

О.Е. Третяк, М.Л. Кирилюк

ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПІЇ ОСТЕОПОРОЗУ НА ТЛІ ЕНДОГЕННОГО ГІПЕРКОРТИЦИЗМУ

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

Виявлення гіперкортицизму на стадії, коли вже має місце патологічний перелом (найімовірніше – за хвороби Іценка-Кушинга або субклінічних форм гіперкортицизму надниркового генезу), складнощі у диференційній діагностиці різних форм гіперкортицизму, рецидиви (в основному стосується гіпофізарного гіперкортицизму, коли високою є ймовірність рецидиву внаслідок нерадикального лікування хвороби Іценка-Кушинга) – усі ці чинники змушують звернути увагу лікаря на діагностику й особливості терапії остеопорозу на тлі ендогенного гіперкортицизму (далі – глюкокортикоїд-індукований остеопороз, ГІО).

Вперше остеопороз на тлі гіперкортицизму описано Харві Кушингом 80 років тому. Слід підкреслити, що більшість знань про ГІО отримано з результатів вивчення патології у пацієнтів з екзогенним синдромом Кушинга внаслідок поширення застосування глюкокортикостероїдів у ревматології, нефрології, онкології. Проте існують і значущі відмінності між екзогенним та ендогенним синдромом Кушинга, які коротко наведено у таблиці 1.

Головна особливість ГІО на тлі ендогенного

гіперкортицизму – його оборотність і потенційна виліковність, що забезпечує можливість дослідження змін кісток, які викликаються надлишком кортизолу.

«Золотий стандарт» рутинної оцінки стану кістки – визначення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), яка залишається найважливішою характеристикою та ключовим чинником у визначенні ризику перелому. Проте особливістю ураження кістки на тлі ГІО є можливість виникнення перелому за незначних змін МЩКТ. Обумовлено це зниженням якості кісткової тканини, яка залишається погано визначуваним параметром, оскільки включає мікроархітектоніку, активність метаболізму, клітинну структуру. Тому об'єктивними показниками для оцінки стану кістки на тлі ГІО є також індекс деформації спини (spinal deformity index) і рахунок губчастої кістки (trabecular bone score), які прийняті за сурогатні маркери мікроархітектоніки кістки, оскільки їх зміни пов'язані з переломами хребта незалежно від МЩКТ. Перший – напівкількісний індекс, який об'єднує число та серйозність переломів хребта (оцінка рентгенографії хребта, виконаної в передньо-задніх і бічній

Таблиця 1

Порівняльні характеристики деяких ознак різних форм гіперкортицизму

Ознака	Екзогенний гіперкортицизм	Ендогенний гіперкортицизм		
		Хвороба Іценка-Кушинга	АКТГ-ектопія	Наднирковий с-м Кушинга
Поширеність	0,5%	рідкісна патологія (2-3 / млн. / рік)		
Початок захворювання	швидке	поступове	зазвичай швидке	поступове
Типовий вік, роки	50-70	20-50	30-60	30-70
Надлишок андрогенів	немає	є	є	немає/є
Кортизол сироватки	низький	високий	високий	високий
Серйозна супутня патологія	є	немає	немає/є	немає
Предиктор ГІО	доза ГК			
Ймовірність цілковитого одужання	низька	висока	висока	висока

проекціях із виміром трьох висот (передня, середня та задня) кожного хребця між T4 і L4 та обчисленням відсотка перелому; ураження хребта вважають легким, якщо індекс перелому складає від 20% до 25%, помірним – від 25% і 40% і серйозним – понад 40%. Для обчислення SDI цінність 0 позначено для хребта без перелому, 1 – для легких переломів, 2 – для помірного ступеня ураження, 3 – для тяжких переломів. Сума цих балів і є індексом SDI. Рахунок губчастої кістки (trabecular bone score) – це дані денситометрії, коли оцінюють піксельні зміни за двомірним зображенням поперекового відділу хребта.

