

На правах рукописи

**Сазонова Анна Игоревна**

**СОМАТИЧЕСКИЙ СТАТУС И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ  
НАРУШЕНИЯ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ  
ФОРМАМИ ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ  
НАДПОЧЕЧНИКОВ**

14.01.02 - эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2013 год

Работа выполнена в Федеральном Государственном Бюджетном Учреждении  
«Эндокринологический Научный Центр»  
Министерства Здравоохранения Российской Федерации  
(директор – президент РАМН, академик РАН и РАМН Дедов И.И.)

**Научный руководитель:** **Трошина Екатерина Анатольевна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Марова Евгения Ивановна**  
доктор медицинских наук, профессор,  
главный научный сотрудник отделения  
нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ  
«Эндокринологический Научный Центр»  
Минздрава России

**Пронин Вячеслав Сергеевич**  
доктор медицинских наук, профессор,  
директор клиники эндокринологии  
Университетской клинической больницы №2  
ГБОУ ВПО «Первый московский  
государственный медицинский университет  
имени И.М. Сеченова» Минздрава России

**Ведущая организация:** ГБОУ ВПО «Московский государственный  
медико-стоматологический университет  
имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

Защита состоится «11» июня 2013 года в 14.00 на заседании Диссертационного  
Совета Д 208.126.01 при ФГБУ «Эндокринологический Научный Центр»  
Минздрава России по адресу 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ  
«Эндокринологический Научный Центр» Минздрава России.

Автореферат разослан «29» апреля 2013 года.

Ученый секретарь Диссертационного Совета  
доктор медицинских наук

**Суркова Елена Викторовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) – это группа заболеваний, в основе которых лежит дефект ферментов стероидогенеза коры надпочечников, что приводит к хроническому дефициту кортизола [Merke, 2005]. Внедрение в медицинскую практику синтетических глюкокортикоидов в середине XX века привело к снижению летальности от приступов острой надпочечниковой недостаточности при ВДКН, поэтому в настоящее время абсолютное большинство пациентов доживает до взрослого возраста. Однако в связи с необходимостью пожизненного приема глюкокортикоидов, нередко в супрафизиологических дозах, возникает вопрос об отдаленном прогнозе жизни и риске возможных осложнений у данной когорты пациентов.

Литературные данные о развитии отдаленных осложнений у взрослых пациентов с ВДКН начали появляться в конце 90-х - начале 2000-х гг. Первые мировые исследования, посвященные этой проблеме, касались преимущественно влияния на плотность костной ткани [Guo et al, 1996; Mora et al, 1996], в более поздних работах оценивался риск сердечно-сосудистых осложнений [Mooij et al, 2009; Charmandari et al, 2006]. До сих пор открытыми остаются вопросы женской фертильности, а также ведения беременных с ВДКН [Krone et al, 2001; Lo et al, 2001]. И, наконец, мужчины с простой вирильной формой ВДКН нередко исчезают из поля зрения эндокринологов, поэтому на сегодняшний день имеется мало клинических наблюдений, описывающих их состояние здоровья [Falhammar et al, 2012]. Анализ литературы свидетельствует о том, что проблема мониторинга и лечения отдаленных осложнений при ВДКН далека от разрешения, и рекомендации различных авторов весьма противоречивы.

В настоящее время в Российской Федерации отсутствуют систематизированные данные о наблюдении за взрослыми пациентами с ВДКН. Существуют проблемы преемственности ведения таких пациентов между взрослыми и детскими эндокринологами. Остается открытым вопрос о частоте динамического обследования на предмет осложнений длительного применения глюкокортикоидов. Поэтому необходима разработка программы динамического наблюдения за взрослыми пациентами с ВДКН и оптимизация схем лечения, что позволит улучшить их качество жизни.

## **Цель исследования**

Изучить влияние длительной глюкокортикоидной терапии на развитие отдаленных осложнений, оптимизировать тактику динамического наблюдения и лечения взрослых пациентов с классическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников.

## **Задачи исследования**

1. Провести комплексное клинико-лабораторное обследование взрослых пациентов с классическими формами ВДКН на длительной глюкокортикоидной терапии.
2. Оценить компенсацию заболевания у пациентов и разработать целевые значения показателей 17-ОПГ и тестостерона.
3. Изучить распространенность отдаленных осложнений при ВДКН, их зависимость от степени компенсации заболевания.
4. Разработать стандарт оказания специализированной медицинской помощи взрослым пациентам с классическими формами ВДКН.

