

## Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз у пациенток с центральным гиперкортицизмом

Белорусский государственный медицинский университет<sup>1</sup>, 21 поликлиника г. Минска<sup>2</sup>,  
Республиканская клиническая больница медицинской реабилитации<sup>3</sup>

Среди причин развития тяжелого остеопороза при заболеваниях эндокринной системы особое место занимает центральный гиперкортицизм. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что среди обследованных женщин с центральным гиперкортицизмом глюкокортикоид-индуцированный остеопороз выявлен в 68% случаев, преимущественно в области позвоночника (L2-L4) по сравнению с ШБ (-1,86 (-2,23/-1,1) vs. -1,64 (-2,4/-1,14),  $p < 0,05$ ).

Глюкокортикостероид-индуцированный остеопороз у женщин с манифестацией ЦГ в молодом возрасте и длительностью более 2,5 ассоциирован с высоким риском переломов. Проведение радикальной терапии у пациенток с ЦГ ассоциировано с повышением МПК в области позвоночника и шейки бедра.

Первое десятилетие XXI века провозглашено «Декадой костей и суставов» (“Bone and Joint Decade”, 2000-2010) [5]. В 2007 году ВОЗ определила приоритетным направлением научных исследований в области остеопороза (ОП) изучение вторичного остеопороза, в том числе при заболеваниях эндокринной системы [2,14].

Среди причин развития тяжелого остеопороза при заболеваниях эндокринной системы особое место занимает центральный гиперкортицизм (ЦГ). Продукция глюкокортикостероидов (ГК) при данном заболевании увеличивается в 4-10 раз в сравнении с нормой [4,9,10]. Длительное действие высоких концентраций кортизола приводит к прогрессирующему нарушению функции практически всех органов и систем. Снижение прочности кости при глюкокортикоид-индуцированном остеопорозе (ГПО) характеризуется поражением как минерального, так и органического компонента костной ткани, в результате чего возрастает риск переломов. Потеря костной массы происходит неравномерно в различных участках скелета [12, 13, 16, 18].

Впервые связь между снижением минеральной плотности кости и избытком ГК в организме была отмечена Кушингом в 1932 году, который при аутопсийном исследовании обнаружил остеопению в позвоночнике у 6 из 8 больных, погибших от “неясного полигландулярного синдрома” (в дальнейшем назван его именем). В последующих исследованиях было убедительно доказано, что лечение ГК может приводить к потере костной массы и переломам костей скелета [12,20]. Это осложнение получило название “глюкокортикоид-индуцированный остеопороз, (glucocorticoid-induced osteoporosis, GIO). Основными причинами ГПО при заболеваниях эндокринной системы являются: центральный ГК (болезнь пценко-Кушинга), периферический ГК (опухоль коры надпочечников), АКТГ-эктопированный синдром и медикаментозный ГК [1, 9, 10].

Гиперкортицизм - комплекс симптомов, обусловленный эндогенной гиперпродукцией или длительным экзогенным введением кортикостероидов.

Центральный гиперкортицизм (болезнь пценко-Кушинга) - гиперкортицизм, обусловленный избыточной секрецией АКТГ передней долей гипофиза. Частота встречаемости ГПО при центральном гиперкортицизме составляет 40-50% [1,22] (Таблица 1):

Таблица 1. Частота встречаемости основных симптомов, характерных для гиперкортицизма (Lavin N., 1999)

Симптомы	Частота встречаемости, %
----------	--------------------------

Атипичное ожирение	85–95
Артериальная гипертензия	80–85
Нарушение толерантности к глюкозе	80
Лунообразное лицо, багровый румянец	80
Абдоминальные стрии, красно-фиолетового цвета	55–65
Вирилизация	55–60
Олиго-/аменорея	60
Проксимальная миопатия	60
Остеопороз/остеопоротические переломы	40–50
Кожные инфекции	0-30
Гиперпигментация	5–15

По данным других авторов 70-97% (Дедов п.п. и соавт.2000) [20], именно ГПО обуславливает более половины случаев остеопороза в молодом возрасте [4,9]. Отмечено системное поражение осевого скелета, поражается как трабекулярная, так и кортикальная ткань, в связи с чем переломы костей могут быть различной локализации. Снижение минеральной плотности кости (МПК) при ГПО может длительно протекать бессимптомно и выявляться при развитии тяжелого остеопороза и переломов [30,31].