Поширеність остеопенії та остеопорозу серед пацієнтів із наявністю гіперкортицизму зазвичай оцінюється між 60-80% і 30-65% відповідно [1]. Щодо патологічних переломів за даними клінічних досліджень з оцінкою рентгенограм пацієнтів із різними формами гіперкортицизму повідомляється про наявність переломів у 76% випадків, у тому числі у 48% – безсимптомних [2]. За даними ERCUSYN (Європейська база даних пацієнтів з ендегенним синдромом Кушинга) 2011 року, поширеність остеопорозу та частота переломів хребта і ребер були вищими у чоловіків, ніж у жінок (52% проти 18% для хребта, 34% проти 23% для ребер). Типові переломи у грудному та поперековому відділах хребта, стегні, ребрах і тазу – спонтанні або після низькоенергетичної травми [3]. Причому ризик низькоенергетичного перелому збільшено впродовж 2 років ще перед встановленням діагнозу.

Показовими для оцінки впливу гіперкортизолемії на кістку є дослідження серед пацієнтів із субклінічним гіперкортицизмом – патологічним порушенням гомеостазу гіпофізарно-надниркової вісі, коли присутні лабораторні відхилення показників функціонування системи без клінічних ознак хвороби. Наявність інциденталом надниркових залоз із підтвердженим субклінічним гіперкортицизмом обумовлює вірогідне зниження МЩКТ поперекового відділу хребта та/або стегна та 3-5-кратне підвищення поширеності переломів хребта порівняно з пацієнтами без гіперкортицизму [4]. Також цікаво, що немає істотних відмінностей у частоті переломів хребта між пацієнтами з явним і субклінічним гіперкортицизмом. Серед пацієнтів із тяжким остеопорозом поширеність субклінічного гіперкортицизму складає близько 10% [5]. У проспективному дослідженні 2011 р., яке включало 103

пацієнтів з інциденталомами, субклінічний синдром Кушинга верифіковано у 27 осіб, 76 хворих гіперкортицизму не мали. Оцінювали МЩКТ, поширеність переломів хребта, SDI. Наприкінці дослідження (24 міс.) група із синдромом Кушинга демонструвала більшу поширеність переломів хребта (81,5% проти 55,6%) і погіршення SDI ($2,11 \pm 1,85$ проти $1,11 \pm 1,47$). Частота нових переломів хребта була вищою у групі гіперкортицизму (48%), ніж у групі неактивних інциденталом (13%).

Ретроспективне дослідження 2013 р. [6] включало вже 287 пацієнтів з інциденталомами (194 пацієнти склали контрольну групу). Група пацієнтів із субклінічним гіперкортицизмом демонструвала більшу поширеність переломів, ніж групи пацієнтів без гіперкортицизму та контрольна (70,6%, 22,2%, 21,8% відповідно). Причому в обох дослідженнях переломи та підвищення індексу деформації (SDI) було пов'язано з гіперкортицизмом незалежно від віку, статі, МЩКТ і тривалості менопаузи.

Ефекти гіперкортизолемії на кісткову тканину можна умовно розділити на скелетні та позаскелетні. Перші включають гіпогонадотропний гіпогонадизм, зниження всмоктування кальцію у кишечнику, підвищення екскреції кальцію із сечею, як наслідок – вторинний гіперпаратиреоз, міопатію. Вплив останнього чинника пов'язано з поняттям «mechanostat», яке запропонував М. Фрост 1987 року. Термін відображає структурну адаптацію кісток під час стимуляції розтягуванням, яка, головним чином, визначається силами скорочень м'язів [7]. Міопатія, викликана надлишком глюкокортикоїдів, справляє значущий негативний вплив на кістку.

Пряма дія кортизолу на кісткову тканину включає порушення диференціювання остеобластів шляхом підсилення їх апоптозу та, як наслідок, зниження остеогенезу [8]. На клітинному рівні ефект глюкокортикоїдів – це посилення апоптозу і остеобластів, і остеокластів. Caspase-3 активація також призводить до посилення апоптозу остеоцитів та ініціації реконструкції у поверхні кістки. Цей ефект може бути причиною підвищення крихкості кістки ще перед зниженням її мінеральної щільності. Схематично дію глюкокортикоїдів на клітини кісткової тканини наведено на рис. 1 [8, 9, 14].

