

## ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ НА КОСТНЫЙ ОБМЕН ПРИ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



© М.Ю. Юкина\*, М.О. Чернова, Н.Ф. Нуралиева, А.К. Еремкина, Е.А. Трошина, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия.

Надпочечниковая недостаточность — синдром, обусловленный нарушением синтеза и секреции гормонов коры надпочечников, которые обеспечивают жизнедеятельность организма, энергетический и водно-солевой гомеостаз. Наиболее широкий гормональный дефицит отмечается при первичном гипокортицизме, когда наблюдается снижение не только уровней глюкокортикоидов (ГК) и надпочечниковых андрогенов, но и нарушение синтеза минералокортикоидов. Пожизненная заместительная терапия препаратами ГК при данной патологии может быть ассоциирована с риском потери костной массы и развитием остеопороза. Однако в настоящее время не разработаны четкие рекомендации по необходимости мониторинга минеральной плотности костной ткани на фоне лечения ГК у пациентов с надпочечниковой недостаточностью. В обзоре проводится анализ данных мировой литературы о ключевых патогенетических звеньях глюкокортикоид-индуцированного остеопороза, частоте снижения минеральной плотности кости и возникновения переломов у пациентов с гипокортицизмом, рассматриваются факторы, которые оказывают влияние на костный обмен у данной когорты больных: форма и доза назначаемого ГК, вариант (первичная, вторичная, надпочечниковая недостаточность при врожденной дисфункции коры надпочечников) и длительность гипокортицизма, возраст, пол, наличие сопутствующих эндокринных нарушений (гипогонадизм, недостаточность гормона роста). Обсуждаются результаты исследований, оценивающих состояние костного метаболизма при коррекции дефицита надпочечниковых андрогенов и терапии рекомбинантным гормоном роста при вторичной надпочечниковой недостаточности.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** надпочечниковая недостаточность; заместительная терапия; костный обмен; переломы; остеопороз.

### EFFECT OF GLUCOCORTICOIDS ON BONE METABOLISM IN REPLACEMENT THERAPY OF ADRENAL INSUFFICIENCY. LITERATURE REVIEW

© Marina Yu. Yukina\*, Maria O. Chernova, Nurana F. Nuralieva, Anna K. Eremkina, Ekaterina A. Troshina, Galina A. Melnichenko, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Adrenal insufficiency (AI) is a syndrome caused by disturbance in the synthesis and secretion of hormones of the adrenal cortex, which ensure the vital activity, energy and water-salt homeostasis. The widest hormonal deficiency is observed in primary hypocorticism, when the synthesis of not only glucocorticoids (GC) and adrenal androgens, but also mineralocorticoids is disrupted. Lifelong replacement therapy with GCs for this pathology may be associated with a risk of bone loss and osteoporosis. However, at present, there are no clear guidelines for diagnosis of bone condition, including and bone mineral density (BMD) monitoring during treatment with GCs in patients with AI. This review summarizes collected data on the key pathogenetic links of glucocorticoid-induced osteoporosis, incidence of decreased BMD and fractures in patients with AI. In this review factors that influence bone metabolism in this cohort of patients are considered: the type and the dose of prescribed GCs, the type (primary, secondary, HH in congenital adrenal cortex dysfunction) and the duration of AI, age, gender, and the presence of concomitant endocrine disorders (hypogonadism, growth hormone (GH) deficiency). In addition, the review presents data on the effect of adrenal androgen replacement therapy and recombinant GH therapy on bone metabolism in secondary AI.

**KEYWORDS:** adrenal insufficiency; replacement therapy; bone metabolism; fractures; osteoporosis.

#### ВВЕДЕНИЕ

Надпочечниковая недостаточность (НН, гипокортицизм) — синдром, обусловленный нарушением синтеза и секреции гормонов коры надпочечников, обеспечивающих жизнедеятельность организма, энергетический и водно-солевой гомеостаз [1]. В зависимости от уровня поражения в системе гипоталамус-гипофиз-надпочечники НН бывает первичной (ПНН, обусловленной

патологией самих надпочечников) и центральной: вторичной (ВНН, при нарушенной секреции аденокортикотропного гормона (АКТГ) гипофиза) или третичной (ТНН, при нарушенной секреции кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) гипоталамуса) [2]. ПНН (распространенность приблизительно 100–140 случаев на 1 млн населения, заболеваемость — 4:1 000 000 в год [3, 4]) впервые описана Томасом Аддисоном и поэтому называется болезнью Аддисона [1]. Наиболее частые причины

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ПНН — аутоиммунная деструкция коры надпочечников у взрослых (более 90%; в том числе в составе аутоиммунных полигландулярных синдромов) и врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) у детей (до 80%). В отличие от ВНН и ТНН, которые характеризуются дефицитом только глюкокортикоидов (ГК) и надпочечниковых андрогенов, при ПНН также отмечается нарушение синтеза минералокортикоидов. В связи с чем ПНН отличается более тяжелым клиническим течением [5]. До эры заместительной терапии ГК ПНН была смертельным заболеванием: 80% заболевших умирали в течение 2 лет с момента постановки диагноза, а 100% смертность отмечалась в течение 5 лет [6]. Риски неблагоприятных исходов при ПНН связаны как с характером течения самого заболевания, так и с неадекватностью заместительной терапии, приводящей либо к развитию экзогенного гиперкортицизма при передозировке, либо адреналового (аддисонического) криза при неадекватно низкой дозе кортикостероидов (КС) [7].

ВНН и ТНН (распространенность приблизительно 150–280 случаев на 1 млн населения) на практике объединяют в одну форму в связи со сложностью их дифференциальной диагностики и обозначают как ВНН [1]. ВНН может быть врожденной и приобретенной. Развитие приобретенной ВНН связано с повреждением клеток гипофиза на фоне патологического процесса (макроаденомы, аутоиммунной деструкции, ишемии) вследствие хирургического или лучевого воздействия. ТНН наиболее часто обусловлена длительным экзогенным введением ГК [2]. Центральная форма гипокортицизма может иметь наследственную природу и манифестировать еще в раннем детском возрасте [8].

При назначении заместительной терапии НН преследуют следующие цели.

1. Подобрать режим и дозы ГК так, чтобы они максимально соответствовали физиологическому и циркадному ритму кортизола.
2. Избежать развития адреналового криза.
3. Избежать хронической передозировки и ее отдаленных последствий (остеопороз, кардиоваскулярные нарушения, метаболический синдром).
4. Повысить качество жизни пациента.

Оценка адекватности заместительной терапии минералокортикоидами производится по объективным критериям: уровням калия, натрия, активности ренина плазмы, артериального давления. Адекватность заместительной терапии ГК оценивается прежде всего по клиническим симптомам и признакам. Основными симптомами передозировки являются: симптомы кушингоидизации, отеки и повышение артериального давления. Недостаточность характеризуется слабостью, тошнотой, снижением аппетита и веса, сонливостью и гиперпигментацией при ПНН [5, 9, 10].

Негативное влияние заместительной терапии ГК на костную ткань определяется рядом факторов, а именно дозой (в том числе кумулятивной), действующим веществом препарата и продолжительностью лечения [6, 11]. Несмотря на «заместительный» характер терапии при НН, доза получаемого препарата может быть выше истинного физиологического уровня, в результате чего пациенты подвергаются хроническому воздействию небольшого избытка кортизола,

потенциально влияющего на здоровье костей и увеличивающего риск переломов. Кроме того, ВНН, помимо недостаточности кортизола, может характеризоваться дефицитом других гормонов (соматотропного, тиреотропного, фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов, тироксина, трийодтиронина и половых гормонов), что оказывает дополнительное влияние на костный метаболизм и минеральную плотность кости (МПК) [6], как и неадекватная терапия сочетанных с ПНН других аутоиммунных эндокринопатий: сахарный диабет 1 типа (СД1, до 15% пациентов), аутоиммунные заболевания щитовидной железы (у 50% женщин и у 25% мужчин), гипопаратиреоз, гипергонадотропный гипогонадизм [5].

Помимо применения ГК в качестве заместительной терапии НН, препараты широко используются в клинической практике с противовоспалительной и иммуносупрессивной целью: по разным данным, такое лечение получают около 1% всего взрослого населения.

Отсутствие в настоящее время объективных лабораторных методов оценки хронической передозировки ГК, очевидно, может приводить к возрастанию рисков снижения МПК у пациентов с НН вплоть до остеопороза [11–14]. Однако до сих пор среди экспертов нет единого мнения относительно необходимости регулярного проведения рентгеновской денситометрии пациентам с НН.

