Для оценки МПК и риска возможных переломов все пациенты были разделены на 4 группы по полу и возрасту.

В первой группе (мужчины и женщины моложе 20 лет) ( $n=10$ ) медиана Z-критерия в позвоночнике составила  $-0,9$  [ $-1,6; 0,0$ ]. Снижение Z-критерия менее  $-2,0$  SD отмечалось лишь у 1 пациента (Z-критерий =  $-4,1$ ). У остальных 9 пациентов показатели Z-критерия находились в пределах нормы. При проведении корреляционного анализа выявлено, что показатели Z-критерия в данной группе пациентов не зави-

сели от уровня 17-ОПГ, суммарной дозы ГК или от уровня 25-ОН витамина D.

Во второй группе (женщины от 20 до 50 лет,  $n=26$ ) медиана значений Z-критерия составила  $-0,3$  [ $-0,8; 0,5$ ] в области бедра и  $-0,3$  [ $-0,6; 0,5$ ] в поясничном отделе бедра. Остеопороз (снижение Z-критерия менее  $-2,5$ ) не был выявлен ни у одной женщины. Остеопения (Z-критерий  $-1,0; -2,5$ ) была выявлена у 19% женщин ( $n=5$ ) (рис.2). По данным корреляционного анализа было показано, что значения Z-критерия у женщин не зависели от уровня 17-ОПГ, суммарной дозы ГК на момент исследования или от уровня 25-ОН витамина D.

У мужчин (3-я группа,  $n=13$ ) медиана Z-критерия составила  $0,0$  [ $-2,0; 0,4$ ] в области бедра и  $-0,7$  [ $-1,5; 0,3$ ] в поясничном отделе позвоночника. Остеопороз у мужчин



наблюдался в 15% случаев (n=2), остеопения — в 23% случаев (n=3). При проведении корреляционного анализа установлено, что показатели Z-критерия у мужчин также не зависят ни от уровня 17-ОПГ, ни от суммарной дозы ГК на момент исследования, ни от уровня 25-ОН витамина D.

Клиническая характеристика в 4 группе (женщины старше 50 лет (n=3)) представлена в табл. 2. Не было выявлено ни одного случая остеопороза и переломов. У 2-х женщин показатели T-критерия как в поясничном отделе позвоночника, так и в проксимальном отделе бедра соответствовали остеопении. У всех пациенток отмечалось повышение ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>, однако только женщины с ожирением (ИМТ 36 кг/м<sup>2</sup>) имели нормальные показатели МПК. Дефицит витамина D наблюдался у всех пациенток. В одном случае у пациентки наблюдалась декомпенсация ВДКН, 2 другие получали супрафизиологические дозы препаратов и имели низконормальные уровни 17-ОПГ.

**Таблица 2**  
**Характеристика женщин старше 50 лет**

	Возраст	бедро (T-критерий)	позвоночник (T-критерий)	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	25-ОН витамин D (нг/мл)	17-ОПГ (нмоль/л)	Доза ГК (мг)
1	60	-1,3	-1,3	26,6	15,8	1,3	40
2	54	-0,1	2,2	36,0	11,9	1,0	47
3	50	-2,1	-1,5	26,1	8,7	66,1	25

При сравнении групп пациентов с нормальной МПК и снижением МПК выяснилось, что в группе со снижением МПК отмечались несколько более продолжительные периоды передозировки ГК, однако различия не достигали статистической значимости: медиана продолжительности передозировки при нормальной МПК 0,25 лет [0,0; 2,0], при снижении МПК — 1,75 лет [0,25; 5,0], p=0,145.