Целью исследования явилось изучение клинико-anamnestических факторов риска глюкокортикоид-индуцированного остеопороза у женщин с центральным гиперкортицизмом.

#### Материалы и методы

На базе отделения эндокринологии, кабинета остеопороза Республиканской клинической больницы медицинской реабилитации с 2001 по 2003 годы было проведено рандомизированное неконтролируемое одномоментное исследование, в ходе которого обследовано 40 пациенток с центральным гиперкортицизмом.

Для подтверждения диагноза ЦГ проводилось комплексное обследование пациентов, включавшее клинический осмотр, оценку антропометрических данных (рост, вес, пМТ); в сыворотке крови проводилось исследование уровней гормонов: кортизол, АКТГ, половые (эстрадиол, прогестерон, тестостерон, ФСГ, ЛГ). Уровни общего кальция в сыворотке крови определялись методом арсената III на автоанализаторе «Technicon RA-XT», США.

Для топической диагностики использовали данные КТ/МРТ области гипофиза, надпочечников, УЗИ надпочечников.

МПК исследовалась методом двойной рентгеновской абсорбциометрии осевого скелета на денситометре «Sophos L-XRA» (Франция) в области позвоночника (L2-L4) и шейки бедра. Проводилась оценка МПК (BMD-bone mineral density) г/см<sup>2</sup>; Z-критерий (Z-score); T-критерий (T-score), %. Для выявления сниженных показателей МПК у лиц с гиперкортицизмом использовался Z-критерий – количество стандартных отклонениях (SD) от пиковой костной массы здоровых лиц соответствующего возраста, менее 1,5 [2,3,15].

Статистический анализ данных проводился с помощью программы STATISTICA (версия 6,0) с предварительной проверкой соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению по критерию Колмогорова-Смирнова. Отклонения от нормального распределения считали существенными при значении  $p < 0,05$ . Достоверность различий средних величин оценивали с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок при подчинении закону нормального распределения и при помощи Манна – Уитни

(U) при отсутствии подчинения закону нормального распределения оцениваемых переменных и в случае малых выборок. Данные приведены в виде средних  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), медианы (25-75 квартили). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и их обсуждение

Проведено обследование 40 пациенток с центральным гиперкортицизмом, средний возраст обследованных составил  $35,58 \pm 9,8$  лет, длительность заболевания:  $3,14 \pm 2,42$  года, возраст манифестации гиперкортицизма:  $29,08 \pm 7,78$  лет (Таблица 2):

Таблица 2. Клинические и лабораторно-инструментальные данные, обследованных пациенток с ЦГ

Показатель	Пациентки с ЦГ N= 40, (M+SD)
Возраст, лет	35,58+9,8
Возраст манифестации, лет	29,08+7,78
Длительность заболевания, лет	3,14+2,42
Рост, см	161,359+6,7
Вес, кг	80,03+14,39
пМТ, кг/м <sup>2</sup>	2,74+0,91
Артериальное давление, мм рт.ст.:	<sup>1</sup> / <sub>4</sub> /p>
•систолическое	142+19,36
•диастолическое	93,8+11,48
Гормональное исследование:	<sup>1</sup> / <sub>4</sub> /p>
•кортизол, нм/л (8.00)	502,21+248,68
•эстрадиол, нм/л	0,44+0,28
Са общий, моль/л	2,18+0,28
Са ионизированный, моль/л	1,08+0,07
МПК, Z-критерий:	<sup>1</sup> / <sub>4</sub> /p>
•L2-L4	-1,12+1,39
•ШБ	-1,31+1,17

Среди обследованных пациенток с ЦГ 22 человека находились в активной стадии заболевания. Клиническая характеристика последних представлена в таблице 3:

Таблица 3. Клинические и лабораторно-инструментальные данные, обследованных пациенток в активной стадии заболевания

Показатель	Пациентки с ЦГ (M+SD)
Количество обследованных, n	22
Возраст, лет	31,05+8,2
Возраст манифестации, лет	28,04+8,29
Длительность заболевания, лет	2,71+1,85
Показатель	Пациентки с ЦГ (M+SD)
Рост, см	160,76+7,2
Вес, кг	77,7+11,85
пМТ, кг/м <sup>2</sup>	2,86+0,94