#### **ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДИНДУЦИРОВАННОГО ОСТЕОПОРОЗА**

К прямым эффектам ГК на костные клетки относятся подавление остеобластогенеза, стимуляция апоптоза и аутофагии остеобластов и остеоцитов [15]; повышение активности и увеличение продолжительности жизни остеокластов [16]. Нарушения в ремоделировании кости в значимой мере ассоциированы с влиянием ГК на сигнальные пути остеобластов: повышение экспрессии белка-активатора пролиферации пероксисом  $\gamma 2$  (PPAR- $\gamma 2$ ), Kruppel-подобного фактора 15 (KLF15), ССААТ-энхансер-связывающих белков ССААТ (C/EBP $\alpha$ ), белка адипоцитов (aP2), а также подавление сигнального пути Wnt/ $\beta$ -катенин, регулирующего эмбриогенез, онкогенез и дифференцировку клеток. Активация PPAR- $\gamma 2$ , KLF15, C/EBP $\alpha$  и aP2 приводит к преимущественной дифференцировке плюрипотентных клеток-предшественников в адипоциты, в результате этого количество остеобластов уменьшается. Повышенная экспрессия склеростина сопровождается ингибированием сигнального пути Wnt/ $\beta$ -катенин и, как следствие, снижением дифференцировки предшественников остеобластов в зрелые остеобласты, а также увеличением апоптоза остеобластов и остеоцитов. Кроме того, стимуляция костной резорбции и ингибирование апоптоза остеокластов активируются системой RANK/RANKL (представители семейства факторов некроза опухоли), а повышение экспрессии макрофагального колониестимулирующего (M-CSF) и паракринного факторов из остеобластов приводит к усилению дифференцировки и активности остеокластов [17].

Опосредованные (непрямые) эффекты на костную ткань включают влияние на метаболизм кальция путем ингибирования витамин-D-зависимой кишечной абсорбции и увеличения почечной экскреции; воздействие на секрецию и активность других гормонов, регулирующих минеральный обмен (гонадотропины, половые гормоны, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1)) [18, 19]. ГК также подавляют секрецию гормона роста (ГР), изменяя гипоталамический тонус соматостатина и подавляя различные анаболические эффекты ГР на кости. Введение рекомбинантного человеческого ГР увеличивает ремоделирование костей у людей с избыточным уровнем ГК. Секреция гонадотропинов может подавляться ГК, что приводит к потере выработки эстрогена и тестостерона и усилению резорбции костей. В отношении влияния ГК на секрецию паратгормона (ПТГ) получены противоречивые результаты. В частности, некоторые авторы предполагают увеличение чувствительности к ПТГ вследствие изменения числа рецепторов и аффинности к ним. Также ряд исследований выявили повышение ПТГ при терапии ГК, однако эти данные не подтверждены в других работах [18].

Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз (ГИО) развивается в два этапа: быстрое снижение МПК — потеря 10–20% трабекулярной кости в течение первых 6 мес и 2–3% кортикальной кости в течение первого года терапии ГК [20]), далее период медленного постоянного снижения МПК — по 2% трабекулярной кости ежегодно, а также потери кортикальной кости [20]). Вероятно, начальная и долгосрочная фазы ГИО могут быть обусловлены различным влиянием ГК на костные клетки. В начале приема ГК значительно увеличивается резорбция кости за счет стимуляции количества и активности остеокластов, вторичных по отношению к увеличению RANKL и MCSF клетками остеобластного происхождения. Одновременно количество и активность остеобластов подавляются повышенной секрецией ингибиторов сигнального пути Wnt/ $\beta$ -катенин. Нарушение остеобластогенеза и усиление апоптоза остеобластов и остеоцитов ассоциированы со снижением образования костной ткани и, в долгосрочной перспективе, приводит к подавлению сигнальных молекул и для остеокластогенеза [17].

Приблизительно у 30–50% пациентов, принимающих ГК, диагностируют переломы [21]. При этом наряду с уменьшением МПК ГК также влияют на качество кости. У лиц, принимающих данные препараты, переломы происходят при более высоких значениях МПК по сравнению с пациентами, не получающими ГК. Риск переломов возрастает в первые 3–6 мес. от начала приема ГК, снижаясь после их отмены, однако неизвестно, достигает ли риск исходного уровня [22]. Так как при ГИО отмечается преимущественно потеря трабекулярной кости, переломам подвержены позвоночник (чаще) и ребра [23]. До определенного момента у ряда пациентов компрессионный перелом может быть нераспознанным в связи с анальгезирующим эффектом ГК [24]. ГК также ассоциированы с потерей мышечной массы и силы, в результате чего увеличивается частота падений. Комбинированные эффекты на кости и мышцы объясняют повышение риска низкотравматичных переломов.

## ВЛИЯНИЕ НА КОСТНЫЙ ОБМЕН ВИДА НАЗНАЧАЕМОГО ГЛЮКОКОРТИКОИДА И ДОЗЫ ПРЕПАРАТА

ГК в норме секретируются в пульсирующем и циркадном ритме, с самым высоким уровнем утром и самым низким — около полуночи. У взрослых секреция кортизола зависит от возраста и состава тела и в среднем составляет 5–8 мг/м<sup>2</sup>/сут (а не 12–15 мг/м<sup>2</sup>/сут, как считалось ранее [5]), что эквивалентно 15–25 мг гидрокортизона или 20–35 мг кортизола ацетата. ГК обычно назначаются в 2 или 3 приема, в редких случаях в 4 приема, с максимальной дозой в ранние утренние часы, а минимальной — за 4–6 ч до сна [1, 5]. Ретроспективные исследования пациентов, принимающих более высокие дозы ГК, включая преднизолон или дексаметазон, имели неблагоприятный прогноз относительно метаболических нарушений, включая увеличение веса, дислипидемию и СД. Наиболее часто проявляются побочные кушингоидные эффекты на фоне приема дексаметазона, назначения которого следует избегать [5]. К сожалению, проспективные исследования, сравнивающие безопасность и эффективность преднизолона и гидрокортизона в течение длительного времени, еще не проводились.

Таким образом, применявшиеся ранее схемы со среднесуточной дозой гидрокортизона более 30 мг избыточны и приводят к хронической передозировке ГК [25]. Однако необходимо отметить, что в настоящее время, в попытке минимизировать риски адреналового криза при всех вариантах НН, а также с целью подавления избыточной секреции надпочечниковых андрогенов при ВДКН в клинической практике нередко назначаются супрафизиологические дозы ГК [26, 27].

Серьезные сравнительные исследования по фармакокинетике ГК при НН проводились только для гидрокортизона и кортизола ацетата. Фармакокинетическая кривая кортизола ацетата менее крутая и с более поздним началом, чем у гидрокортизона [5], что может быть более предпочтительным, учитывая короткий период полураспада гидрокортизона. Однако необходимо отметить, что гидрокортизон и преднизолон — активные ГК, тогда как для активации кортизола ацетата и преднизона требуется 11-гидроксистероиддегидрогеназа 1 типа (11 $\beta$ -ГСД1). Поэтому заместительная терапия неактивными ГК может приводить к значительной фармакокинетической вариабельности у пациентов.

Проведенные исследования по оценке влияния заместительной терапии ГК у пациентов с НН демонстрировали противоречивые результаты. Так, в исследовании Lovas и соавт. [28] у 292 пациентов с болезнью Аддисона (187 больных из Норвегии, получавших ГК в среднесуточной дозе, эквивалентной 32 мг гидрокортизона, и 105 больных из Великобритании и Новой Зеландии, получавших ГК в среднесуточной дозе, эквивалентной 27 мг гидрокортизона) средние значения Z-критерия в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника (ПОП) были снижены по сравнению с группой контроля. Кроме того, у пациентов из Норвегии зафиксировано снижение Z-критерия в бедре в целом. При этом в 1-й группе снижение среднего Z-критерия по total body, в шейке бедренной кости и бедре в целом достоверно связано с дозой гидрокортизона, рассчитанной на 1 кг массы тела, а во 2-й группе такой зависимости выявлено не было.

Полученные данные говорят о том, что даже небольшая передозировка ГК оказывает негативное влияние на костный обмен. Необходимо отметить, что в исследовании включены несколько пациентов, получавших антирезорбтивную терапию: 15 больных — бисфосфонаты, 40 — менопаузальную гормональную терапию эстрогенами. Рентгенография позвоночника была доступна у 84 норвежских пациента в возрасте 50 лет и более, из которых у 14 (16,8%) диагностирован один или несколько переломов. Несмотря на то что частота переломов статистически значимо не отличалась от значения данного показателя в группе контроля, небольшой объем выборки не позволяет сделать однозначных выводов.

Авторы также проанализировали показатели костного обмена у пациентов с сопутствующими эндокринными заболеваниями. Однако наличие СД1 или аутоиммунных тиреопатий не коррелировало со значениями Z-критерия ни в одном отделе, а значения МПК у женщин с преждевременной недостаточностью яичников не отличались от показателей участниц с нормальной функцией гонад [28].

Пациенты с болезнью Аддисона (n=30) в исследовании Valero M-A. и соавт. получали терапию гидрокортизоном (30 мг/сут) или преднизолоном (7,5 мг/сут). При исследовании МПК в ПОП выявлено незначительное снижение показателей у женщин в постменопаузе (по сравнению с показателями условно здоровых лиц), тогда как значения МПК у женщин в пременопаузе и мужчин с болезнью Аддисона и в группе контроля были сопоставимы. Кроме того, авторы не обнаружили изменений уровня маркеров костного метаболизма у пациентов с ПНН [29].