## **Научная новизна**

Впервые в России проведено комплексное клинико-лабораторное обследование большой выборки взрослых пациентов с классическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников на постоянной заместительной терапии глюкокортикоидами.

В ходе исследования впервые были разработаны и внедрены в практику целевые значения показателей 17-ОПГ и тестостерона в зависимости от пола для оценки компенсации заболевания. Были изучены наиболее распространенные схемы лечения ВДКН в РФ и качество оказываемой медицинской помощи.

В настоящей работе впервые были получены данные о распространенности отдаленных осложнений при ВДКН в РФ, таких как метаболические нарушения, снижение костной плотности, нарушение фертильности, наличие объемных образований в надпочечниках и патологии ЖКТ. Проанализирована зависимость этих осложнений от особенностей лечения и степени компенсации ВДКН.

Разработан и представлен на утверждение в Министерство Здравоохранения РФ стандарт оказания специализированной медицинской помощи взрослым пациентам с ВДКН.

## **Практическая значимость**

По результатам проведенного исследования проанализированы данные об особенностях лечения и динамического наблюдения взрослых пациентов с КФ

ВДКН в России. Оптимизированы и внедрены в клиническую практику целевые значения гормональных показателей компенсации заболевания отдельно для мужчин и женщин с ВДКН. Изучена частота развития отдаленных осложнений ВДКН, на основе чего разработана концепция по оптимизации диагностики, лечения и профилактики метаболических, репродуктивных, костных и других нарушений у взрослых пациентов с ВДКН. Разработан и представлен на утверждение в Министерство Здравоохранения РФ стандарт оказания специализированной медицинской помощи взрослым пациентам с ВДКН.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. При отсутствии ежегодного наблюдения 55% пациентов с классическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников имеют неудовлетворительную компенсацию.

2. Анализ уровня 17-ОПГ у пациентов с отсутствием признаков декомпенсации или передозировки ГК и нормальным уровнем тестостерона показал, что средние значения 17-ОПГ у женщин составили от 6 до 16 нмоль/л, а у мужчин – от 12 до 36 нмоль/л.

3. Пациенты с длительными эпизодами передозировки ГК (средняя продолжительность – 2,8 лет; медиана 17-ОПГ - 1,8 нмоль/л) составляют группу риска по развитию метаболических осложнений.

4. Снижение МПК при классических формах ВДКН встречается в 22% случаев и не зависит от степени компенсации заболевания, что требует периодического проведения рентгеноденситометрии у всех пациентов.

5. Основными причинами снижения фертильности у женщин с КФ ВДКН являются нарушения менструального цикла вследствие декомпенсации заболевания, а также несвоевременная пластика НПО. Ведущим фактором снижения фертильности у мужчин также являются эпизоды декомпенсации, которые могут приводить к появлению TART и развитию транзиторного гипогонадизма.

### **Внедрение**

Результаты работы внедрены в клиническую практику отделения терапии с группой патологии метаболизма и ожирения и консультативно-диагностического отделения ФГБУ «Эндокринологический Научный Центр» Министерства Здравоохранения РФ. На основании полученных в исследовании результатов разработан стандарт оказания специализированной медицинской помощи взрослым пациентам с ВДКН, представленный для утверждения в Министерство Здравоохранения РФ.

### **Апробация диссертации**

Основные положения работы доложены и обсуждены на межотделенческой конференции по апробации кандидатских диссертаций ФГБУ «Эндокринологический Научный центр» Министерства Здравоохранения РФ 11.02.2013 года.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 6 работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК РФ. Материалы работы были доложены на Международном научном форуме "Новообразования надпочечников и нейроэндокринные опухоли: мультидисциплинарная проблема", Санкт-Петербург, 2011; на VI Всероссийском конгрессе эндокринологов, Москва, 2012; на Первой Всероссийской Научной Конференции Молодых Ученых «Инновационные технологии в медицине XXI века», Москва, 2012.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 137 страницах, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 149 источников. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 34 рисунками.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Обследование больных проводилось на базе отделения терапии с группой патологии метаболизма и ожирения ФГБУ «Эндокринологический Научный Центр» Минздрава России (зав. отд. проф. д.м.н. Е.А. Трошина). Обследовано 90 человек, из них 60 пациентов с КФ ВДКН и 30 практически здоровых людей в качестве группы контроля. Основную группу составили 60 пациентов с ВДКН от 18 до 60 лет, из них 43 женщины и 17 мужчин, медиана возраста 25,6 лет [22,1; 31,2]. 93% (n=56) имели классические формы дефицита 21-гидроксилазы: из них вирильная форма - 45% случаев (n=25), а сольтеряющая – 55% (n=31). В 7% случаев (n=4) - гипертоническая форма ВДКН (дефицит 11β-гидроксилазы). В качестве группы контроля обследованы 30 практически здоровых людей (из них 10 мужчин и 20 женщин) от 18 до 58 лет, медиана возраста 25,5 лет [22; 35]. Группа контроля была подобрана таким образом, чтобы ИМТ был сопоставим с исследуемой группой: женщины 23,9 [20,7; 27,2] кг/м<sup>2</sup>, мужчины 25,2 [24,1; 28,1] кг/м<sup>2</sup>, p=0,13 и p=0,81, соответственно. Главным критерием включения было отсутствие приема ГК терапии в связи с любым заболеванием.

