

# СТЕРОИДНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ В РАМКАХ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО СИНДРОМА ИЦЕНКО-КУШИНГА: ДЕМОНСТРАЦИЯ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

А. В. ФЛЕЙШМАН, Е. А. БЕЛЯЕВА

Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

*Представлен случай тяжелого системного остеопороза, осложненного множественными переломами ребер и позвонков, у больного молодого возраста с поздней диагностикой болезни Стилла в результате самостоятельного длительного бесконтрольного необоснованного приема кортикостероидов. Отсутствие врачебного наблюдения, прием высокой дозы (35 мг/сут) преднизолона без рекомендации и контроля лечения привели к несвоевременному распознаванию и лечению основного заболевания и развитию необратимых инвалидизирующих трансформаций скелета.*

**Ключевые слова:** остеопороз, молодой возраст, компрессионные переломы позвонков, глюкокортико-стероидная терапия, поздняя диагностика, болезнь Стилла.

## Введение

**Стероидный остеопороз** (СОП) — вариант вторичного остеопороза, который возникает в результате действия на костную ткань избыточного количества глюкокортикостероидов (ГКС) [1,2].

СОП может быть следствием эндогенного гиперкортицизма или экзогенного введения ГКС. При эндогенном гиперкортицизме образование ГКС может увеличиваться в 4–10 раз, что при длительном воздействии будет приводить к снижению минеральной плотности кости (МПК), преимущественно трабекулярной. Остеопороз при болезни Иценко-Кушинга выявляют у 50–95% больных. Следовательно, у этой группы пациентов тела позвонков, ребер, кости таза подвергаются наибольшему риску переломов (в 50–80% случаев).

При экзогенном введении ГКС развитие СОП наблюдается у 30–50% пациентов, а его частота и степень выраженности зависит от продолжительности приема, суммарной дозы, возраста и массы пациента [1,2,3].

На примере отдельных исследований было показано, что у пациентов, получающих 10 мг преднизолона (или его эквивалента) в день на протяжении 3 месяцев, риск развития перелома бедра увеличился в 7 раз, переломов позвонков — в 15 раз [2].

**Патогенез** СОП сложен и отличается многокомпонентностью. Одно из звеньев патогенеза — нарушение минерального обмена, приводящее к отрицательному кальциевому балансу, которое является следствием снижения абсорбции каль-

ция и фосфатов в кишечнике, их реабсорбции в почках и увеличении канальцевой экскреции. Прямое подавляющее действие ГКС на остеобласты заключается в торможении созревания клеток предшественников остеобластов, подавлении стимулирующего влияния простагландинов и факторов роста, усилении ингибирующего действия паратгормона на зрелые остеобласты. Также ГКС стимулируют апоптоз остеоцитов. Подавление кортикостероидами продукции простогландинов E2 приводит к нарушению синтеза коллагеновых и неколлагеновых белков, являющихся «матрицей» кости [2,3].

Параллельно с этим происходит нарушение регуляции костного ремоделирования в результате снижения экспрессии рецепторов для витамина D, снижения секреции половых гормонов и уровня кальцитонина в крови [3].

В настоящее время «золотым» стандартом инструментальной диагностики снижения МПК у пациентов, принимающих ГКС, является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (денситометрия).

Для своевременного выявления потери МПК, в первую очередь, необходимо исследовать центральные отделы скелета. Самые информативные данные о состоянии как кортикальной, так и трабекулярной кости может дать одновременное исследование как минимум двух отделов скелета — поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра [4]. У больных СОП наличие

T-критерия  $-1,5$  СО уже является показанием к назначению противоостеопоротических препаратов [2]. Это связано с тем, что переломы при СОП происходят при более высокой МПК, чем в популяции.

У женщин до наступления менопаузы и у мужчин моложе 50 лет МПК оценивается по Z-критерию. Его значение менее  $-2,0$  СО может служить основанием для принятия решения о начале специфической антиостеопоротической терапии. При принятии решения учитываются данные анамнеза (наличие низкоэнергетических переломов типичных локализаций у самого пациента и/или родственников первой линии и др.) и наличие значимых факторов риска.