Щодо прогнозу ураження кісток за наявності ГЮ, слід відзначити, що щільність кістки у поперековому відділі залишається єдиним статистично

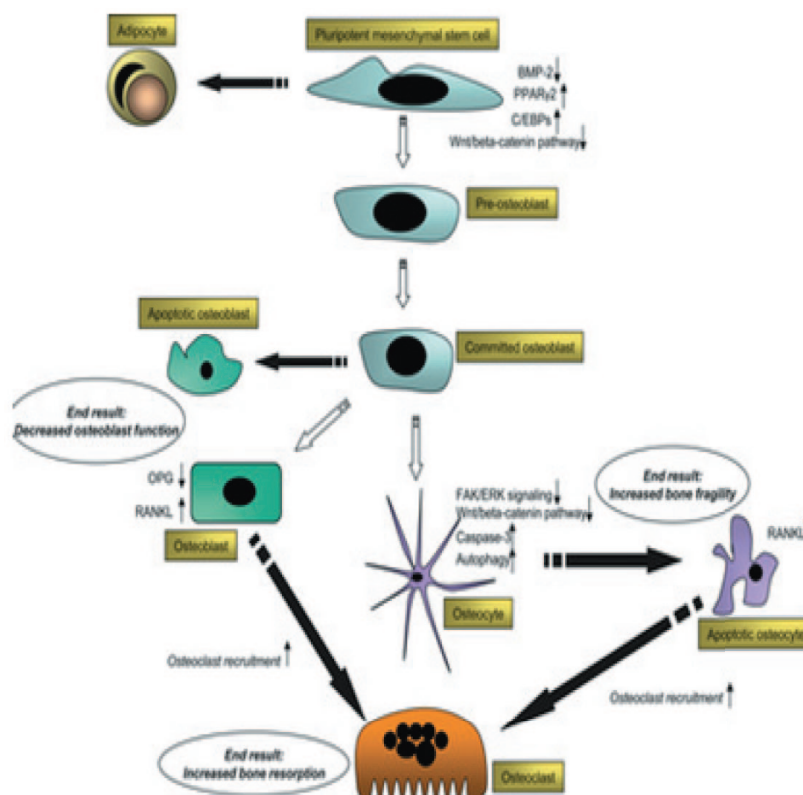


Рис. 1. Патогенез дії глюкокортикоїдів на клітини кісткової тканини: чорні стрілки вказують на ефекти, які посилюють глюкокортикоїди, білі – на фізіологічні онтогенетичні шляхи [8, 9, 14].

значущим предиктором. Втрата кісткової маси для більшості пацієнтів перебуває найчастіше в діапазоні остеопенії, відповідаючи зменшенню на 10-25% від пікової маси кістки. Значна частина втрати кісткової маси відбувається за рахунок трабекулярної тканини. Показово, що зміни не зале-

жать від причин і тяжкості гіперкортизолемії. Відзначено позитивну кореляцію МЦКТ з ІМТ, ступенем гіперандрогенемії (підвищення рівня дигідроепіандростерон-сульфату у сироватці), та непереконаливу – з тривалістю гіперкортизолемії. Водночас наявність або відсутність гіпогонадізму

Таблиця 2

Зміни показників формування та резорбції кісткової тканини за наявності гіперкортицизму

Автор	Рік	Кількість пацієнтів	Маркери формування кістки	Маркери резорбції
Di Somma C.	2002	28	ОК – ↓	Амінотермальний телопептид колагену 1-го типу – ↑
Francucci C.M.	2002	15	ОК – ↓	Гідроксипролін – ↓
Tauchmanova L.	2006	80	ОК – ↓	Гідроксипролін – ↑
Kristo C.	2006	33	ОК – ↓	Карбокситермальний телопептид колагену 1-го типу – ↑
Barahona M.J.	2009	51	ОК – ↓	Карбокситермальний телопептид колагену 1-го типу – без змін
Szappanos A.	2010	87	ОК – ↓	Карбокситермальний телопептид колагену 1-го типу – без змін
Sereg M.	2011	23	ОК – ↓	–
Camozzi V.	2010	26	ОК – ↓	–