*Антропометрические исследования:* Измерение роста (ростомер “Holtain Ltd”, Великобритания). Измерение веса (электронные весы HL120,

Великобритания). Расчет индекса массы тела (кг/м<sup>2</sup>). Расчет степени отклонения роста пациента от среднего в популяции (ВОЗ, 2007):  $SDS = X - X' / SD$ , где  $X$  – рост пациента,  $X'$  – средний конечный рост для данного пола,  $SD$  – стандартное отклонение. Расчет ожидаемого роста с учетом роста родителей (формула Tanner, 1970): рост мужчин =  $(45,99 + 0,78 \times \text{средний рост родителей}) \pm 10$  см; рост женщин =  $(37,85 + 0,75 \times \text{средний рост родителей}) \pm 10$  см.

*Гинекологический осмотр* и сбор гинекологического анамнеза у женщин, включающий оценку результатов проведенных пластических операций на НПО, проводились в отделении эндокринной гинекологии ФГБУ ЭНЦ (зав. отд. проф. д.м.н. Е.Н. Андреева).

*Исследования биохимических показателей* проводились в биохимической лаборатории ФГБУ ЭНЦ (зав. лаб. д.м.н. А.В. Ильин) иммуно-ферментативным способом на биохимическом анализаторе «Hitachi» («Boehringer Mannheim», Германия). Липидограмма (ОХС, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды), показатели костного обмена (уровни кальция общего, кальция ионизированного, фосфора и щелочной фосфатазы), показатели функции печени (АЛТ, АСТ). Исследование глюкозы в ходе стандартного орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) с 75 г водорастворимой глюкозы.

*Гормональные исследования* проводились в гормональной лаборатории ФГБУ ЭНЦ (зав. лаб. проф. д.м.н. Н.П. Гончаров). Оценка степени компенсации ВДКН: 17-ОПГ, тестостерон (автоматический люминесцентный анализатор «Vitros Eci» фирмы Ortho Clinical Diagnostics, США); активность ренина плазмы (автоматический анализатор "Immunotech", Франция/Чехия). Оценка репродуктивной функции: ЛГ, ФСГ (у женщин и мужчин), пролактин, эстрадиол, прогестерон (у женщин) – все на автоматическом люминесцентном анализаторе «Vitros Eci» Ortho Clinical Diagnostics, США. Оценка маркеров костного обмена: остеокальцин, бета-кросс лапс, паратгормон (иммунохимический электрохемилюминесцентный анализатор «Cobas e601» (Roche, Швейцария)); 25-ОН витамин D (иммунохимический анализатор «LIAISON» («DiaSorin», Италия)). Результаты анализа на 25-ОН витамин D оценивались согласно рекомендациям Европейского Эндокринологического Сообщества, 2011: норма – более 30 нг/мл, недостаточность – 21-29 нг/мл, дефицит – менее 20 нг/мл. Расчет индекса НОМА-IR по формуле:  $(ИРИ_0 \times \text{глюкоза}_0) / 22,5$ , где ИРИ – уровень иммунореактивного инсулина в сыворотке крови (электрохемилюминесцентный анализатор «Elecsys» фирмы Hoffman La-Roche, Швейцария).

*Молекулярно-генетическое исследование* на наличие наиболее распространенных мутаций в гене *CYP21* с использованием аллель-

специфической ПЦР проводилось в лаборатории генетики и клинической иммунологии ФГБУ ЭНЦ (зав. лаб. к.м.н. С.А. Прокофьев).