В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании Wichers M. и соавт. [30] 9 пациентов со ВНН получали случайным образом заместительную терапию гидрокортизоном в дозах 15, 20 и 30 мг/сут в течение 2 нед, при этом еженедельно проводилась оценка уровня неколлагенового белка остеокальцина как маркера костеобразования [31]. Как кратковременный, так и длительный прием ГК может приводить к дозозависимому (но обратимому) снижению его уровня [32]. Действительно, в исследовании Wichers M. и соавт. отмечено статистически значимое снижение (в пределах референсных значений) остеокальцина при увеличении дозы гидрокортизона:  $2,3 \pm 0,49$ ,  $2,1 \pm 0,42$ ,  $1,8 \pm 0,38$  соответственно,  $P < 0,01$  [30].

Проводились исследования по оценке эффекта ГК на костный обмен с учетом титрования дозы на массу или площадь поверхности тела [5]. Так, в исследовании Chikada N. и соавт. [33] обследовано 15 пациентов (10 — с болезнью Аддисона и 5 — с изолированной ВНН), из которых 12 получали ГК в дозе, эквивалентной  $< 13,6$  мг/м<sup>2</sup>/сут гидрокортизона, и 3 — в дозе, эквивалентной  $> 13,6$  мг/м<sup>2</sup>/сут гидрокортизона. При этом в 1-й группе снижения МПК ПОП не выявлено ни у одного пациента. Во 2-й группе снижение МПК ( $< 80\%$  от возрастной нормы) в данном отделе обнаружено у 2 женщин в постменопаузе, получавших гидрокортизон в дозах 15,4 и 14,8 мг/м<sup>2</sup>/сут соответственно. Еще у одного пациента, получавшего ГК в дозе, эквивалентной 15,2 мг/м<sup>2</sup>/сут гидрокортизона, значение МПК составляло 87% возрастной нормы. Авторы не обнаружили корреляции между процентом потери МПК и длитель-

ностью заместительной терапии, а также суточной или кумулятивной дозой ГК.

В исследовании Chandy D.D. и соавт. [34] сравнивались значения МПК у 41 пациента с ПНН (получавшего преднизолон в среднесуточной дозе, эквивалентной  $13,0 \pm 3,0$  мг/м<sup>2</sup> гидрокортизона) и группы условно здоровых лиц (n=677). При этом у мужчин с ПНН фиксировалось статистически значимое снижение МПК по Z-критерию в ПОП, шейке бедренной кости и в бедре в целом. При сравнении показателей Z-критерия у женщин с ПНН и из группы условно здоровых лиц статистически значимой разницы не выявлено. Также авторами получены различия по частоте остеопороза у женщин с ПНН в постменопаузе и у мужчин старше 50 лет (43%) по сравнению с группой контроля (25%),  $P=0,04$ . При этом корреляции МПК с длительностью заместительной терапии или дозой препарата не выявлено.

В другом исследовании с участием 91 пациента с болезнью Аддисона выявлена статистически значимая линейная корреляция между дозой гидрокортизона в пересчете на 1 кг массы тела и МПК ПОП (но не шейки бедра) у мужчин. Пациенты со снижением МПК получали ГК в дозе, эквивалентной  $0,43 \pm 0,08$  мг/кг/сут, тогда как с нормальными показателями МПК —  $0,35 \pm 0,1$  мг/кг/сут. При расчете среднесуточной эквивалентной дозы гидрокортизона на площадь поверхности тела обнаружено, что у мужчин с нормальной МПК данный показатель составил  $13,6$  мг/м<sup>2</sup>, тогда как у мужчин со сниженной МПК —  $16,4$  мг/м<sup>2</sup>. У женщин в постменопаузе МПК ПОП и шейки бедренной кости статистически значимо ниже, чем у пациенток в пременопаузе. Однако корреляции между дозой гидрокортизона в пересчете на вес не обнаружено. Показатели МПК у мужчин не зависели от концентраций тестостерона, андростендиона или дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭАС). В то время как у женщин обнаружена положительная корреляция между МПК и концентрацией тестостерона и андростендиона [35].

В исследовании Ragnarsson O. и соавт. 294 больных с ВНН получали заместительную терапию ГК в среднесуточной эквивалентной дозе гидрокортизона  $20,5 \pm 5,8$  мг [36]. При этом у женщин с ВНН (в отличие от пациенток с гипопитуитаризмом без ВНН) отмечалось статистически значимое снижение МПК в ПОП и шейке бедра, у мужчин с ВНН данных различий не наблюдалось. При этом необходимо отметить, что доза гидрокортизона на 1 кг массы тела у женщин в среднем на 15% выше у женщин, чем у мужчин ( $0,28$  мг/кг и  $0,24$  мг/кг соответственно).

В исследовании Braatvedt G.D. и соавт. [37] у пациентов с ПНН не обнаружено снижения МПК ПОП, шейки бедренной кости, области Варда, большого вертела, лучевой кости и total body по сравнению со здоровым контролем, однако выявлена отрицательная корреляция МПК со среднесуточной и кумулятивной дозами ГК в пересчете на 1 кг массы тела, а также длительностью заболевания.

Большой интерес представляет проспективное исследование Schulz и соавт. [38], в которое включены 33 пациента с ВДКН и 57 пациентов с ПНН иного генеза, разделенных на три группы, в зависимости от суточной дозы ГК. Так, пациенты 1-й группы (n=50) на момент включения в исследование и далее в течение 2 лет получали ГК в дозе, эквивалентной  $25,2 \pm 8,2$  мг гидрокортизона, у пациентов

2-й группы (n=13) в период исследования доза увеличилась с  $18,7 \pm 10,3$  до  $25,9 \pm 12,0$  мг и у пациентов 3-й группы (n=27) — уменьшилась с  $30,8 \pm 8,5$  до  $21,4 \pm 7,2$  мг. Для оценки МПК проводилась рентгенденситометрия в начале исследования и через 2 года. По результатам исследования, у пациентов 1-й группы изменений показателя Z-критерия в области ПОП и бедренной кости не выявлено; у пациентов 2-й группы обнаружено статистически значимое снижение МПК по Z-критерию в шейке бедренной кости, а у пациентов 3-й группы — статистически значимое увеличение МПК по Z-критерию в ПОП и в бедренной кости в целом. При этом снижение среднесуточной дозы ГК не сопровождалось увеличением риска адrenaловых кризов.

В 2017 г. Al Nofal A. и соавт. провели метаанализ 11 исследований по оценке влияния различных схем заместительной ГК на МПК у пациентов с НН. Метаанализ продемонстрировал противоречивые результаты по влиянию общей суточной дозы ГК на МПК. Так, в части работ выявлена отрицательная корреляция, тогда как другие авторы не подтверждали полученные данные. Принимая во внимание, что в метаанализ включены наблюдательные исследования с небольшим числом пациентов, а при интерпретации результатов зачастую не учитывались возраст и менопаузальный статус, авторы рекомендуют проведение долгосрочных рандомизированных контролируемых исследований по оценке эффектов заместительной терапии на МПК при НН [39].

Необходимо отметить, что снижение МПК является лишь одним из факторов риска переломов. При этом возникновение низкотравматических переломов является ключевым показателем в оценке состояния костного метаболизма [6, 40]. В популяционном исследовании Björnsdóttir S. и соавт. [41] в период с 1964 по 2006 гг. проводилась оценка риска переломов шейки бедра у 3219 пациентов (60% женщин, средний возраст 61 год) с ПНН аутоиммунного генеза. В контрольную группу вошли 31 557 человек. За указанный промежуток времени зафиксирован 221 случай переломов бедра у пациентов с ПНН (6,9%) и 846 случаев в контрольной группе (2,7%). Пациенты с ПНН имели более высокий риск перелома шейки бедра (отношение рисков (HR) 1,8; 95% ДИ 1,6–2,1;  $P < 0,001$ ). Указанные риски сохранялись после поправки на СД1, аутоиммунное заболевание щитовидной железы, ревматоидный артрит или целиакию. Повышение риска перелома не зависело от пола, возраста или календарного периода постановки диагноза. У женщин, у которых диагноз установлен в возрасте  $\leq 50$  лет, относительный риск перелома выше, чем у пациенток с более поздним возрастом постановки диагноза (HR 2,7; 95% ДИ 1,6–4,5). Подобных взаимосвязей в мужской когорте с ПНН не наблюдалось. В связи с чем не исключается, что у женщин выявленная зависимость может указывать на большее влияние дефицита надпочечниковых андрогенов на костный метаболизм, чем предполагалось ранее. Наибольший риск перелома бедра отмечался за год до и в течение года после постановки диагноза болезни Аддисона. Данный факт позволяет предположить, что низкий уровень кортизола сыворотки крови в период от момента манифестации заболевания до постановки диагноза в сочетании с небольшой передозировкой ГК в первый год после поста-

новки диагноза могли привести к выраженному ускорению костной резорбции.