Гормональное исследование: •кортизол, нм/л (8.00) •эстрадиол, нм/л	$\frac{1}{4}/p>$ 545+279,17 0,34+0,19
МПК, Z-критерий: •L2-L4 •ШБ	$\frac{1}{4}/p>$ -1,16+1,27 -1,348+1,07

Состояние минеральной плотности кости. МПК является одним и наиболее точных и легко определяющихся показателей, характеризующих прочность костной ткани. В ходе эпидемиологических исследований доказана связь снижения костной плотности и повышения риска развития остеопоротических переломов [2,3]. Согласно рекомендациям Российского общества остеопороза (2005) [3], Royal College of Physicians of London (2002) [7], British National Osteoporosis Society (2003) [8] диагноз ГПО у обследованных пациенток с ЦГ устанавливался с учетом данных Z-критерия менее -1,5 (Таблица 4) [6, 7, 9, 11]:

Таблица 4. Диагностические критерии для установления диагноза ГПО с учетом показателей МПК осевого скелета

Рекомендации	Значение МПК
Российское общество остеопороза, 2005 [3]	Менее -1,5
American College of Rheumatology, 2001 [6]	Менее -1
Royal College of Physicians of London, 2002 [7]	Менее -1,5
British National Osteoporosis Society, 2003 [8]	-1,5

Частота встречаемости ОП среди пациенток в активной стадии ЦГ составила 68% (15 пациенток), среди которых у 10 (45%) выявлено снижение МПК в области позвоночника (L2-L4) и у 9 (41%) - в области ШБ (Рисунок 1):

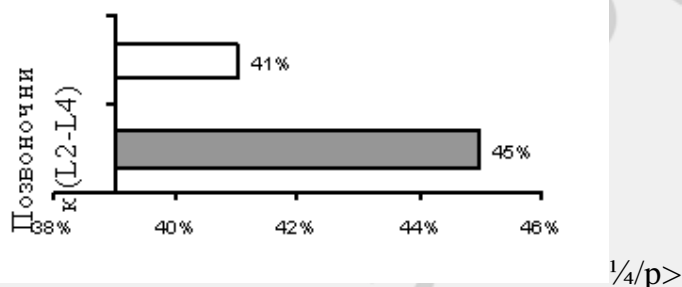
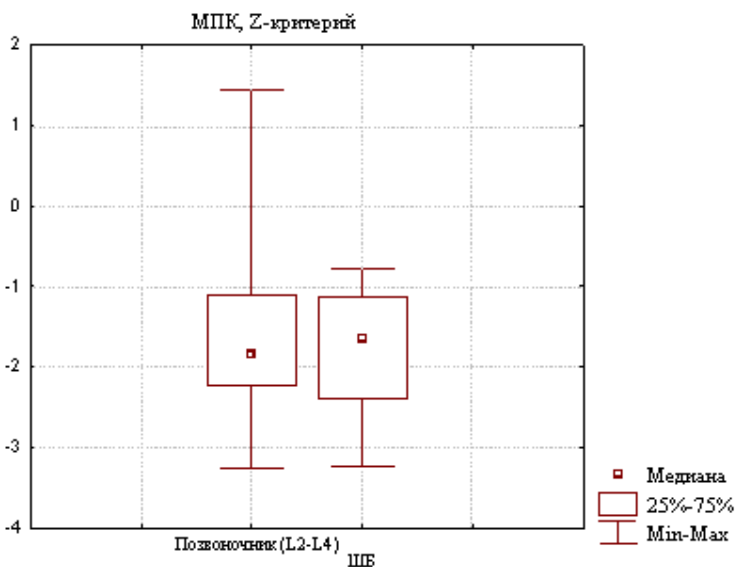


Рисунок 1 – Частота встречаемости остеопороза у обследованных пациенток с ЦГ в активной стадии заболевания

Анализ данных МПК осевого скелета у женщин в активной стадии ЦГ с ОП выявил статистически значимое снижение показателей МПК в позвоночнике (L2-L4) по сравнению с ШБ (-1,86 (-2,23/-1,1) vs. -1,64 (-2,4/-1,14),  $p<0,05$ ), (Рисунок 2):



1/4/p>

Рисунок 2 – Сравнение показателей МПК (Z-критерий) в области позвоночника (L2-L4) и ШБ у обследованных пациенток в активной стадии ЦГ и наличием остеопороза

Результаты анализа состояния МПК осевого скелета потенциально свидетельствуют о преимущественном поражении трабекулярного вещества костной ткани у обследованных женщин с центральным гиперкортицизмом. Полученные данные согласуются с результатами исследований ряда авторов, изучавших региональные особенности костных потерь у пациентов с ГпО [12,13,18].