Рентгенологическое исследование позвоночника в прямой и боковой проекции должно проводиться для выявления компрессионных переломов позвонков и для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями (метастазы, миеломная болезнь и др.).

Обязательными лабораторными исследованиями при СОП являются клинический анализ крови, уровень кальция и фосфора в сыворотке крови, щелочная фосфатаза и креатинин. Клиренс креатинина необходим для принятия решения о выборе фармпрепарата.

**Лечение** СОП на фоне высоких ( $>10$  мг/сут) доз ГКС заключается в назначении бисфосфонатов или деносумаба, терипаратида, нативных форм или активных метаболитов витамина D и солей (предпочтительно карбоната и цитрата) кальция. При отмене стероидной терапии можно прекращать лечение остеопороза. Однако, если терапия ГКС пролонгируется, то прием препаратов для лечения остеопороза должен быть продолжен.

**Профилактика** СОП заключается в предотвращении потерь МПК у пациентов с остеопенией или с нормальными показателями МПК, но начинающих терапию ГКС [5]. В её основе лежит назначение солей кальция и витамина D или его метаболитов одновременно с первой таблеткой стероидного препарата. В питании должно присутствовать достаточное содержание белка, продуктов с высокой долей кальция и витамина D. В рационе необходимо ограничить потребление поваренной соли, поскольку она подавляет кишечную абсорбцию кальция. Большое значение придается регулярным физическим упражнениям в соответствии с общим состоянием, прекращению курения и снижению потребления алкоголя. Также, при ряде заболеваний по возможности, следует отдать предпочтение ингаляционным, наружным или локальным формам ГКС, так как по безопасности последние значительно превышают системные

формы. Если неизбежен прием системных ГКС, надо стремиться к минимизации суточной дозы и сокращению сроков лечения. Использовать стероидсберегающие технологии. [2,3,5].

В период лечения ГКС необходим ежегодный контроль МПК, измерение роста (уменьшение его может быть признаком произошедшего компрессионного перелома) и определение риска падений с проведением теста «встань и иди».

### Клинический случай

*Пациент О., 25 лет, обратился в ревматологическое отделение с жалобами на боли в грудном и поясничном отделах позвоночника, с иррадиацией в паховые области, больше справа, боли в локтевых, правом коленном суставах, припухание правого локтевого сустава, общую слабость.*

*Впервые суставные боли начали беспокоить с 10 лет, когда через месяц после перенесенной нелеченной ангины появился эпизод болей в суставах верхних конечностей. В дальнейшем боли самостоятельно прошли, поэтому к врачу не обращался. С 14 лет стал отмечать появление сыпи на теле. Консультирован дерматологом, поставлен диагноз «атопический дерматит». С этим заболеванием неоднократно проходил стационарное лечение, где получал терапию преднизолоном внутривенно капельно. На фоне гормонального препарата наблюдалось купирование сыпи, после его отмены возникал рецидив. Пациент отметил положительный эффект и с 15 лет без назначения врача самостоятельно начал прием 7-ми таблеток (35 мг/сут.) преднизолона. После этого у врача не наблюдался. Спустя некоторое время отмечал кратковременные эпизоды появления болей в суставах. С 23-х лет наблюдались эпизоды остро развивающихся артритов локтевых, голеностопных суставов, несмотря на ежедневный прием высоких доз преднизолона.*

*Ухудшение состояния отметил за две недели до госпитализации, когда на фоне необычной физической нагрузки (перемещал тяжелый груз) внезапно ночью почувствовал резкие боли в грудном и поясничном отделах позвоночника с иррадиацией в паховые области, усиливающиеся при движении. Отмечалось также изменение цвета мочи и повышение температуры тела до  $39,0^{\circ}$  С. Осматривался терапевтом, заподозрена почечная колика. Рекомендована консультация уролога, после которой данных за острую урологическую патологию выявлено не было. С целью исключения инфекционного процесса был госпитализирован в инфекционное отделение, где были проведены лабораторно-инструментальные исследования и получены следующие результаты: СОЭ — 55 мм/ч, лейкоциты —  $15,1 \times 10^9$ /л, Нв — 108 г/л, креатинин — 75 мкмоль/л, общий белок — 55 г/л, в общем анализе мочи — белок — 1,0 г/л.*