Samozzi и соавт. оценивали распространенность морфометрических переломов позвоночника у 61 пациента с ПНН, а также у 47 лиц, вошедших в контрольную группу. В ходе исследования обнаружено почти трехкратное повышение риска переломов позвоночника у лиц с ПНН (31%) по сравнению с контрольной группой (13%). У пациентов с переломами отмечена большая длительность заболевания по сравнению с пациентами без переломов в анамнезе. При этом более высокий риск переломов не был ассоциирован со снижением МПК [42]. Возможно, это связано с ложнозавышенными значениями МПК вследствие перенесенных компрессионных переломов позвоночника [26]. Таким образом, МПК для оценки риска переломов у пациентов, получающих ГК-терапию, не является надежным критерием [19, 28]. Это может быть обусловлено тем, что ГК оказывают влияние не только на процесс минерализации костей, но и на микроархитектонику и окружающую соединительную ткань [28].

Samozzi и соавт. также выявили, что у пациентов, получавших заместительную терапию флудрокортизоном, отмечались более высокие показатели МПК во всех отделах позвоночника, за исключением поясничного [42]. В исследовании H. Falhammar и соавт., напротив, отмечается положительная корреляция дозы флудрокортизона и МПК ПОП у пациентов с ВДКН [12]. Известно, что минералокортикоидные рецепторы располагаются на остеобластах и остеокластах, однако их функция на сегодняшний день не установлена [26].

Стоит отметить, что многие исследования демонстрируют значительно более низкие показатели МПК у пациентов с ПНН, получающих преднизолон [38, 43], чем у лиц, находящихся на терапии гидрокортизоном в эквивалентных дозах. Так, в исследовании Koetz K.R. и соавт. [43] пациенты, получавшие преднизолон, демонстрировали значительно более низкие значения Z-критерия в области шейки бедра, зоне Варда и позвонках L1–L11, а также более низкий уровень остеокальцина в сравнении с пациентами, принимавшими гидрокортизон в эквивалентных дозах. Однако необходимо отметить, что и уровень C-концевого телопептида коллагена I типа у пациентов, получавших преднизолон, также снижен. В исследовании Lovas и соавт. [28] пациенты с ПНН, принимавшие синтетические ГК (преднизолон или дексаметазон), имели более низкие значения МПК по сравнению с теми, кто принимал гидрокортизон или кортизона ацетат, но различия были статистически не значимы.

В исследовании Frey и соавт. [44] продемонстрировано значимое снижение МПК у пациентов с ПНН (в т.ч. с ВДКН), получавших преднизолон, по сравнению с пациентами, получавшими гидрокортизон. Однако группы были несопоставимы по дозе ГК. Необходимо отметить, что частота переломов в группах не отличалась. При уменьшении дозы преднизолона на 8% статистически значимого изменения МПК не выявлено.

В исследовании Falhammar H. и соавт. [12] у мужчин с ВДКН заместительная терапия преднизолоном приводила к достоверно более низким показателям остеокальцина и МПК ПОП, шейки бедренной кости и во всем теле, чем терапия гидрокортизоном/кортизоном ацетатом. Кроме того, все случаи развития остеопороза в данном

исследовании были сопряжены только с приемом преднизолона.

Ряд обстоятельств обуславливают более выраженное (по сравнению с другими ГК) негативное влияние преднизолона на метаболизм костной ткани. Так, преднизолон имеет больший период полувыведения, чем гидрокортизон. Только 50% циркулирующего преднизолона находится в комплексе с кортизолсвязывающим глобулином (КСГ), что приводит к закономерно более высокой концентрации свободной, несвязанной фракции [45–47]. Обнаружено, что даже в низких дозах преднизолон способен ингибировать рост костей у детей. Так, широко распространенный с 1980-х годов фактор конверсии (коэффициент преобразования) гидрокортизон/преднизолон 4:1, отражающий степень супрессии выработки АКГГ гипоталамом, в отношении влияния на рост у детей составляет 6–8:1 [45]. В исследовании Schulz J. и соавт. [38] пациенты, получавшие преднизолон и гидрокортизон в сопоставимых дозах, не отличались по ИМТ, при этом МПК у пациентов, получавших преднизолон, статистически значимо ниже. Эти данные также предполагают большую чувствительность костной ткани к действию длительно действующих синтетических ГК.

Широко используемые на сегодняшний день препараты ГК не способны в полной мере имитировать физиологический циркадный ритм секреции кортизола [5]. При этом в течение дня отмечается несколько пиков уровня кортизола, что после сатурации КСГ приводит к избыточной концентрации свободного кортизола на тканевом уровне [26]. Предполагается, что более физиологичный профиль кортизола может быть обеспечен приемом гидрокортизона двойного высвобождения [19]. Данный препарат состоит из внешнего слоя, с быстрым (немедленным) высвобождением гидрокортизона, формирующим оптимальный уровень кортизола через 45 мин после приема, и внутреннего ядра, с постепенным (медленным) высвобождением (в течение дня) препарата [48, 49].

В недавнем исследовании Fraga и соавт. [50] проводилась оценка влияния приема гидрокортизона двойного высвобождения в течение 2 лет на метаболизм костной ткани у 14 пациентов с гипопитуитаризмом. Необходимо отметить, что все участники получали стандартное лечение ГК в течение минимум 12 мес до перевода на препарат с модифицированным высвобождением. Оценка проводилась посредством определения МПК в ПОП, шейке бедренной кости и в бедре в целом до начала приема гидрокортизона двойного высвобождения и через 2 года. При этом продемонстрирован статистически значимый прирост МПК в ПОП и шейке бедра (+10% и +11,5% соответственно). Учитывая малый объем выборки, отсутствие рандомизации (не исключается, что перевод на гидрокортизон двойного высвобождения был обусловлен неудовлетворительными показателями метаболического профиля или костного обмена), ретроспективный характер исследования, адекватно оценить преимущества препарата не представляется возможным.

В исследовании Frey K.R. и соавт. [44] полученные результаты не подтвердились: после перевода на препарат модифицированного высвобождения 12 пациентов с ПНН, в т.ч. 3 пациентов с ВДКН, получавших ранее стандартный гидрокортизон немедленного высвобождения,

статистически значимых изменений МПК не определялось. Требуются дополнительные, предпочтительно двойные слепые сравнительные исследования с гидрокортизоном и кортизола ацетатом.

В 2019 г. завершено исследование 3-й фазы препарата гидрокортизона медленного высвобождения, позволяющего достичь максимально приближенный к физиологическому профиль кортизолемии [51–53]. По данным 2-й фазы исследования препарата, на фоне приема гидрокортизона медленного высвобождения в начальной дозе 10 мг в 07.00 и 20 мг в 23.00 с дальнейшей титрацией, у пациенток с ВДКН отмечено статистически значимое снижение МПК, что, наиболее вероятно, обусловлено снижением уровня андрогенов [54].

Учитывая противоречивые результаты описанных исследований, нельзя исключить, что на индивидуальный риск снижения костной массы может оказывать влияние генетическая предрасположенность. Так, Løvås K. и соавт. [28] в когорте пациентов с болезнью Аддисона обнаружили, что полиморфизм *rs1045642* гена *ABCB1*, кодирующего Р-гликопротеин (осуществляет транспортную функцию), значимо коррелирует со значениями Z-критерия. По мнению исследователей, нарушение функции Р-гликопротеина может приводить к увеличению внутриклеточного уровня кортизола и увеличивать риск развития ГИО. Также предполагалось, что с риском развития ГИО может ассоциироваться изменение активности 11β-гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа (11β-ГСД1). Авторы обнаружили более высокие уровни МПК и маркеров костеобразования у лиц с однонуклеотидным полиморфизмом гена *HSD11B1*, ассоциированного со снижением активности данного фермента. Однако полученные результаты не достигли статистической значимости. Авторы также не подтвердили значимого влияния на показатели костного обмена вариантов гена *FKBP5* (кодирующего ко-шаперон рецептора ГК) и *GR* (кодирующего рецептор ГК).

#### **ВЛИЯНИЕ БЛОКИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ НА КОСТНЫЙ ОБМЕН ПРИ ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ**

Имеющиеся на сегодняшний день данные о влиянии терапии ГК на метаболизм костной ткани у лиц с ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы носят противоречивый характер. Большинство исследователей отмечают снижение МПК у пациентов с ВДКН [55–59], однако в ряде работ указанных изменений не определялось [60].

Так, в трех исследованиях с участием 71 пациента с ВДКН продемонстрировано снижение среднего значения МПК ПОП [56], позвоночника в целом [55], а также среднего значения Z-критерия шейки бедра и ПОП [61]. При этом более высокие среднесуточные [61] и кумулятивные дозы [55, 61] достоверно отрицательно коррелировали с МПК. Кроме того, в исследовании King J.A. и соавт. уровень надпочечниковых андрогенов достоверно выше у женщин в пременопаузе, чем в постменопаузальном периоде, и положительно коррелировал со значениями МПК [56]. В исследовании Falhammar H. и соавт. у мужчин с ВДКН МПК в ПОП, шейке бедренной кости и во всем теле ниже по сравнению с мужчинами, сопоставимыми по возрасту, однако это значимо не влияло

на частоту переломов. В обследуемой группе остеопороз и остеопения выявлены в 67% случаев, а в группе контроля — в 39% ( $P=0,054$ ) [12].