Таким образом, результаты оценки состояния МПК осевого скелета у женщин с центральным гиперкортицизмом свидетельствуют о высокой частоте встречаемости глюкокортикоид-индуцированного остеопороза - 68% (45% - в области позвоночника, 41% - ШБ), с преимущественным снижением плотности костной ткани в области позвоночника.

Учитывая высокую частоту встречаемости низкой костной массы у обследованных пациенток, был проведен анализ клинических и лабораторно-инструментальных данных у пациенток с наличием остеопороза (группа 1) и без остеопороза (группа 2). Группу 1 составили 15 пациенток с ОП (Z-критерий: L2-L4 -1,86 (-2,23/-1,1), ШБ -1,64 (-2,4/-1,14)) в возрасте 32 (30-37) лет, с длительностью заболевания 2,5 (1-4) лет. В группу 2 вошли 76 пациенток без ОП (Z-критерий: L2-L4 -0,64(-0,95/0,73), ШБ -0,67(-0,88/-0,49)) в возрасте 27 (17-38) лет, с длительностью заболевания 2 (1-5) года. Клинические и лабораторно-инструментальные данные обследованных пациенток в активной стадии гиперкортицизма представлены в таблице 4:

Таблица 4. Клинические и лабораторно-инструментальные данные обследованных групп пациенток в активной стадии

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
	М (25-75)	М (25-75)	
Количество обследованных, n	15	7	1/4/td>
Возраст, лет	32 (30-37)	27 (17-38)	<0,01
Возраст манифестации ЦГ, лет	30 (27-33)	22 (16-31)	<0,01
Длительность ЦГ, лет	2,5 (1-4)	2 (1-5)	<0,01

Олиго -, аменорея, %	87	57	0,00014
пМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,45 (22,25-40,77)	26,52 (20,14-31,23)	0,014
Рост, см	158,5 (154-167)	161 (156-171)	0,17
Вес, кг	77 (64-85)	76 (72-88)	0,24
Гормональное исследование:	$\frac{1}{4}/p>$	$\frac{1}{4}/p>$	
•кортизол, нм/л (8.00)	519 (234-872)	513 (294-820)	0,037
•эстрадиол, нм/л	0,34 (0,165-0,48)	0,27 (0,22-0,43)	<0,01
МПК, Z-критерий:	$\frac{1}{4}/p>$	$\frac{1}{4}/p>$	
•L2-L4	-1,86 (-2,23/-1,1)	-0,64 (-0,95-0,73)	<0,01
•ШБ	-1,64 (-2,4/-1,14)	-0,67 (-0,88/-0,49)	<0,01
Са общий, моль/л	2,24 (2,1-2,32)	2,25 (2,2-2,31)	0,19
Са ионизированный, моль/л	1,1 (1,04-1,1)	1,115 (1,08-1,15)	0,32

На основании полученных данных отмечены статистически значимые различия между группой 1 и группой 2: средний возраст пациенток с ГПО в активной стадии (32 (30-37) vs. 27 (17-38),  $p<0,01$ ), возраст манифестации центрального гиперкортицизма (30 (27-33) vs. 22 (16-31),  $p<0,01$ ), длительности заболевания (2,5 (1-4) vs. 2 (1-5),  $p<0,01$ ) были достоверно выше, чем у пациенток в активной стадии без наличия ОП.

Характеристика переломов. При ГПО переломы возникают при более высокой МПК, чем при постменопаузальном или сенильном остеопорозе [12,13,16]. Наиболее интенсивная потеря костной массы происходит в первые 6-12 месяцев от момента возникновения избытка ГКС в организме, достигая 15% в год, затем замедляется и выходит на плато на уровне 3,5% в год. Более высокое снижение МПК по сравнению с физиологической сохраняется на весь период ГК [9,21,22]. При отсутствии лечения ежегодно развивается вновь 12% переломов, при этом в период менопаузы у женщин риск развития переломов увеличивается в 2-3 раза [22].