*Ультразвуковое исследование* проводили в отделении функциональной диагностики ФГБУ ЭНЦ (зав. отд. к.м.н. Т.В. Солдатова) на УЗ аппаратах Hewlett Packard Image Point, США, Agilent Sonos 4500, США. Женщинам проводилось УЗИ органов малого таза; мужчинам - УЗИ органов мошонки. Всем пациентам выполнено УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства. У пациентов с выявленными по УЗИ образованиями в надпочечниках дополнительно проводили КТ забрюшинного пространства (мультиспиральный компьютерный томограф Aquilion One-320 (отделение лучевой диагностики ФГБУ ЭНЦ, зав. отд. д.м.н. О.В. Ремизов)).

*Определение МПК* проводили в отделении функциональной диагностики ФГБУ ЭНЦ (зав. отд. к.м.н. Т.В. Солдатова) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Prodigy «GE Lunar» в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра.

*Эзофагогастродуоденоскопия* проводилась на базе консультативно-диагностического отделения ФГБУ ЭНЦ (зав. отд. к.м.н. М.Л. Жимирикина) с помощью видеоэндоскопической системы EPX-201H фирмы «Fujinon», Япония.

*Психологическое тестирование:* оценка качества жизни проводилась с помощью опросника SF-36 (SF-36 Health Status Survey, перевод на русский язык и апробация методики - «Институт клинико-фармакологических исследований», Санкт-Петербург). Показатели каждой из 8 шкал оценивались от 0 до 100 баллов и сопоставлялись с результатами группы контроля.

**Статистическая обработка** результатов производилась с помощью пакета прикладных программ StatSoft© STATISTICA® 6.0. Нормально распределенные количественные признаки групп представлены в виде среднее  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ). Для непараметрических количественных признаков указаны медиана и интерквартильный интервал ( $Me [25\%;75\%]$ ). Качественные признаки описывались в виде долей и абсолютных значений. Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам использовался критерий Манна-Уитни, для сравнения более двух независимых выборок – ранговый анализ вариаций по методу Краскела-Уоллеса с последующим попарным сравнением групп. Для анализа связи двух признаков использовался анализ ранговой корреляции по Спирмену. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .



## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### *Заместительная терапия у взрослых пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников*

Среди женщин с ВДКН ГК терапию получали 95% (n=41) пациенток, среди мужчин - 82% (n=14), остальной терапия была возобновлена в процессе исследования. Наиболее часто применяемые ГК препараты у взрослых пациентов в России представлены на рис. 1. При пересчете суммарной дозы ГК на гидрокортизон медиана дозы как у мужчин, так и у женщин составила 30 мг/сут.

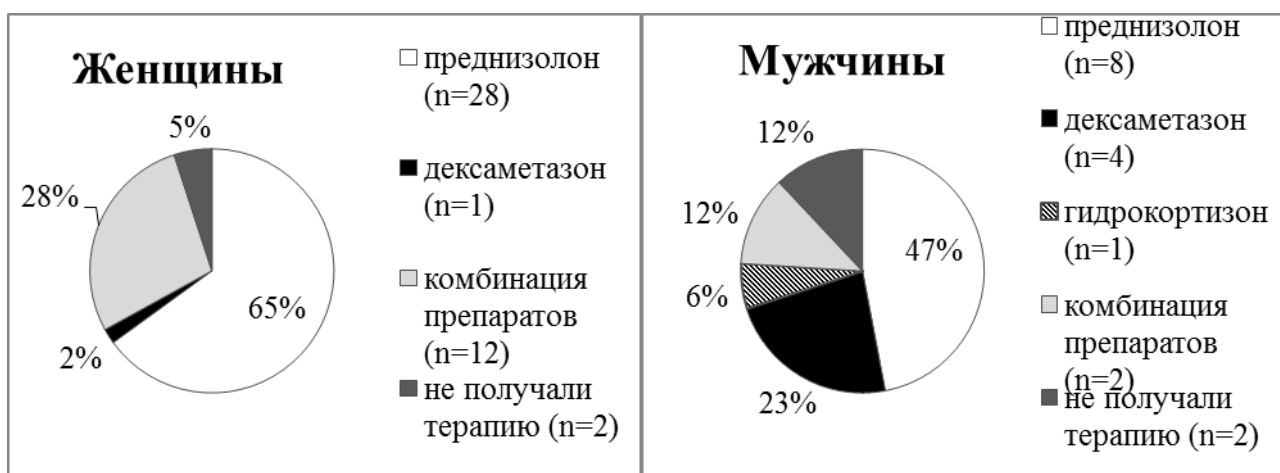


Рис. 1. Особенности назначения различных ГК препаратов взрослым пациентам с ВДКН

МК терапию получали 48% (n=20) женщин и 35% (n=6) мужчин (все с сольтерющей формой ВДКН). Медиана дозы кортинеффа оказалась несколько выше у мужчин (87,5 мкг) по сравнению с женщинами (50 мкг).