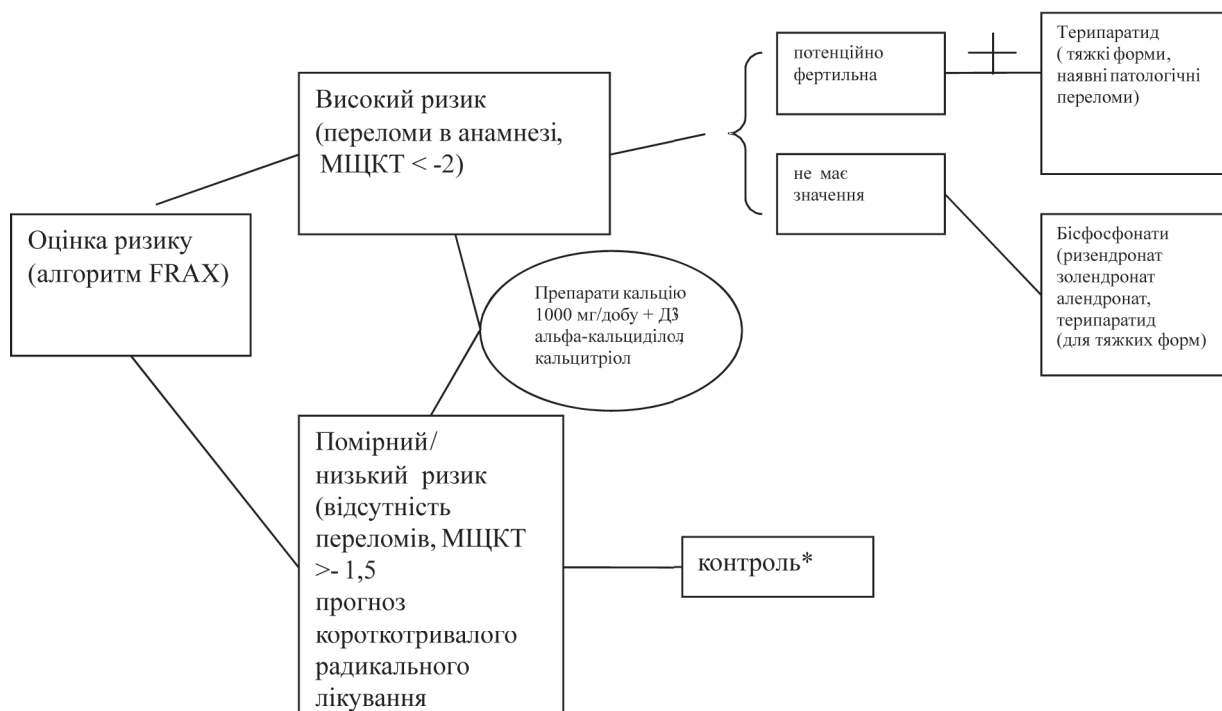


Рис. 2. Алгоритм визначення лікування глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу.

не впливає на МЦКТ, що пояснюється негативним ефектом надлишку кортизолу, який нівелює протективну дію естрогену.

Об'єктивними маркером кісткового метаболізму на тлі ендогенного гіперкортицизму є остеокальцин (ОК), зниження рівня якого є патогномічним для гіперкортицизму внаслідок прямого впливу гіперкортизолемії на остеобласт. Рівень ОК негативно корелює з рівнем кортизолу у сироватці та концентрацією кортизолу у слині. Зміні маркерів кісткового метаболізму (за даними різних авторів) наведено у табл. 2.

Після лікування рівень остеокальцину збільшується у перші декілька тижнів, досягаючи мак-

симуму до 6-го місяця та залишаючись стабільним із 24-го місяця після операції.

Алгоритм вибору стратегії лікування пацієнтів з ендогенним гіперкортицизмом коротко наведено на рис. 2.