На КТ органов грудной клетки — Двусторонний плевральный выпот, плевральные спайки слева, множественные переломы грудины и рёбер, компрессионные переломы позвонков с наличием клиновидной деформации грудных позвонков с Th5 по Th12. На КТ пояснично-крестцового отдела позвоночника — компрессионные переломы L1, L2. Доза преднизолона с 7-и таблеток в сутки резко снижена до 2-х таблеток в сутки. На этом фоне отметил появление отеков на нижних конечностях. Через неделю повторный эпизод повышения температуры тела до 39 градусов, после чего эпизодов гипертермии тела зафиксировано не было.

Из терапии получал: антибактериальные препараты и преднизолон внутривенно капельно, НПВП. Однако лечение было малоэффективным.

Далее рекомендована консультация ревматолога, заподозрен ревматоидный артрит с ювенильным началом. В связи с чем госпитализируется в ревматологическое отделение для уточнения диагноза, подбора терапии и прохождения курса лечения.

Из перенесенных заболеваний помнит простудные, с 10 лет бронхиальная астма, по поводу которой с 15 лет постоянно терапию не получает, у пульмонолога не наблюдается. В 2016 году — 3 эпизода судорог с потерей сознания. После консультации невролога выставлен диагноз: Криптогенная фокальная эпилепсия с вторичными генерализованными судорожными приступами. Постоянно принимает карбамазепин по 400 мг 2 раза в день.

При поступлении общее состояние тяжёлое за счет болевого синдрома и функциональных нарушений. Положение пассивное из-за боли в правом тазобедренном суставе. Питание повышенное, ИМТ — 27,0. Имеется перераспределение подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу. Гипотрофия мышц конечностей. На коже предплечий и передней брюшной стенки имеются остаточные элементы сыпи. Стрии. Отеки голеней и стоп. Сглажен поясничный лордоз, несколько усилен грудной кифоз. Пальпация паравerteбральных точек болезненна в грудном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника. Плечевой пояс: деформация, болезненность движений в правом локтевом суставе. Тазовый пояс: болезненность движений в правом тазобедренном и правом коленном суставах.

Результаты лабораторных исследований:

Клинический анализ крови: эритроциты —  $3,3 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин — 104 г/л, тромбоциты —  $274 \times 10^9/л$ , лейкоциты —  $10,9 \times 10^9/л$ , СОЭ — 56 мм/ч;

Биохимический анализ крови: Глюкоза 5,6 ммоль/л Билирубин прямой 1,3 мкмоль/л, Билирубин общий 6,8 мкмоль/л, Мочевая кислота 183 мкмоль/л, Общий белок 57,3 г/л, Мочевина 6,4 ммоль/л, Креатинин 43 мкмоль/л, ЛДГ 270 Е/л, АСТ 20,6 Е/л, АЛТ 31,7

Е/л, КФК 135 Е/л, МВ-КФК 94 Е/л, Щелочная фосфатаза 176 Е/л, ГГТП 61 Е/л, Калий 4,34 ммоль/л, Натрий 138,78 ммоль/л, Сывороточное железо в крови 5,24 мкмоль/л, Хлориды в крови 101,26 ммоль/л; РФ отрицателен.

Общий анализ мочи: Плотность 1,021, Сахар 0, Реакция (РН) 6,5, Суточная протеинурия 0,1 г/л, Лейкоциты 1–2 в поле зрения.