Необходимо отметить, что целью лечения ВДКН ГК является не только восполнение дефицита эндогенного кортизола, но и подавление избыточной секреции АКТГ, предотвращая тем самым избыточную выработку андрогенов надпочечниками [62]. Нередко для этого назначается преднизолон в вечернее время [12]. Отсутствие физиологического снижения уровня кортизола может оказывать негативное влияние на МПК [12, 43]. Таким образом, терапия носит не только заместительный, но и блокирующий характер. Следовательно, дозы ГК преднамеренно супрафизиологичны, и, соответственно, риск потери костной массы выше [56]. Так, в исследовании Koetz K.R. и соавт. [43] у пациенток с ВДКН по сравнению с женщинами с ПНН показатели Z-критерия в шейке бедра и зоне Варда были ниже, однако значения МПК в ПОП не отличались. В обеих группах отсутствовали корреляции между показателями Z-критерия и длительностью заболевания, ИМТ, дозой ГК, в том числе в пересчете на площадь поверхности тела. Селективное снижение МПК в области бедра может быть обусловлено длительным избытком ГК в детстве, нарушенной геометрией бедренной кости.

Предположительно, различия в костном обмене у пациентов с отдельными формами ВДКН могут быть связаны с разной степенью нарушения функции 21-гидроксилазы и, соответственно, особенностями проводимой терапии ГК. Так, в исследовании Riehl G. и соавт., включавшем 244 пациента с ВДКН, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы (147 женщин, 97 мужчин: 148 случаев — с сольтерьющей формой, 71 — с простой вирильной и 25 — с неклассической), у женщин с простой вирильной формой по сравнению с сольтерьющей формой отмечались достоверно более низкие показатели МПК в вертеле бедренной кости, а также значения T-критерия бедра в целом и ПОП. Данные особенности могут быть обусловлены большими дозами гидрокортизона на площадь поверхности тела, принимаемыми при простой вирильной форме по сравнению с сольтерьющей: 23,2 и 19,7 мг/м<sup>2</sup> соответственно. При этом заместительная терапия ГК сольтерьющей формы начиналась в более раннем возрасте, чем терапия простой вирильной формы. Распространенность переломов не имела значимых различий при различных формах ВДКН [46], что не согласуется с результатами других исследований. Так, El-Maouche D. и соавт. [63] выявили большую распространенность переломов у лиц с классическими формами ВДКН (сольтерьющая и простая вирильная).

В исследовании Riehl G. и соавт. [46] у всей когорты пациенток с различными формами ВДКН отмечалась отрицательная корреляция между дозой гидрокортизона на площадь поверхности тела и МПК ПОП, а также выявлена положительная корреляция между ИМТ в 16 лет (пубертат) и T-критерием ПОП во взрослом возрасте. Авторы также оценивали у пациентов соотношение андростендион/тестостерон (А/Т), определенное в 16-летнем возрасте. Данное соотношение позволяет определить источник выработки андрогенов (надпочечники или гонады) у взрослых с ВДКН. Так, у женщин соотношение

А/Т составляет в норме менее 2, у мужчин — менее 0,2; а значения более 4 у женщин и более 1,0 у мужчин отражают гиперпродукцию надпочечниковых андрогенов при ВДКН. Следовательно, более низкие значения данного показателя обычно отражают эффективность терапии в отношении контроля/подавления избыточной продукции андрогенов. У участников исследования определенное в 16-летнем возрасте соотношение А/Т положительно коррелировало с Z-критерием ПОП у женщин и Z-критерием вертела бедренной кости у мужчин. Таким образом, выраженная супрессия андрогенов высокими дозами ГК (низкий уровень соотношения А/Т) в период пубертата приводит к гипогонадизму и оказывает отрицательное влияние на метаболизм костной ткани во взрослом возрасте [46].

Выводы этого исследования согласуются с результатами Falhammar и соавт., показавшими, что мужчины с ВДКН с отсутствием компенсации заболевания и, соответственно, высоким уровнем надпочечниковых андрогенов демонстрируют более высокие значения МПК шейки бедра [12]. Исследование El-Maouche D. и соавт., проведенное на 80 пациентах с ВДКН, также продемонстрировало, что более высокие значения ДГЭАС независимо ассоциированы с лучшими показателями МПК позвоночника, лучевой кости и всего тела [63]. Однако в другом исследовании у пациенток с ВДКН данные взаимосвязи не подтвердились [59].

По результатам недавнего метаанализа, у пациентов с ВДКН терапия дексаметазоном ассоциирована с более выраженной супрессией надпочечниковых андрогенов, а также побочными эффектами, включая снижение МПК [64]. При сравнении степени тяжести побочных эффектов на фоне терапии гидрокортизоном и преднизолоном статистически значимой разницы не выявлено. Однако в исследованиях, включенных в анализ, среднесуточная эквивалентная доза дексаметазона была выше, чем гидрокортизона или преднизолона. Авторы считают, что дексаметазон не должен относиться к терапии первой линии. В случае назначения данного препарата рекомендуются более низкие дозы. У взрослых пациентов (у детей препаратом первой линии является гидрокортизон [65]) решение вопроса о назначении гидрокортизона или преднизолона принимается с учетом дополнительных факторов.

Таким образом, у пациентов с ВДКН на метаболизм костной ткани оказывают влияние тип и доза заместительной терапии ГК. Кроме того, важное значение имеет проводимая ранее терапия. Установлено, что длительный избыток ГК в младенчестве и детском возрасте приводит к персистирующему снижению МПК впоследствии. Также на костный обмен влияет секреция половых гормонов в период пубертата: так, преждевременное половое созревание вследствие избытка андрогенов так же, как и гипогонадизм, обусловленный супрафизиологичными дозами ГК, может оказывать влияние на геометрию кости и МПК [46]. Передозировка ГК и терапия преднизолоном оказывают более выраженное отрицательное влияние на МПК у пациентов с ВДКН, чем неудовлетворительная компенсация и лечение короткодействующими ГК [12]. При этом женщины, как правило, имеют более низкие показатели МПК и подвержены более сильному отрицательному воздействию супрафизиологичных доз

ГК на метаболизм костной ткани [46]. Необходимо также отметить, что при ВДКН потеря МПК происходит, несмотря на защитные эффекты избыточной массы тела, которая часто имеет место у пациентов с данным заболеванием [56].

#### **ВЛИЯНИЕ НА КОСТНЫЙ ОБМЕН КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА НАДПОЧЕЧНИКОВЫХ АНДРОГЕНОВ**

В организме женщин дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и ДГЭАС секретируются преимущественно надпочечниками, при гипокортицизме уровень данных гормонов значительно снижен, вплоть до неопределяемого. Более того, в норме в период постменопаузы надпочечники становятся основным источником эстрогенов, которые играют ключевую роль в регуляции костного метаболизма у женщин. Так, надпочечниковые андрогены посредством фермента ароматазы конвертируются в эстрогены [5, 66]. Предполагается, что ДГЭАС и другие надпочечниковые андрогены оказывают влияние на метаболизм костной ткани на протяжении всей жизни и, особенно, в период адrenaрхе. Доказано, что ДГЭА стимулирует рост и дифференцировку остеобластов [67]. Выявлена корреляция между снижением МПК и низким уровнем ДГЭА у женщин в пре- и постменопаузе, с гипопитуитаризмом и у мужчин с ГИО [41].

Предполагается, что заместительная терапия андрогенами может повысить МПК при НН. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Miller и соавт. 24 женщины репродуктивного возраста с тяжелым дефицитом андрогенов в исходе гипопитуитаризма (с развитием ВНН и/или гипогонадизма) в течение года ежедневно получали 300 мкг тестостерона посредством пластырей. В группу, получавшую плацебо, вошли 27 участниц. При этом на фоне терапии тестостероном зафиксировано статистически значимое увеличение среднего показателя МПК в бедре ( $P=0,023$ ) и лучевой кости ( $P=0,007$ ) [68], что согласуется с результатами рандомизированного двойного слепого исследования Gurnell и соавт. На фоне заместительной терапии микронизированным ДГЭА в дозе 50 мг/сут в течение 12 мес у пациентов (как мужчин, так и женщин) с ПНН отмечалось значимое увеличение МПК шейки бедра [69]. Koetz и соавт. провели сравнительный анализ показателей костного обмена у пациенток с болезнью Аддисона, получавших ( $n=17$ ) и не получавших ( $n=41$ ) заместительную терапию ДГЭА. Группы были сопоставимы по возрасту, ИМТ, длительности заболевания, дозе ГК, в том числе в пересчете на площадь поверхности тела. При сравнении групп выявлены значимые различия по уровню Z-критерия в ПОП и области Варда (выше в 1-й группе), а также уровням N-концевого телопептида коллагена I типа и костной щелочной фосфатазы (ниже в 1-й группе, что отражает снижение костной резорбции). Однако по частоте переломов статистически значимых различий не наблюдалось [43].