### *Оценка компенсации заболевания*

Для оценки компенсации ВДКН у наших пациентов были выбраны следующие критерии: 17-ОПГ от 12 до 36 нмоль/л и нормальный уровень тестостерона для данного пола [Merke, 2005]. Показатели 17-ОПГ в пределах целевых значений имели 35% мужчин (n=6) и всего 5% женщин (n=2). Однако клиническая картина ВДКН у женщин не всегда соответствовала уровню 17-ОПГ. Если оценивать в совокупности не только лабораторные показатели 17-ОПГ и тестостерона, но и отсутствие клинических признаков декомпенсации или передозировки ГК, то адекватную терапию получало значительно большее число женщин – 49% (n=21). При этом медиана 17-ОПГ у женщин с адекватной компенсацией ВДКН составила 9,5 нмоль/л [6; 16].

У мужчин подобной тенденции к расхождению лабораторных показателей с клинической картиной не было. Медиана 17-ОПГ у хорошо компенсированных мужчин составила 20 нмоль/л [12,6; 28,9]. Поэтому предложенные Merke et al. целевые значения 17-ОПГ у мужчин, в среднем, отражают компенсацию заболевания (рис.2).



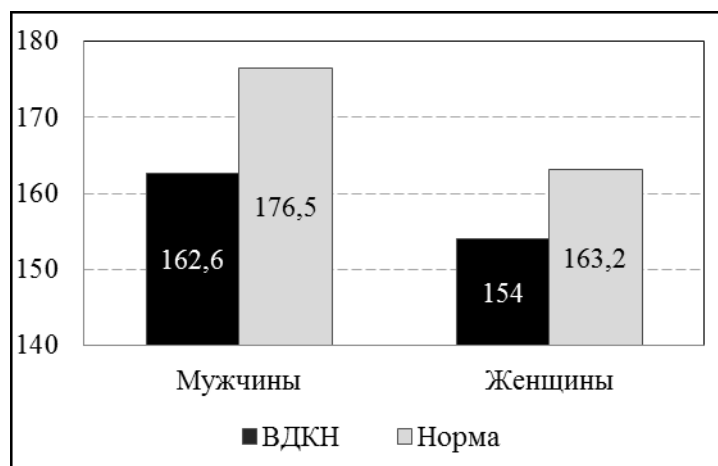
Рис. 2. Оценка компенсации ВДКН по совокупности клиничко-лабораторных показателей

Оценка компенсации МК обмена проводилась по уровню АРП. Медиана АРП у женщин составила 4,6 нг/мл/ч [1,7; 8,8], у мужчин - 4,4 нг/мл/ч [2,4; 9,2]. При этом у 9,3% (n=4) женщин и у 17,6% (n=3) мужчин выявлялось превышение целевых значений АРП (более 13 нг/мл/ч). Во всех случаях повышение АРП было сопряжено с нерегулярным приемом МК или его отсутствием.

Таким образом, по нашим данным оптимальными критериями оценки глюкокортикоидной терапии у мужчин являются значения 17-ОПГ 12-36 нмоль/л, у женщин - 6-16 нмоль/л в сочетании с нормальными уровнями андрогенов для данного пола и возраста и отсутствием клинических признаков декомпенсации или гиперкортицизма. Наиболее точным показателем компенсации водно-солевого обмена является уровень АРП в диапазоне 0,5-13 нг/мл/ч.

### **Оценка конечного роста пациентов**

Показатели конечного роста пациентов с КФ ВДКН оказались значительно ниже нормы: у мужчин, в среднем, на 13,9 см, у женщин – на 9,2 см. Рост мужчин с ВДКН составил  $162,6 \pm 7,3$  см (нормальный рост по данным ВОЗ  $176,5 \pm 7,3$ ;  $p < 0,0001$ , SDS -1,9). Рост женщин -  $154,0 \pm 7,4$  см (норма  $163,2 \pm 6,5$  см,  $p < 0,0001$ , SDS -1,4) (рис. 3).