Данные инструментальной диагностики:

МРТ грудного отдела позвоночника и спинного мозга: Клиновидная деформация тел Th5-L1 (патологические переломы); структурные изменения тел Th5-L1 (остеопороз). Костная киста тела Th10. МР-признаки отёка костной ткани тела Th11. Дорзальные диффузные протрузии дисков Th9-L1;

МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника и спинного мозга: Структурные изменения позвонков пояснично-крестцового отдела (остеопороз?). Клиновидная деформация тел L1, L4 (патологические переломы). Дорзальные диффузные протрузии дисков L1-S1. Спондилёз;

ЭГДС: Смешанный/поверхностный, умеренно выраженный атрофический гастрит. Геморрагические эрозии желудка. Бульбит. На момент исследования данных о кровотечении нет;

КТ органов грудной клетки: Консолидированные переломы рукоятки и тела грудины, консолидированные переломы ребер справа и слева, клиновидная деформация тел Th5-Th12;

Р-графия шейного отдела позвоночника: Остеохондроз шейного отдела позвоночника 2 ст;

Р-графия костей таза: Двусторонний коксартроз I ст. Левосторонний сакроилиит?

Консультации специалистов:

Врач-гастроэнтеролог: Острые геморрагические НПВП-ассоциированные эрозии желудка. Хронический гастродуоденит, обострение. Хронический холецистит. Анемия лёгкой степени;

Врач-нейрохирург: Патологическая деформация тел Th5-L1 позвонков на фоне системного остеопороза. Правосторонняя люмбаишалгия;

Проведенное медикаментозное лечение:

Преднизолон 20 мг/сут., омепразол, сирдалуд МР, ацеклофенак, кетопрофен, карбамазепин, кальций-Д3-компливит, спиринолактон, спазмалин, тора-семид, биофер, фуросемид., альбумин., сульфасалазин, вельферрум, полиоксидоний, ванкомицин, гентамицин, этамзилат, ацилок, алмагель, спазмалин, трамадол, свежесзамороженная плазма, аминокaproновая кислота.

На основании совокупности полученных клинических данных поставлен диагноз:

Основной: Болезнь Стилла: кожная сыпь, лихорадка, гиперлейкоцитоз, рецидивирующий плеврит, абдоминальные боли, неэрозивный полиартрит (Р-гр. ст. 1–2). АКТ 3 (DAS28–5,64), ФК 2.

*Осложнение основного: Медикаментозный синдром Иценко-Кушинга: стрии, перераспределение подкожной жировой клетчатки, мышечная гипотрофия, стероидный остеопороз с множественными патологическими переломами (компрессионные переломы тел грудных и поясничных позвонков Th5-L1, L2, L4, ребер, грудины), тяжелое, прогрессирующее течение, стероидная гастроэнтеропатия, вторичное иммунодефицитное состояние. Острые геморрагические НПВП-ассоциированные эрозии желудка. Постгеморрагическая железodefицитная анемия.*

*Сопутствующий: Криптогенная фокальная эпилепсия с вторичными генерализованными судорожными приступами. Хронический гастродуоденит. Хронический холецистит.*

*Состояние при выписке: Степень тяжести заболевания — тяжёлая. В динамике отмечено некоторое уменьшение выраженности болевого синдрома в суставах и позвоночнике. Пациент нуждается в продолжении динамического наблюдения у ревматолога. Необходимо исследование ферритина в сыворотке крови, проведение МРТ тазобедренного сустава в связи с выраженным болевым синдромом для исключения асептического некроза головки бедренной кости — типичного осложнения стероидной терапии [6]. Для лечения СОП данному пациенту показан деносуаб, поскольку риск инфекционных осложнений при его применении сопоставим с плацебо, а его преимуществом перед бисфосфонатами является отсутствие нежелательных реакций со стороны ЖКТ [7,8,9]. Бисфосфонаты противопоказаны в связи с наличием у пациента эрозивных поражений верхних отделов ЖКТ. Обязательным компонентом терапии СОП должны быть соли кальция и нативные или активные формы витамина D [9,10].*