Среди обследованных больных с ЦГ у 4 (10%) пациенток выявлены низкоэнергетические переломы различной локализации. Характер переломов и показатели МПК у обследованных больных представлены в таблице 5:

Таблица 5. Характеристика переломов, МПК (Z-критерий) среди обследованных пациенток с ЦГ (n=40)

Локализация	Z-критерий
L1, компрессионный	-1,67
Th12, компрессионный	-0,82
Левое бедро, левое плечо	-3,12
Бедро	-0,5

Выявлены переломы различной локализации, которые не всегда были ассоциированы со снижением МПК: компрессионный перелом L1 (Z-критерий: -1,67), компрессионный

перелом Th12 (Z-критерий: - 0,82), перелом левой бедренной кости (Z-критерий: -3,12), перелом шейки бедра (Z-критерий: -0,5). Данные показатели могут косвенно свидетельствовать о нарушении прочности кости, составляющими которой являются качество и количество костной ткани на исследуемом участке скелета.

Динамика показателей МПК. К методам радикальной терапии центрального гиперкортицизма относятся хирургическое лечение и лучевая терапия [17,18,19]. Среди хирургических вмешательств в настоящее время методом выбора является трансназальная трансфеноидальная селективная аденомэктомии. В период наблюдения с 2001 по 2003 годы пациенткам проводилась транскраниальная аденомэктомия.

Критериями клинко-гормональной ремиссии после нейрохирургического вмешательства по поводу ЦГ является стойкое снижение интенсивности и количества клинических симптомов заболевания, нормализация уровней и ритма продукции кортизола, АКТГ в течение 6 месяцев [19].

Проведенный анализ показателей МПК у обследованных пациенток с ЦГ (12 человек) через 2 и 4 года после радикальной терапии заболевания выявил достоверное повышение показателей МПК, как в позвоночнике (L2-L4) (Z-критерий: -1,45(-1,86/-0,64) vs. -0,94(-2,275/-0,23),  $p < 0,01$ ) (Рисунок 3), так и ШБ (Z-критерий: -1,64 (-2,4/-1,51) vs. -1,01 (-1,475/-0,495),  $p < 0,01$ ) (Рисунок 4):

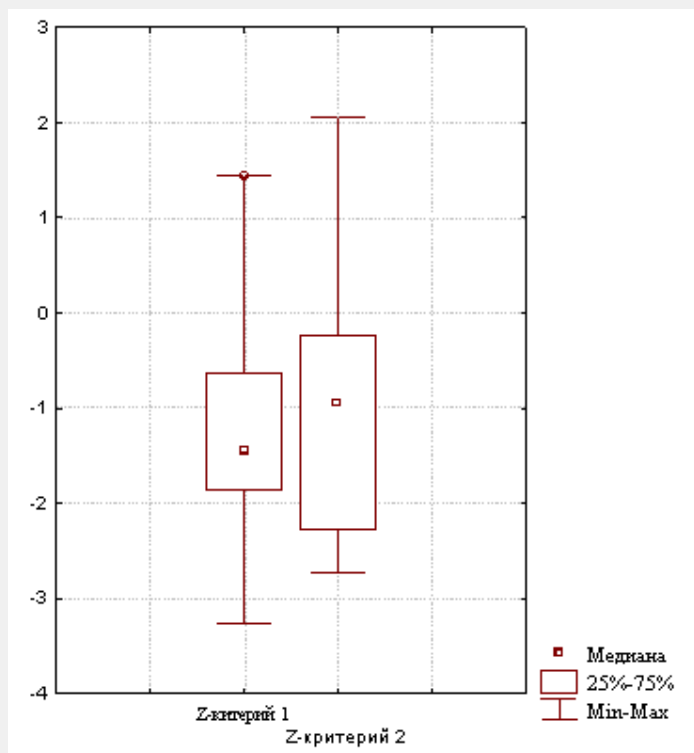


Рисунок 3 - Динамика МПК в позвоночнике (L2-L4) через 2 и 4 года после радикальной терапии болезни ЦГ