В то же время в других исследованиях у пациентов (как мужчин, так и женщин [70] или только женщин [71–72]) с ПНН и ВНН прием ДГЭА не демонстрировал какого-либо влияния на костный метаболизм (не только по данным денситометрии, но и по уровню маркеров

костного ремоделирования), что может быть связано с небольшой продолжительностью терапии: 3–6 мес.

#### **ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РЕКОМБИНАНТНЫМ ГОРМОНОМ РОСТА НА КОСТНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ ПРИ ВТОРИЧНОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

ГР и ИФР-1 обеспечивают рост костной ткани за счет стимулирования процессов деления и дифференцировки остеобластов [73]. Предполагается, что ИФР-1 ингибирует активность  $11\beta$ -ГСД1, в связи с чем при дефиците ГР (а следовательно, низком уровне ИФР-1) активность данного фермента повышается [74]. Дефицит ГР ассоциирован со снижением МПК и повышением риска переломов [75, 76].

Изменение МПК кости на фоне терапии рекомбинантным ГР у взрослых носит двухэтапный характер: в течение 6 мес после инициации происходит ее снижение (предполагается, что это обусловлено усилением как костеобразования, так и резорбции кости) с последующим (при замедлении костного обмена) приростом через как минимум 1 год лечения. Положительный эффект заместительной терапии рекомбинантным ГР на МПК у пациентов с его дефицитом, в том числе в рамках гипопитуитаризма, выражен в большей степени у мужчин, чем у женщин, а также среди пациентов молодого возраста, больных с более низкими исходными показателями МПК [77].

В открытом проспективном исследовании Agnarsson и соавт. [78] 175 пациентов с дефицитом ГР в рамках гипопитуитаризма, из которых 98 имели ВНН и получали заместительную терапию кортизоном ацетатом (60%) и гидрокортизоном (40%) со среднесуточной эквивалентной дозой гидрокортизона 20,9±5,0 мг, различий в МПК в ПОП и шейке бедренной кости у больных с и без ВНН не выявлено. В исследовании все пациенты в течение 2 лет получали терапию рекомбинантным ГР (дозы ГК за этот период статистически значимо не изменились). На этом фоне как у пациентов с ВНН, так и у пациентов с нормальной кортикотропной функцией гипофиза отмечено статистически значимое улучшение показателей МПК ПОП. При этом повышение МПК в области шейки бедренной кости выявлено только у пациентов без ВНН.

Mazziotti и соавт. [79] изучали влияние заместительной терапии ГР на распространенность переломов позвоночника у лиц с гипопитуитаризмом. В исследовании принял участие 51 мужчина (средний возраст 55 лет) с дефицитом ГР и ВНН, получавший заместительную терапию гидрокортизоном (25 пациентов) или кортизоном ацетатом (26 пациентов) со среднесуточной дозой 30 и 35 мг соответственно. Среди них 21 пациент дополнительно получал заместительную терапию рекомбинантным ГР. Переломы позвоночника зафиксированы у 31 больного: у 9 — однократно, у 22 — 2 раза и более. У лиц, не получавших заместительную терапию рекомбинантным ГР, частота переломов была выше при приеме более высоких доз кортизола (возможно, вследствие увеличения активности  $11\beta$ -ГСД1). При этом в данной группе ассоциация передозировки ГК и высокой частоты переломов не зависела от значений МПК. В то же время у пациентов на заместительной терапии рекомбинантным ГР взаимосвязи частоты переломов



с среднесуточной и кумулятивной дозами ГК зафиксировано не было. Таким образом, у пациентов с компенсированным дефицитом ГР передозировка ГК не влияет на частоту переломов.

### МОНИТОРИНГ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА И ПРОФИЛАКТИКА СНИЖЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ НА ФОНЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ

На сегодняшний день нет общепринятого мнения относительно использования рентгеноденситометрии для оценки риска переломов у пациентов с НН. Ряд исследователей не считают необходимым проведение денситометрии у пациентов, получающих заместительную терапию в эквивалентной дозе гидрокортизона менее 30 мг/сут [10], другие рекомендуют проведение данного исследования всем больным с НН с периодичностью каждые 1–2 года [80]. Falhammar Н. рекомендует определение МПК каждые 2–5 лет с оценкой риска переломов позвоночника при помощи морфометрического анализа изображений, полученных при денситометрии, даже при приеме пациентом низких доз ГК. Кроме того, необходим анализ типа и условий возникновения предшествующих переломов [26].

Согласно испанским клиническим рекомендациям по лечению НН, рутинный контроль МПК у пациентов, получающих адекватные дозы заместительной ГК терапии (15–20 мг при ВНН, 20–25 мг — при ПНН), не показан. Проведение денситометрии рекомендовано пациентам, получающим более высокие дозы ГК, имеющим дополнительные риски развития остеопороза (семейный анамнез, переломы в анамнезе, гипогонадизм, постменопауза) или при длительной НН, когда увеличивается вероятность передозировки [48]. В то же время, в соответствии с Консенсусом Европейских Экспертов, всем пациентам с ПНН рекомендовано определение МПК каждые 3–5 лет [81].

С целью профилактики снижения МПК у больных с НН необходимо, прежде всего, адекватно подобрать режим заместительной терапии, обеспечивающий минимизацию симптомов недостаточности и передозировки [6]. Также следует рассмотреть вопрос о необходимости коррекции сопутствующего дефицита половых гормонов и ГР [6]. Для пациентов с ВДКН требуется тщательный контроль уровня надпочечниковых андрогенов [56, 80]. Кроме того, эксперты Американской Коллегии Ревматологов [82] всем взрослым пациентам, получающим  $\geq 2,5$  мг преднизолона в сутки в течение  $\geq 3$  мес, рекомендуют оптимизировать потребление кальция (1000–1200 мг/сут) и витамина D (600–800 МЕ/сут). Также необходима модификация образа жизни: сбалансированное питание, поддержание нормального веса, отказ от курения, регулярные силовые тренировки, ограничение потребления алкоголя. Однако необходимо отметить, что в данных рекомендациях не рассматривается когорта пациентов, получающих заместительную терапию ГК.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время остеопороз и переломы по-прежнему являются неблагоприятными побочными собы-

тиями, сопровождающими терапию ГК. Проведенные ранее исследования по оценке влияния заместительной терапии ГК у пациентов с НН демонстрировали противоречивые результаты. Однако большинство авторов обнаружили преимущественное влияние на риск потери костной массы высокой кумулятивной или суточной дозы ГК, а также приема синтетических препаратов. Кроме того, снижение МПК чаще отмечается при большей длительности заболевания НН, у пациентов с ВДКН и гипогонадизмом, у женщин в постменопаузе и при андрогенодефиците, при недостаточности ГР на фоне ВНН.