Лікування для всіх пацієнтів включає препарати кальцію (1200-1500 мг/день) і вітаміну D 800 мкг/день. За наявності остеопенії виправдано призначення активних форм вітаміну D (альфа-кальциділол, кальцитріол). Справляючи пряму дію на остеобласти (експресію гена остеокальцину), альфа-кальциділол змінює глюкокортикоїд-індуковане порушення остеогенезу. За підтвердженого остеопорозу та/або наявності переломів показано

Таблиця 3

Ефективність препаратів у лікуванні глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу за даними клінічних випробувань [15]

Терапія	МЦКТ L1-L4	МЦКТ стегна	Переломи хребта
Різендронат	↑ / плацебо	↑ / плацебо	↓ / плацебо
Золендронат	↑ / різендронат	↑ / різендронат	немає даних
Алендронат	↑ / плацебо	↑ / плацебо	↓ / плацебо
Альфа-кальциділол	↑ / нативний вітамін D	↑ / нативний вітамін D	бракує даних
Терипаратид	↑ / плацебо	↑ / плацебо	↓ / плацебо / алендронат
Клодронат (за наявності субклінічного синдрому Кушинга) [16]	↑ / кальцій + вітамін D	не показово	↓ / кальцій + вітамін D

терапію бісфосфонатами як «золотий стандарт» терапії. Це підтверджується даними клінічних досліджень, наведеними у табл. 3.

Принципово інший препарат для лікування ГЮ – терипаратид – є, по суті, анаболічним гормоном для кістки. Це рекомбінантний фрагмент (1-34) людського паратгормону, який справляє стимулюючий ефект на формування кістки. Впливає на метаболізм кальцію та фосфору (мобілізація кальцію та фосфору з кістки, стимуляція реабсорбції кальцію та екскреції фосфору, стимуляція ниркового синтезу 1,25-(ОН)D₃, посилення всмоктування кальцію у шлунково-кишковому тракті). Щоденна доза 20 мг терипаратиду стимулює продукцію чинника росту ІЧР-1 в остеобластах [10]. Але внаслідок високої вартості препарат використовують головним чином для терапії тяжких, ускладнених форм остеопорозу за відсутності прогнозу швидкого радикального лікування. Використання замісної терапії за наявності гіпогонадізму виправдано для чоловіків (рандомізоване дослідження демонструвало збільшення МЩКТ хребта на 4% на тлі замісної терапії тестостероном [12]). Водночас необхідно відзначити, що, за даними деяких досліджень, безпосереднє зменшення ступеня остеопорозу після лікування гіперкортицизму відбувається незалежно від первинних умов і використання бісфосфонатів – поліпшення стійко прогресує у часі. МЩКТ може відновитися до нормального діапазону із 3-го до 5-го року після операції. Збільшення МЩКТ є найбільш показовим для поперекового відділу хребта (від 14% до 79%). У середньому збільшення МЩКТ складає 23% (діапазон 8-45%) до кінця 4-го поопераційного року [13]. Важливим чинником є регрес міопатії, що сприяє скелетній реконструкції. Також слід відзначити, що необхідність замісної терапії кортизоном може перешкоджати процесу відновлення – маркери остеогенезу зберігаються низькими, відсутня динаміка зміни МЩКТ.