**Рис. 3. Конечный рост пациентов с ВДКН по сравнению с нормой**

Помимо сравнения со средними популяционными значениями был проведен анализ SDS конечного роста по сравнению с индивидуальным ожидаемым ростом пациентов с учетом роста родителей. SDS ожидаемого конечного роста составил  $-0,9$  у мужчин и  $-1,0$  у женщин. При этом минимальных значений ожидаемого роста не достигли 68% пациентов.

При проведении корреляционного анализа показатели конечного роста зависели от суммарной продолжительности эпизодов декомпенсации в детском возрасте, включая возраст постановки диагноза и начала терапии: у мужчин  $r = -0,64$ ;  $p = 0,006$ ; у женщин  $r = -0,35$ ;  $p = 0,046$ .

### **Метаболические нарушения**

#### Ожирение

Распространенность избыточной массы тела и ожирения была весьма высока как у женщин, так и у мужчин (рис. 4).



**Рис. 4. Показатели ИМТ у женщин и мужчин с ВДКН**

Повышение ИМТ более  $25 \text{ кг/м}^2$  одинаково часто встречалось как при сольтеряющей (52%), так и при вирильной (50%) формах заболевания. При анализе зависимости показателей ИМТ от дозы принимаемых на момент

обследования ГК и уровня 17-ОПГ корреляции выявлено не было:  $r=0,01$ ,  $p=0,9$ ;  $r=0,11$ ,  $p=0,40$ , соответственно.

При изучении наследственного анамнеза было выявлено, что из 32 пациентов с  $ИМТ \geq 25$  кг/м<sup>2</sup> у 69% (n=22) отмечаются случаи ожирения в семье, поэтому наследственный анамнез и пищевые привычки в семье играют не менее важную роль в развитии ожирения, чем ГК терапия. В анамнезе у 53% (n=17) пациентов с избыточным весом и ожирением отмечались эпизоды ятрогенного гиперкортицизма (медиана 17-ОПГ катанестически - 1,8 нмоль/л [0,6; 10,2]; средняя продолжительность – 2,8 лет [0,2; 8,5]). Еще 22% пациентов (n=7) получали супрафизиологические дозы ГК на момент осмотра (суммарная доза ГК - 40 мг/сут [30;50], медиана 17-ОПГ - 1,3 нмоль/л [1,0; 1,8]). Остальные 25% (n=8) не имели эпизодов гиперкортицизма в анамнезе или на момент осмотра. При сравнении средних доз ГК за последние 5 лет в группах пациентов с нормальной и избыточной массой тела выявлено, что в группе с  $ИМТ$  более 25 кг/м<sup>2</sup> медиана дозы ГК в пересчете на гидрокортизон статистически выше, чем у пациентов с  $ИМТ$  менее 25 кг/м<sup>2</sup>: 40 мг/сут [27; 47] против 28,5 мг/сут [24; 32,5];  $p=0,017$ .

#### Исследование углеводного обмена

По данным ОГТТ среди всех пациентов с ВДКН нарушения углеводного обмена выявлены у 17% женщин (n=7) и у 6% мужчин (n=1) (рис. 5). Обращает внимание то, что случаи СД выявлены только у женщин.

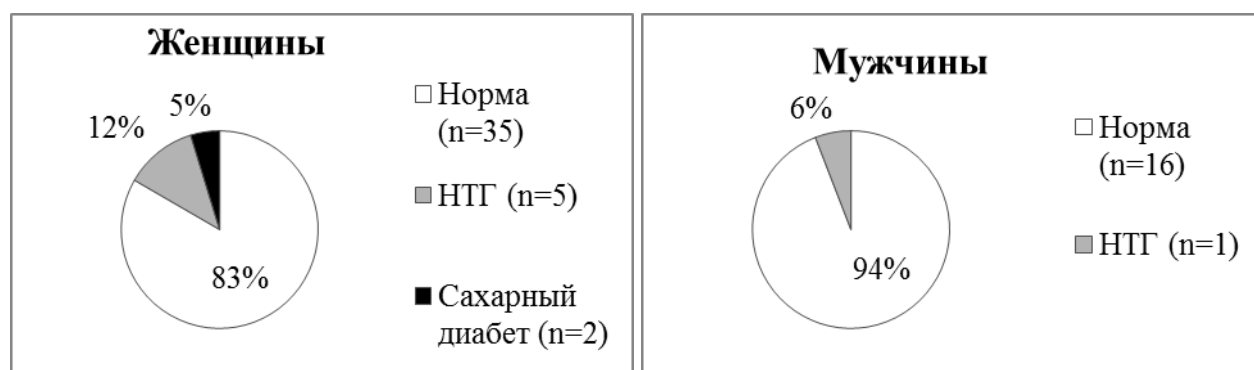


Рис. 5. Углеводный обмен у женщин и мужчин с ВДКН

Нарушения углеводного обмена приблизительно с одинаковой частотой встречаются как при вирильной (12,5%, n=3), так и при сольтеряющей форме (16%, n=5). У всех пациентов с нарушениями углеводного обмена было увеличение  $ИМТ > 25$  кг/м<sup>2</sup>, а в обоих случаях СД - ожирение 2 и 3 ст. и эпизоды передозировки ГК в анамнезе.