Необходимо отметить, что на сегодняшний день знания о представленной проблеме ограничиваются низкой статистической достоверностью, а также наблюдательным, ретроспективным и перекрестным характером большинства проведенных исследований. Кроме того, подавляющее число исследований посвящено оценке МПК, в то время как информация о распространенности низкотравматических переломов практически отсутствует. В этой связи в настоящее время не разработаны четкие рекомендации по необходимости мониторинга МПК на фоне лечения ГК у пациентов с НН. Учитывая, что в последние годы значительно снижена среднесуточная доза ГК при НН и появились новые препараты замедленного высвобождения, целесообразно проведение дальнейших проспективных исследований для адекватной оценки влияния заместительной терапии на костный метаболизм.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда (проект 17-75-30035).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Юкина М.Ю. — разработка концепции и составление плана рукописи, сбор и систематизация данных, участие в написании основного текста статьи, формулировка выводов и заключения; Чернова М.О. — участие в написании основного текста статьи, анализ публикаций, сбор и систематизация данных, касающихся влияния на костный обмен блокирующей терапии глюкокортикостероидами при врожденной дисфункции коры надпочечников, влияния заместительной терапии рекомбинантным гормоном роста на костный метаболизм при вторичной надпочечниковой недостаточности; Нуралиева Н.Ф. — анализ публикаций, сбор и систематизация данных, касающихся оценки влияния на костный обмен коррекции дефицита надпочечниковых андрогенов у женщин с надпочечниковой недостаточностью; Еремкина А.К. — анализ публикаций, сбор и систематизация данных, касающихся анализа патогенетических звеньев глюкокортикоидиндуцированного остеопороза, влияния на костный обмен вида и дозы назначаемого глюкокортикостероидного препарата; Трошина Е.А. — редактирование и внесение важных правок, утверждение итогового варианта текста рукописи; Мельниченко Г.А. — внесение важных правок, утверждение итогового варианта текста рукописи; Мокрышева Н.Г. — утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г. *Надпочечниковая недостаточность / Сборник методических рекомендаций (в помощь практическому врачу). Под ред. Е.А. Трошиной. — Тверь: 2017. С. 149-192. [Yukina MYu, Troshina EA, Platonova NM, Bel'tsevich DG. Nadpocheknikovaya nedostatochnost'. Sbornik metodicheskikh rekomendatsii (v pomoshch' prakticheskomu vrachu). Ed. by Troshina EA, Tver'; 2017:149-192. (In Russ.)].*
2. Martine KF, Simons A, Ramet J. Food Refusal, Loss of Appetite, Chronic Fatigue and Depression due to Central Adrenal Insufficiency Presenting as Anorexia Nervosa in an Adolescent Girl. *J Clin Case Reports*. 2013;03(10). doi: <https://doi.org/10.4172/2165-7920.1000310>
3. Chakera AJ, Vaidya B. Addison Disease in Adults: Diagnosis and Management. *Am J Med*. 2010;123(5):409-413. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.12.017>
4. Meyer G, Neumann K, Badenhoop K, Linder R. Increasing prevalence of Addison's disease in German females: health insurance data 2008–2012. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(3):367-373. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0756>
5. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):364-389. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1710>
6. Bentivegna G, Osella G, Pia A, Terzolo M. Effects on bone health of glucocorticoid replacement therapy in primary and secondary adrenal insufficiency: A review. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2018;3(3):31-37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2018.02.008>
7. Johannsson G, Falorni A, Skrtic S, et al. Adrenal insufficiency: review of clinical outcomes with current glucocorticoid replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(1):2-11. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12603>
8. Crowley RK, Argese N, Tomlinson JW, Stewart PM. Central Hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):4027-4036. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2476>
9. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Юкина М.Ю., и др. Клинические рекомендации российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичной надпочечниковой недостаточности у взрослых пациентов (проект) // *Consilium Medicum*. — 2017. — Т. 19. — №4. — С. 8-19. [Mel'nichenko GA, Troshina EA, Yukina MYu, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency in adult: a russian association of endocrinology clinical practice guideline (project). *Consilium Medicum*. 2017;19(4):8-19. (In Russ.)].
10. Arlt W. Adrenal insufficiency. *Clin Med (Northfield Il)*. 2008;8(2):211-215. doi: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.8-2-211>
11. Городецкий В.В., Тополянский А.В., Лаптев А.О. Глюкокортикоидная терапия сегодня: эффективность и безопасность // *Лечащий врач*. — 2002. — №3. — С. 10-14. [Gorodetskii VV, Topolyanski AV, Laptev AO. Glyukokortikoidnaya terapiya segodnya: effektivnost' i bezopasnost'. *Lechashchii vrach*. 2002;3:10-14. (In Russ.)].
12. Falhammar H, Filipsson Nyström H, Wedell A, et al. Bone mineral density, bone markers, and fractures in adult males with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(3):331-341. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0865>
13. Giordano R, Marzotti S, Balbo M, et al. Metabolic and cardiovascular profile in patients with Addison's disease under conventional glucocorticoid replacement. *J Endocrinol Invest*. 2009;32:917-923. doi: <https://doi.org/10.3275/6437>
14. Komerduš IV, Budul NA, Chekanova AV. Systemic effects of glucocorticoid drugs: a guide for the General practitioner (literature review). *RMJ*. 2017;1:45-48.
15. Moghadam-Kia S, Werth VP. Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects. *Int J Dermatol*. 2010;49(3):239-248. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2009.04322.x>
16. Teitelbaum, SL. Glucocorticoids and the osteoclast. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2015;33:37-39
17. Chotiarnwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020;16:437-447. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0341-0>
18. Баранова И.А. Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз: патогенез, профилактика, лечение // *Современная ревматология*. — 2008. — №1. — С. 31-39. [Baranova IA. Glyukokortikoidinducirovannyj osteoporoz: patogenez, profilaktika, lechenie. *Sovremennaya revmatologiya*. 2008;1:31-39 (In Russ.)].
19. Mazziotti G, Formenti AM, Frara S, et al. Management of endocrine disease: Risk of overtreatment in patients with adrenal insufficiency: current and emerging aspects. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(5):R231-R248. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0154>
20. Pereira RMR, Carvalho JF de, Paula AP, et al. Diretrizes para prevenção e tratamento da osteoporose induzida por glicocorticoide. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(4):580-593. doi: <https://doi.org/10.1590/S0482-50042012000400009>
21. Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open*. 2015;1(1):e000014-e000014. doi: <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2014-000014>
22. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine*. 2018;61(1):7-16. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1588-2>
23. Durmaz B. Steroid-Induced Osteoporosis; At a Glance. *Am J Biomed Sci Res*. 2019;4(3):147-149. doi: <https://doi.org/10.34297/AJBSR.2019.04.000786>
24. Park SY, Gong HS, Kim KM, et al. Korean Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *J Bone Metab*. 2018;25(4):195. doi: <https://doi.org/10.11005/jbm.2018.25.4.195>
25. Jung C, Greco S, Nguyen HH, et al. Plasma, salivary and urinary cortisol levels following physiological and stress doses of hydrocortisone in normal volunteers. *BMC Endocr Disord*. 2014;14(1):91. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6823-14-91>
26. Falhammar H. Skeletal fragility induced by overtreatment of adrenal insufficiency. *Endocrine*. 2018;59(2):239-241. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1501-4>
27. Murray RD, Ekman B, Uddin S, et al. Management of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency shows notable heterogeneity - data from the EU-AIR. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(3):340-346. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13267>
28. Løvås K, Gjesdal CG, Christensen M, et al. Glucocorticoid replacement therapy and pharmacogenetics in Addison's disease: effects on bone. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(6):993-1002. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0880>
29. Valero M-A, Leon M, Valdepeñas MPR, et al. Bone density and turnover in Addison's disease: effect of glucocorticoid treatment. *Bone Miner*. 1994;26(1):9-17. doi: [https://doi.org/10.1016/S0169-6009\(08\)80158-4](https://doi.org/10.1016/S0169-6009(08)80158-4)
30. Wichers M, Springer W, Bidlingmaier F, Klingmüller D. The influence of hydrocortisone substitution on the quality of life and parameters of bone metabolism in patients with secondary hypocortisolism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50(6):759-765. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00723.x>
31. Панкратова Ю.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин К-зависимые белки: остеокальцин, матриксный Gla-белок и их внекостные эффекты // *Ожирение и метаболизм*. — 2013. — Т. 10. — №2. — С. 11-18. [Pankratova YuV, Pigarova EA, Dzeranova LK. Vitamin K-dependent proteins: osteocalcin, matrix GLA-protein and extra osseous effects. *Obesity and metabolism*. 2013;10(2):11-18. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4818>
32. Bone and Tooth Society of Great Britain, National Osteoporosis Society, Royal College of Physicians. Glucocorticoid-induced Osteoporosis: Guidelines for Prevention and Treatment; 2002.
33. Chikada N, Imaki T, Hotta M, et al. An Assessment of Bone Mineral Density in Patients with Addison's Disease and Isolated ACTH Deficiency Treated with Glucocorticoid. *Endocr J*. 2004;51(3):355-360. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.51.355>
34. Chandy DD, Bhatia E. Bone Mineral Density In Patients With Addison Disease On Replacement Therapy With Prednisolone. *Endocr Pract*. 2016;22(4):434-439. doi: <https://doi.org/10.4158/EP151014.OR>
35. Zelissen PMJ. Effect of Glucocorticoid Replacement Therapy on Bone Mineral Density in Patients with Addison Disease. *Ann Intern Med*. 1994;120(3):207. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-120-3-199402010-00005>
36. Ragnarsson O. *Glucocorticoids — outcome in patients with glucocorticoid deficiency and Cushing's syndrome*. Göteborg; 2012.
37. Braatvedt GD, Joyce M, Evans M, et al. Bone Mineral Density in Patients with Treated Addison's Disease. *Osteoporos Int*. 1999;10(6):435-440. doi: <https://doi.org/10.1007/s001980050251>
38. Schulz J, Frey KR, Cooper MS, et al. Reduction in daily hydrocortisone dose improves bone health in primary adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(4):531-538. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-1096>