## Заключение

Уже в течение первого года при пероральном приеме ГКС переломы, ассоциированные с остеопорозом, встречаются у каждого пятого больного. При СОП наиболее высок риск переломов позвонков, которые происходят бессимптомно или с минимальной клинической симптоматикой, что мы и наблюдали у данного пациента. Кроме того, основное системное воспалительное заболевание всегда приводит к нарушению костного ремоделирования под влиянием провоспалительных цитокинов: ускорению процессов костной резорбции и замедлению костного формирования. Необходимо иметь настороженность в отношении развития асептических некрозов костей у лиц, находящихся на стероидной терапии [11]. Описанный случай уникален тем, что высокую дозу

стероидов пациент назначил себе самостоятельно, что нивелировало симптоматику болезни Стилла и привело, с одной стороны к поздней диагностике, а с другой — вероятно, сдерживало ее бурное развитие.

Систематический самостоятельный бесконтрольный прием гормональных препаратов в течение нескольких лет привел в представленном случае к развитию медикаментозного синдрома Иценко-Кушинга. При назначении пациентам стероидной терапии необходимо в полном объеме информировать их о необходимости постоянного врачебного контроля, возможных рисках и осложнениях терапии и недопустимости самолечения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Рожинская Л. Я. Системный остеопороз, М., 2000, 196 с.
2. Торопцова Н. В. Глюкокортикоидный остеопороз: диагностика, профилактика и лечение. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):423–429.
3. Остеопороз / под ред. О. М. Лесняк, Л. И. Беневоленской. — 2-е изд., перераб. И доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 272 с. — (Серия «Клинические рекомендации»).
4. Беляева, Е. А. Рентгенологическая диагностика и профилактика переломов у пациентов со стероидным остеопорозом. Вестник новых медицинских технологий, 2010, XVII (1), с. 43–44.
5. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике Методические рекомендации. Скрипникова И. А., Щеплягина Л. А., и др., Москва 2010.
6. Смирнов А. В., Румянцев А. Ш. Строение и функции костной ткани в норме и при патологии. Сообщение I. // Нефрология. — 2014. — Т. 18, № 6. — С. 9–25. eLIBRARY ID: 22703984
7. Торопцова НВ, Никитинская ОА, Смирнов АВ. Опыт трехлетнего применения генно-инженерного биологического препарата деносуаб для лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом: эффективность, безопасность и приверженность лечению. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):261–6. [Toropectova NV, Nikitinskaya OA, Smirnov AV. Three years' experience with the biological agent denosumab used to treat women with
8. Белая ЖЕ, Bilezikian JP, Ершова ОБ и др. Возможности длительной терапии постменопаузального остеопороза: обзор результатов последних клинических исследований деносуаба и резолюция совета экспертов Российской ассоциации по остеопорозу (РАОП). Остеопороз и остеопатии. 2018;21(1):17–22. [Belaya ZhE, Bilezikian JP, Ershova OB, et al. Long-term treatment options for postmenopausal osteoporosis: results of recent clinical studies of Denosumab. Osteoporoz i osteopatii. 2018; 21(1):17–22. (In Russ.)].
9. Мазуров В. И., Лесняк О. М., Белова К. Ю., Ершова О. Б., Зоткин Е. Г., Марченкова Л. А., Кочиш А. Ю., Рожинская Л. Я., Скрипникова И. А. Алгоритмы вы-

- бора терапии остеопороза при оказании первичной медико-санитарной помощи и организации льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи. Системный обзор и резолюция. Профилактическая медицина. 2019;22(1):57–65.
10. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д. Э. Регуляция витамином D метаболизма костной ткани. // Медицинский вестник Юга России. — 2017. — № 1. — С. 12–20. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2017-1-12-20>.
11. Исмаилов С.И., Ходжамбердиева Д. Ш., Рихсиева Н. Т. Остеопороз и низкоэнергетические переломы шейки бедра как осложнение различных эндокринных заболеваний. // Международный эндокринологический журнал. — 2013. — Т. 5, № 53. — С. 113–120. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.5.53.2013.84514>.