По данным различных исследований остеопороз при ВДКН встречается в 0-18% случаев, а остеопения — в 13-52% [3], что соответствует и нашим данным: остеопороз в 5%, остеопения — у 17% всех больных с ВДКН. При оценке влияния различных факторов на МПК наибольшее значение уделяется передозировке ГК и сопутствующему ей подавлению андрогенов [4-6,10]. При этом оценка кумулятивной дозы ГК на протяжении всей жизни затруднена и описана лишь в одном исследовании [4], тогда как остальные авторы, так же, как и мы, сопоставляют показатели МПК с дозой ГК только на момент осмотра. Некоторое защитное действие избыточной массы тела на состояние МПК при ВДКН, которое было продемонстрировано в нашей работе, также подтверждается в одном исследовании, сопоставлявшем показатели МПК у пациентов с разным ИМТ [4].

### ВЫВОДЫ

1. Распространенность остеопенического синдрома составляет 22% от всех пациентов с ВДКН (osteoporosis 5%, osteopenia 17%) и не зависит от степени компенсации заболевания и доз принимаемых ГК препаратов, поэтому рекомендуется проводить рентгеноденситометрию всем пациентам с ВДКН вне зависимости от степени компенсации при первичном обращении. Далее вопрос о динамическом наблюдении за пациентами должен решаться индивидуально.

2. У пациентов с ВДКН нет необходимости постоянного мониторинга показателей костеобразования и костной резорбции.

3. Распространенность дефицита 25-ОН витамина D среди пациентов с ВДКН составляет 89%, поэтому этот показатель обязательно должен исследоваться и своевременно корректироваться у всех пациентов со снижением МПК. Требуется дальнейшие проспективные исследования для решения вопроса о необходимости профилактического замещения 25-ОН витамина D у пациентов с ВДКН при нормальных показателях МПК.

### SUMMARY

*Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a disease leading to decreased adrenal cortisol secretion which requires life-long treatment with glucocorticoids (GC). However the question whether these patients need regular DXA screening for osteoporosis is still widely discussed in literature. The aim of this study was to evaluate bone mineral density (BMD) in adult patients with classical forms of CAH in Russian population. We have shown that 22% of patients had low BMD which had no correlation with compensation and GC doses. There were no significant deviations in biochemical markers of bone turnover levels. The serum Vitamin D deficiency was found in 89% of patients with CAH which needed early correction in patients with low BMD.*

**Key words:** congenital adrenal hyperplasia, osteoporosis, bone mineral density, Vitamin D deficiency.

### ЛИТЕРАТУРА:

- Eastell R. (1995) Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Journal of Internal Medicine*, 237, 439–447;
- Zelissen PM, Crougts RJ, van Rijk PP, Raymakers JA 1994 Effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density in patients with Addison disease. *Ann Intern Med* 120:207–210;
- Bachelot A, Chakhtoura Z, Samara-Boustani D, Dulon J, Touraine P, Polak M. Bone health should be an important concern in the care of patients affected by 21 hydroxylase deficiency. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010;
- Bachelot A, P-Bureau G, Thibaud E, Laborde K, Pinto G, Samara D, Nihoul-Fékété C, Kuttann F, Polak M, Touraine P: Long-term outcome of patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res* 2006;67:268-276;
- Jaaskelainen J, Voutilainen R: Bone mineral density in relation to glucocorticoid substitution therapy in adult patients with 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:707-713;
- King JA, Wisniewski AB, Bankowski BJ, Carson KA, Zacur HA, Migeon CJ: Long term corticosteroid replacement and bone mineral density in adult women with classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;9:865-869;
- Sciannamblo M, Russo G, Cuccato D, Chiumello G, Mora S: Reduced bone mineral density and increased bone metabolism rate in young adult patients with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4453-4458;
- Paganini C, Radetti G, Livieri C, Braga V, Migliavacca D, Adami S: Height, bone mineral density and bone markers in congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res* 2000;54:164-168;
- Girgis R, Winter JS: The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density, and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3926-3929;
- Guo CY, Weetman AP, Eastell R: Bone turnover and bone mineral density in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:535-541;
- Gussinye M, Carrascosa A, Potau N, Enrubia M, Vicens-Calvet E, Ibanez L, Yeste D: Bone mineral density in prepubertal and in adolescent and young adult patients with the salt-wasting form of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 1997;100:671-674.