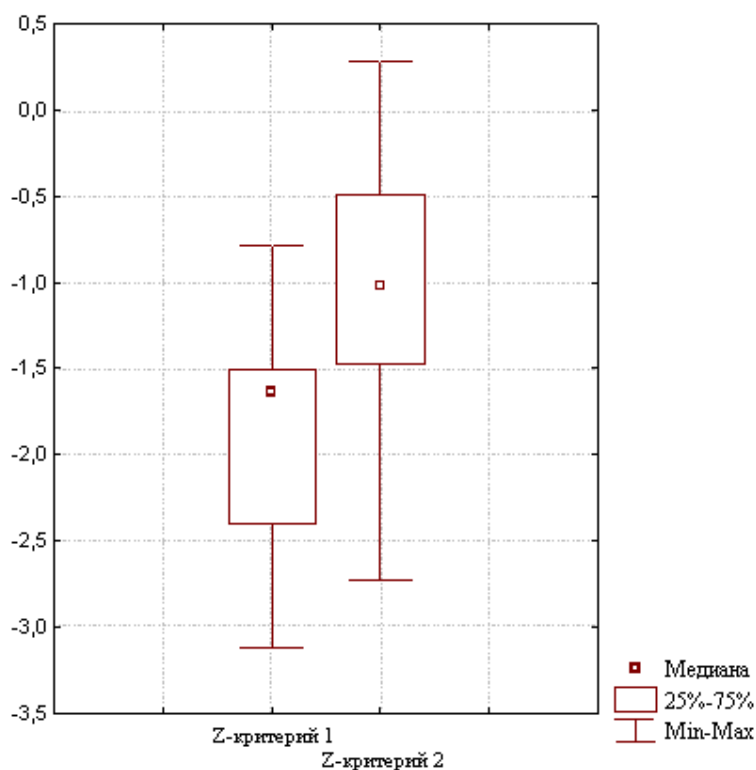


Рисунок 4- Динамика МПК в ШБ через 2 и 4 года после радикальной терапии болезни

ЦГ

Полученные в ходе ретроспективного анализа данные о состоянии МПК пациенток с ЦГ после радикальной терапии заболевания через 2 и 4 года наблюдения, свидетельствуют о достоверном повышении МПК осевого скелета. [17,19].

#### Выводы

1. Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте встречаемости глюкокортикоид-индуцированного остеопороза у женщин с центральным гиперкортицизмом (68% случаев). Отмечено преимущественное снижение МПК области позвоночника (L2-L4) в сравнении с ШБ (-1,86 (-2,23/-1,1) vs. -1,64 (-2,4/-1,14),  $p < 0,05$ ), что потенциально свидетельствует о преимущественном поражении трабекулярного компонента костной ткани.

2. Наличие глюкокортикостероид-индуцированного остеопороза у женщин с манифестацией ЦГ в молодом возрасте и длительностью заболевания более 2,5 лет ассоциировано с высоким риском переломов.

3. Проведение радикальной терапии у пациенток с ЦГ ассоциировано с повышением МПК осевого скелета (область позвоночника и шейки бедра).

#### Литература

1. Холодова, Е. А. Эндокринные остеопатии: особенности патогенеза, диагностики и лечения: практическое руководство для врачей / Е. А. Холодова, А. П. Шепелькевич, З. В. Забаровская. Минск: Белпринт, 2006. 88 с.

2. Kanis, J.A. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women / J.A. Kanis on behalf of the World Health Organization Scientific Group [et al.] // Osteoporos Int. 2007. P. 399–428.

3. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / Л. п. Беневоленская [и др.]; под общ. ред. Л. п. Беневоленской, О. М. Лесняк. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2005. 176 с.