Виявлення та лікування ГЮ у пацієнтів з ендогенним гіперкортицизмом – обов'язковий елемент ведення даної групи хворих. Вірний підхід до вибору стратегії терапії ГЮ є надто важливим для зниження інвалідизації пацієнтів. Оптимальною є максимально швидка ліквідація надлишку кортизолу. У разі неможливості ефективного радикального лікування до клінічних завдань ендокринолога у веденні пацієнтів із хворобою/синдромом Кушинга мають входити моніторинг і терапія ГЮ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Mancini T., Doga M., Mazziotti G. et al. Cushing's syndrome and bone // *Pituitary*. – 2004. – Vol. 7 (4). – P. 249-252.
2. Tauchmanova L., Pivonello R., Di Somma C. Bone demineralization and vertebral fractures in endogenous cortisol excess: role of disease etiology and gonadal status // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2006. – Vol. 91 (5). – P. 1779-1784.
3. Valassi E., Santos A., Yaneva M. et al. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics // *European Journal of Endocrinology*. – 2011. – Vol. 1. – P. 383-392.
4. Vestergaard P., Lindholm J., Jorgensen J.O. et al. Increased risk of osteoporotic fractures in patients with Cushing's syndrome // *European Journal of Endocrinology*. – 2002. – Vol.146. – P. 51-56.
5. Chiodini I., Morelli V., Masserini B. et al. Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: an Italian multicenter study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2009. – Vol. 94. – P. 3207-3214.
6. Chiodini I., Morelli V., Masserini B. Bone Mineral Density, Prevalence of Vertebral Fractures, and Bone Quality in Patients with Adrenal Incidentalomas with and without Subclinical Hypercortisolism // *Italian Multicenter Study*. – 2013.
7. Frost H.M. The mechanostat: a proposed pathogenic mechanism of osteoporosis and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents // *Bone and Mineral*. – 1987. – Vol. 2. – P. 73-85.
8. Abu E.O., Horner A., Kusec V. et al. The localization of the functional glucocorticoid receptor alpha in human bone // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2000. – Vol. 85. – P. 883-889.
9. Cooper M.S., Walker E.A., Bland R. et al. Expression and functional consequences of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in human bone // *Bone*. – 2003. – Vol. 27. – P. 375-381.
10. Ueland T., Bollerslev J., Godang K. et al. Increased serum osteoprotegerin in disorders characterized by persistent immune activation or glucocorticoid excess – possible role in bone homeostasis // *European Journal of Endocrinology* – 2001. – Vol. 145. – P. 685-690.
11. Keaveny T.M., McClung M.R., Wan X. et al. Femoral strength in osteoporotic women treated with teriparatide or alendronate // *Bone*. – 2012. – Vol. 50. – P. 165-170.
12. Rizzoli R., Adachi J.D., Cooper, C. et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis // *Calcified Tissue International*. – 2012. – Vol. 91. – P. 225-243.
13. Lindholm J., Juul S., Jorgensen J.O. et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2001. – Vol. 86. – P. 117-123.
14. Toth M., Grossman A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: lessons from Cushing's syndrome // *Clinical Endocrinology*. – 2013. – Vol. 79 (1). – P. 1-11.

15. Марова О.И., Арапова С.Д., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Колесникова Г.С. Болезнь Иценко-Кушинга (клиника, диагностика, лечение) / Дедов И.И. (ред.) – М., 2012. – С. 50-51.
16. Tauchmanova L., Pivonello R, Caggiano F., Colao A. Weekly clodronate treatment prevents loss of bone weight and spinal fractures at women with a syndrome of subclinical Cushing // European journal of endocrinology. – 2009. – Vol. 135 (6). – P. 274.

РЕЗЮМЕ**Особливості терапії остеопорозу на тлі ендогенного гіперкортицизму****О.Е. Третьяк, М.Л. Кирилюк**

У лекції обговорюються сучасні уявлення про патогенез, поширеність, особливості діагностики та терапії глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу.

Ключові слова: глюкокортикоїд-індукований остеопороз, синдром Кушинга.

РЕЗЮМЕ**Особенности терапии остеопороза при эндогенном гиперкортицизме****Е.Э. Третьяк, М.Л. Кирилюк**

В лекции отражены современные представления о патогенезе, распространенности, особенностях диагностики и терапии глюкокортикоид-индуцированного остеопороза.

Ключевые слова: глюкокортикоид-индуцированный остеопороз, синдром Кушинга.

SUMMARY**Features of therapy of osteoporosis at an endogenous Cushing's syndrome****E. Tretyak, M. Kirilyuk**

Modern data on pathogenesis, prevalence, features of diagnostics and therapy a glucocorticoid – induced osteoporosis are presented to lectures.

Key words: glucocorticoid-induced osteoporosis, Cushing's syndrome.

Дата надходження до редакції 15.01.2015 р.