Медиана уровня инсулина при ВДКН составила 11,4 Ед/л [7,8; 17,7] у женщин и 14,4 Ед/л [7,7; 20,6] у мужчин. Медиана индекса НОМА у женщин с ВДКН составила 2,5 [0,9; 17,0], у мужчин - 3,2 [0,4; 12,5], при этом отмечается тенденция к более высоким значениям инсулина и индекса НОМА у пациентов с КФ ВДКН, однако эти различия не достигают статистической значимости по сравнению с группой контроля (табл. 1). Уровень индекса НОМА более 2,7 выявлен у 35% женщин (n=14) и 47% мужчин (n=8).

**Таблица 1. Показатели углеводного обмена у пациентов с ВДКН**

	ВДКН		Группа контроля		Значение p	
	Женщины n=43	Мужчины n=17	Женщины n=20	Мужчины n=10	Женщины	Мужчины
глюкоза 0 минут	4,8 [4,4; 5,0]	4,6 [4,6; 4,9]	4,8 [4,5; 5,3]	4,8 [4,5; 5,1]	0,62	0,53
глюкоза 120 минут	5,3 [4,7; 6,8]	5,4 [4,2; 6,2]	5,4 [4,8; 6,0]	5,7 [5,2; 6,7]	0,61	0,43
инсулин	11,4 [7,8; 17,7]	14,4 [7,7; 20,6]	8,9 [5,6; 12,5]	9,4 [5,7; 12,9]	0,14	0,20
индекс НОМА	2,5 [0,9; 17,0]	3,2 [0,4; 12,5]	1,8 [1,4; 2,5]	2,1 [1,3; 3,0]	0,13	0,29

Корреляционный анализ показал, что имеется умеренная корреляция уровня инсулина ( $r=0,49$ ;  $p<0,001$ ), индекса НОМА ( $r=0,45$ ;  $p<0,001$ ), а также уровня глюкозы на 120 минуте ( $r=0,33$ ;  $p=0,008$ ) с ИМТ. Таким образом, избыточный вес имеет принципиальное значение для развития патологии углеводного обмена при ВДКН.

При анализе зависимости показателей углеводного обмена от степени компенсации была выявлена умеренная отрицательная корреляция уровня глюкозы на 120 минуте с уровнем 17-ОПГ ( $r= -0,33$ ;  $p=0,048$ ), однако ни один показатель не коррелировал с дозой принимаемых на момент исследования ГК.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в развитии нарушения углеводного обмена и инсулинорезистентности главенствующую роль играет избыточный вес и, в меньшей степени, передозировка ГК на момент исследования.

#### Исследование липидного обмена

Медианы показателей липидного обмена у женщин и мужчин с ВДКН и их сравнение с группой контроля представлены в табл. 2.

**Таблица 2. Показатели липидного обмена у пациентов с ВДКН**

	ВДКН		Группа контроля		Значение p	
	Женщины n=43	Мужчины n=17	Женщины n=20	Мужчины n=10	Женщины	Мужчины
ОХС (ммоль/л)	<b>5,3</b> [4,6; 6,3]	4,6 [3,9; 5,2]	<b>4,8</b> [4,1; 5,3]	4,6 [4,2; 5,0]	<b>0,002</b>	1,0
ЛПНП (ммоль/л)	3,1 [2,6; 3,6]	2,5 [2,0; 3,5]	2,8 [2,3; 3,4]	2,8 [2,4; 3,1]	0,13	0,5
ЛПВП (ммоль/л)	<b>1,5</b> [1,2; 1,9]	1,4 [1,0; 1,7]	<b>1,3</b> [1,1; 1,5]	1,2 [0,9; 1,5]	<b>0,04</b>	0,43
Триглицериды (ммоль/л)	1,1 [0,8; 1,5]	1,1 [0,9; 1,6]	1,0 [0,7; 1,2]	1,2 [0,9; 1,3]	0,11	0,83

Обращает внимание, что у женщин с ВДКН выявлены более высокие уровни общего холестерина и ЛПВП, чем в группе контроля. Ранее в литературе уже отмечен этот феномен и предполагается наличие некоего «защитного» механизма при ВДКН, предотвращающего негативное влияние дислипидемии на развитие сердечно-сосудистых осложнений. У мужчин с ВДКН по сравнению с группой контроля никаких различий в липидном профиле выявлено не было. Также не было выявлено статистически значимых отличий в уровнях триглицеридов и ЛПНП по сравнению с группой контроля как у женщин, так и у мужчин.