4. Руководство по остеопорозу / под ред. Л. п. Беневоленской. М.: БпНОМ. Лаборатория знаний, 2003. 524 с.
5. Беневоленская, Л. п. Остеопороз – социальная проблема XXI века / Л. п. Беневоленская [и др.] // РМЖ. 2007. Т. 15. № 4. С. 315–318.
6. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on glucocorticoid-induced osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // Arthritis Rheum. 2001. № 42. P. 1740–1751.
7. Glucocorticoid-induced osteoporosis. 2002 Royal College of Physicians of London // [www.rcplondon.ac.uk](http://www.rcplondon.ac.uk).
8. Glucocorticoid-induced osteoporosis: guidelines for the prevention and treatment Bone and Tooth Society. National Osteoporosis Society, Royal College of Physicians. Lond., 2003.
9. Рожинская, Л. Я. Системный остеопороз: практическое руководство для врачей / Л. Я. Рожинская. М.: Мокеев, 2000. 195 с.
10. Рожинская Л. Я. Остеопороз и остеопатии / Л. Я. Рожинская. 2003. № 3. С. 25–29.
11. Van Staa, T. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis / T. Van Staa, H. G. M. Leufkens, C. Cooper // Osteoporos Int. 2002. Vol. 13. P. 777–787.
12. Насонов, Е. Л. Глюкокортикоидный остеопороз: современные рекомендации / Е. Л. Насонов // Consilium medicum. 2002. № 4. С. 8.
13. Насонов, Е. Л. Проблема остеопороза в ревматологии / Е. Л. Насонов, п. А. Скрипникова, В. А. Насонова. М.: СТпН, 2003. 429 с.
14. Johnell, O. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures / O. Johnell, J.A. Kanis // Osteoporos Int. 2006. Vol. 17. P. 1726–1733.
15. Руденко, Э. В. Остеопороз. Диагностика, лечение и профилактика / Э. В. Руденко. Минск: «Белорусская наука», 2001. 153 с.
16. Родионова, С. С. Современный взгляд на глюкокортикоид-индуцированный остеопороз / С. С. Родионова // Русский медицинский журнал. 2004. Т. 12. № 24 (224). С. 236–240.
17. Марова, Е. п. Ранние и отдаленные результаты нейрохирургического лечения болезни пценко-Кушинга / Е. п. Марова, С. Д. Арапова, Ю. К. Трунин // Проблемы эндокринологии. 2006. Т. 52. № 4. С. 16–21.
18. Марова, Е. п. Остеопороз: клиника, диагностика, лечение / Е. п. Марова // РМЖ. 2001. Т. 9. № 9. С. 374.
19. Марова, Е. п. Достижения в лечении болезни пценко–Кушинга / Е. п. Марова // РМЖ. 2005. Т. 13. № 6. С. 321.
20. Аметов, А. С. Заболевания эндокринной системы и остеопороз / А. С. Аметов, Е. В. Доскина // РМЖ. Т. 12. № 17. С. 1022.
21. Олейник, В. А. Эндокринный остеопороз / В. А. Олейник, В. В. Поворознюк [и др.] // Проблеми остеології. 2000. № 1. С. 65–77.
22. Коваленко, В. Н. Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз: современные подходы к профилактике и лечению / В. Н. Коваленко, Н. М Шуба // Проблеми остеології. 2000. Т. 3. № 1. С. 36–43.
23. Lips, P. Invest in your bones: Quality of life. Why prevent the first fracture / P. Lips // International Osteoporosis Foundation. 2003.
24. Bone Markers. Biochemical and Clinical Perspectives / R. Eastell [et al]; edited by R. Eastell. London, Martin Dunitz Ltd., 2001. 252 p.

25. Reid, I.R. Steroid-induced osteoporosis / I.R. Reid // *Osteoporos Int.* 1997. Vol. 7 (Suppl.3), № 213/6.
26. Burge, R. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States 2005–2025 / R. Burge [et al.] // *J Bone Miner Res.* 2007. Vol. 22. P. 465–475.
27. National Osteoporosis Foundation. America's Bone Health: The State of osteoporosis and low bone mass in our nation, 2002.
28. Некрасова, М. Р. Остеопенический синдром при эндокринных заболеваниях в Западной Сибири / М. Р. Некрасова [и др.] // *Остеопороз и остеопатии.* 2005. № 2. С. 14–19.
29. Риггз, Б. Л. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение / Б. Л. Риггз, 111 Л.Дж. Мелтон; пер. с англ. СПб.: ЗАО «Издательство БПНОМ», «Невский диалект», 2000. 560 с.
30. Raff, H. A physiologic approach to the diagnosis of Cushing syndrome / H. Raff, J.W. Findling // *Ann Intern Med.* 2003. № 138. P. 980–991.
31. James, W. Findling and Hershel Raff Cushing's Syndrome: Important Issues in Diagnosis and Management / W. James // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2006. Vol. 91, № 10. P. 3746–3753.
32. Остеопороз у детей: пособие для врачей / Н. А. Коровина [и др.]; под общ. ред. Н. А. Коровиной. М., 2005