39. Al Nofal A, Bancos I, Benkhadra K, et al. Glucocorticoid Replacement Regimens in Chronic Adrenal Insufficiency: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocr Pract.* 2017;23(1):17-31. doi: <https://doi.org/10.4158/EP161428.OR>
40. Leelarathna L, Breen L, Powrie JK, et al. Co-morbidities, management and clinical outcome of auto-immune Addison's disease. *Endocrine.* 2010;38(1):113-117. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-010-9359-8>
41. Björnsdóttir S, Sääf M, Bensing S, et al. Risk of hip fracture in Addison's disease: a population-based cohort study. *J Intern Med.* 2011;270(2):187-195. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02352.x>
42. Camozzi V, Betterle C, Frigo AC, et al. Vertebral fractures assessed with dual-energy X-ray absorptiometry in patients with Addison's disease on glucocorticoid and mineralocorticoid replacement therapy. *Endocrine* 2018;59:319-329. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1380-8>
43. Koetz KR, Ventz M, Diederich S, Quinkler M. Bone Mineral Density Is Not Significantly Reduced in Adult Patients on Low-Dose Glucocorticoid Replacement Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):85-92. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2036>
44. Frey KR, Kienitz T, Schulz J, et al. Prednisolone is associated with a worse bone mineral density in primary adrenal insufficiency. *Endocr Connect.* 2018;7(6):811-818. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0160>
45. Quinkler M, Ekman B, Marelli C, et al. Prednisolone is associated with a worse lipid profile than hydrocortisone in patients with adrenal insufficiency. *Endocr Connect.* 2017;6(1):1-8. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-16-0081>
46. Riehl G, Reisch N, Roehle R, et al. Bone mineral density and fractures in congenital adrenal hyperplasia: Findings from the dsd-LIFE study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020;92(4):284-294. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14149>
47. Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenases: Intracellular Gate-Keepers of Tissue Glucocorticoid Action. *Physiol Rev.* 2013;93(3):1139-1206. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00020.2012>
48. Miguel Novoa P de, Vela ET, García NP, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of adrenal insufficiency in adults. *Endocrinol y Nutr (English Ed.)* 2014;61:1-34. doi: [https://doi.org/10.1016/S2173-5093\(14\)70069-8](https://doi.org/10.1016/S2173-5093(14)70069-8)
49. Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdóttir R, et al. Improved Cortisol Exposure-Time Profile and Outcome in Patients with Adrenal Insufficiency: A Prospective Randomized Trial of a Novel Hydrocortisone Dual-Release Formulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):473-481. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1926>
50. Frara S, Chiloiro S, Porcelli T, et al. Bone safety of dual-release hydrocortisone in patients with hypopituitarism. *Endocrine.* 2018;60(3):528-531. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1512-1>
51. ClinicalTrials.gov: *Comparison of Chronocort® With Standard Glucocorticoid Therapy in Patients With Congenital Adrenal Hyperplasia.* [Internet]. Available from: URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02716818>.
52. Falorni A, Minarelli V, Morelli S. Therapy of adrenal insufficiency: an update. *Endocrine.* 2013;43(3):514-528. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9835-4>
53. Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, et al. Modified-Release Hydrocortisone to Provide Circadian Cortisol Profiles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1548-1554. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2380>
54. Mallappa A, Sinaii N, Kumar P, et al. A Phase 2 Study of Chronocort, a Modified-Release Formulation of Hydrocortisone, in the Treatment of Adults With Classic Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):1137-1145. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3809>
55. Hagenfeldt K, Martin Ritzen E, Ringertz H, et al. Bone mass and body composition of adult women with congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency after glucocorticoid treatment since infancy. *Eur J Endocrinol.* 2000;667-671. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1430667>
56. King JA, Wisniewski AB, Bankowski BJ, et al. Long-Term Corticosteroid Replacement and Bone Mineral Density in Adult Women with Classical Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):865-869. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0745>
57. Sciannamblo M, Russo G, Cuccato D, et al. Reduced Bone Mineral Density and Increased Bone Metabolism Rate in Young Adult Patients with 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4453-4458. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2823>
58. Bachelot A, Plu-Bureau G, Thibaud E, et al. Long-Term Outcome of Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2007;67(6):268-276. doi: <https://doi.org/10.1159/000098017>
59. Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, et al. Fractures and Bone Mineral Density in Adult Women with 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4643-4649. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0744>
60. Stikkelbroeck NMML, Oyen WJG, van der Wilt G-J, et al. Normal Bone Mineral Density and Lean Body Mass, but Increased Fat Mass, in Young Adult Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):1036-1042. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021074>
61. Jääskeläinen J, Voutilainen R. Bone mineral density in relation to glucocorticoid substitution therapy in adult patients with 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;45(6):707-713. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1996.8620871.x>
62. New M, Yau M, Lekarev O, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia. Endotext [Internet]. Ed. by Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
63. El-Maouche D, Collier S, Prasad M, et al. Cortical bone mineral density in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82(3):330-337. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12507>
64. Whittle E, Falhammar H. Glucocorticoid Regimens in the Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endocr Soc.* 2019;3(6):1227-1245. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2019-00136>
65. Dabas A, Vats P, Sharma R, et al. Management of Infants with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Indian Pediatrics.* 2020;57:159-165.
66. Goldstein I, Clayton AH, Goldstein AT, et al. *Textbook of Female Sexual Function and Dysfunction.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2018. doi: <https://doi.org/10.1002/9781119266136>
67. Qiu X, Gui Y, Xu Y, et al. DHEA promotes osteoblast differentiation by regulating the expression of osteoblast-related genes and Foxp3+ regulatory T cells. Goldstein I, Clayton AH, Goldstein AT, Kim NN, Kingsberg SA, eds. *Biosci Trends.* 2015;9(5):307-314. doi: <https://doi.org/10.5582/bst.2015.01073>
68. Miller KK, Biller BMK, Beauregard C, et al. Effects of Testosterone Replacement in Androgen-Deficient Women with Hypopituitarism: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(5):1683-1690. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2596>
69. Gurnell EM, Hunt PJ, Curran SE, et al. Long-Term DHEA Replacement in Primary Adrenal Insufficiency: A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2):400-409. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1134>
70. Hunt PJ. Improvement in Mood and Fatigue after Dehydroepiandrosterone Replacement in Addison's Disease in a Randomized, Double Blind Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(12):4650-4656. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.85.12.4650>
71. Christiansen JJ, Bruun JM, Christiansen JS, et al. Long-term DHEA substitution in female adrenocortical failure, body composition, muscle function, and bone metabolism: a randomized trial. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(2):293-300. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0289>
72. Johannsson G, Burman P, Wirén L, et al. Low Dose Dehydroepiandrosterone Affects Behavior in Hypopituitary Androgen-Deficient Women: A Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):2046-2052. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.5.8494>
73. Locatelli V, Bianchi VE. Effect of GH/IGF-1 on Bone Metabolism and Osteoporosis. *Int J Endocrinol.* 2014;2014(5):1-25. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/235060>
74. Sigurjonsdóttir HA, Andrew R, Stimson RH, et al. Lack of regulation of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 during short-term manipulation of GH in patients with hypopituitarism. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(3):375-380. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0315>
75. Fleseriu M. Recombinant growth hormone treatment, osteoporosis and fractures, more complicated than it seems! *Endocrine.* 2018;59(3):463-465. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1519-7>
76. Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S, et al. Increased Prevalence of Radiological Spinal Deformities in Adult Patients With GH Deficiency: Influence of GH Replacement Therapy. *J Bone Miner Res.* 2006;21(4):520-528. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.060112>

77. Barake M, Klibanski A, Tritos NA. Effects of Recombinant Human Growth Hormone Therapy on Bone Mineral Density in Adults With Growth Hormone Deficiency: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):852-860. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3921>
78. Ragnar Agnarsson H, Johannsson G, Ragnarsson O. The Impact of Glucocorticoid Replacement on Bone Mineral Density in Patients With Hypopituitarism Before and After 2 Years of Growth Hormone Replacement Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1479-1485. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3851>
79. Mazziotti G, Porcelli T, Bianchi A, et al. Glucocorticoid replacement therapy and vertebral fractures in hypopituitary adult males with GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(1):15-20. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0125>
80. Lukert BP. Glucocorticoid Replacement—How Much Is Enough? *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):793-794. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2737>
81. Husebye ES, Allolio B, Arlt W, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med.* 2014;275(2):104-115. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12162>
82. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(8):1521-1537. doi: <https://doi.org/10.1002/art.40137>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

\***Юкина Марина Юрьевна**, к.м.н. [**Marina Yu. Yukina**, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>; eLibrary SPIN: 4963-8340; e-mail: [kuronova@yandex.ru](mailto:kuronova@yandex.ru)

**Чернова Мария Олеговна**, ординатор [Maria O. Chernova, MD, resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7250-4588>; e-mail: [maryblack22@mail.ru](mailto:maryblack22@mail.ru)

**Нуралиева Нурана Фейзуллаевна** [Nurana F. Nuralieva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6876-3336>; eLibrary SPIN: 7373-2602; e-mail: [dr.nuralievanf@yandex.ru](mailto:dr.nuralievanf@yandex.ru)

**Еремкина Анна Константиновна**, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; eLibrary SPIN: 8848-2660; e-mail: [a.lipatenkova@gmail.com](mailto:a.lipatenkova@gmail.com)

**Трошина Екатерина Анатольевна**, д.м.н., профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: [troshina@inbox.ru](mailto:troshina@inbox.ru)

**Мельниченко Галина Афанасьевна**, д.м.н., профессор [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: [teofrast2000@mail.ru](mailto:teofrast2000@mail.ru)

**Мокрышева Наталья Георгиевна**, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9258-2591>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: [parathyroid.enc@gmail.com](mailto:parathyroid.enc@gmail.com)

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Юкина М.Ю., Чернова М.О., Нуралиева Н.Ф., Еремкина А.К., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Влияние заместительной терапии глюкокортикоидами на костный обмен при надпочечниковой недостаточности. Обзор литературы // Ожирение и метаболизм. — 2020. — Т. 17. — №4. — С. 357-368. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12700>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Yukina MY, Chernova MO, Nuralieva NF, Eremkina AK, Troshina EA, Melnichenko GA, Mokrysheva NG. Effect of glucocorticoids on bone metabolism in replacement therapy of adrenal insufficiency. Literature review. *Obesity and metabolism.* 2020;17(4):357-368. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12700>