Несмотря на отсутствие значимых отличий в показателях липидного спектра у мужчин с ВДКН от группы контроля, частота распространенности гиперхолестеринемии у них составила 50% (n=7). У женщин гиперхолестеринемия выявлялась еще чаще - в 69% случаев (n=28).

При проведении корреляционного анализа показателей липидного спектра с уровнем 17-ОПГ, ИМТ и средней суммарной дозой ГК на момент исследования получены следующие результаты: общий уровень холестерина отрицательно коррелировал с уровнем 17-ОПГ  $r = -0,36$ ;  $p=0,006$ . Это свидетельствует о том, что передозировка ГК оказывает негативное влияние на липидный обмен. Интересно, что уровень ЛПВП также имеет умеренную отрицательную корреляцию с 17-ОПГ  $r = -0,34$ ;  $p=0,009$ , то есть его уровень повышается параллельно с ОХС. В отличие от ОХС, ЛПВП также отрицательно коррелирует с ИМТ:  $r = -0,37$ ;  $p=0,004$ . Следовательно, отсутствие ожирения на момент исследования и гиперкортицизма в анамнезе положительно сказывается на уровне ЛПВП даже при общем повышении уровня ОХС.

#### Распространенность артериальной гипертензии

При изучении распространенности артериальной гипертензии из исследования были исключены пациенты с подтвержденной или предполагаемой

гипертонической формой ВДКН (1 женщина и 3-е мужчин). Показатели АД среди остальных пациентов с ВДКН составили 113/70 мм рт.ст. [110/70; 123/80] у женщин и 123/80 мм рт.ст. [115/80; 130/80] у мужчин, что статистически не отличалось от группы контроля ( $p=0,64$  и  $p=0,76$ , соответственно). Артериальная гипертензия выявлялась при осмотре у 10% женщин ( $n=4$ ) с ВДКН и у 14% мужчин ( $n=2$ ), при этом во всех случаях наблюдалась артериальная гипертензия 1 ст. (140-159/90-99 мм рт.ст.).

Медиана АРП у пациентов с артериальной гипертензией составила 7,4 нг/мл/ч [1,0; 7,4], что было даже выше, чем у пациентов без АГ (АРП 4,4 нг/мл/ч [2,3; 8,6]), однако различия не достигали статистической значимости:  $p=0,86$ . Медианы доз кортинеффа также не отличались в группах с АГ и с нормальным АД – 50 мкг/сут [0;100],  $p=0,86$ . Лишь у одного пациента повышение АД было обусловлено высокой дозой МК (исходная доза кортинеффа 125 мкг), при этом при снижении дозы препарата произошла нормализация АД. В остальных случаях после коррекции доз ГК и МК терапии не удалось добиться нормализации АД, в связи с чем к терапии были добавлены гипотензивные препараты.

### ***Оценка влияния глюкокортикоидной терапии на минеральную плотность костной ткани***

#### ***Биохимические маркеры костного обмена***

По данным исследования маркеров остеогенеза и электролитов ни у одного пациента показатели остеокальцина, бета-кросс лапс, паратгормона, а также кальция общего и ионизированного, фосфора и щелочной фосфатазы не выходили за пределы референсных значений (табл. 3).

**Таблица 3. Показатели маркеров костного обмена у пациентов с ВДКН**

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

Однако уровень 25-ОН витамина D оказался значимо снижен у абсолютного большинства пациентов. Медиана 25-ОН витамина D составила 18 нг/мл [11,3;22,9], что статистически значимо отличалось от группы контроля

(медиана 22,2 нг/мл [14,6;28,8],  $p=0,019$ ). Распространенность недостаточности витамина D составила 27% ( $n=16$ ), а дефицита – 62% ( $n=37$ ). Несмотря на столь частую встречаемость снижения 25-ОН витамина D при КФ ВДКН, нельзя заключить, что это является следствием ГК терапии, т.к. в контрольной группе снижение витамина D выявлено у 73%.

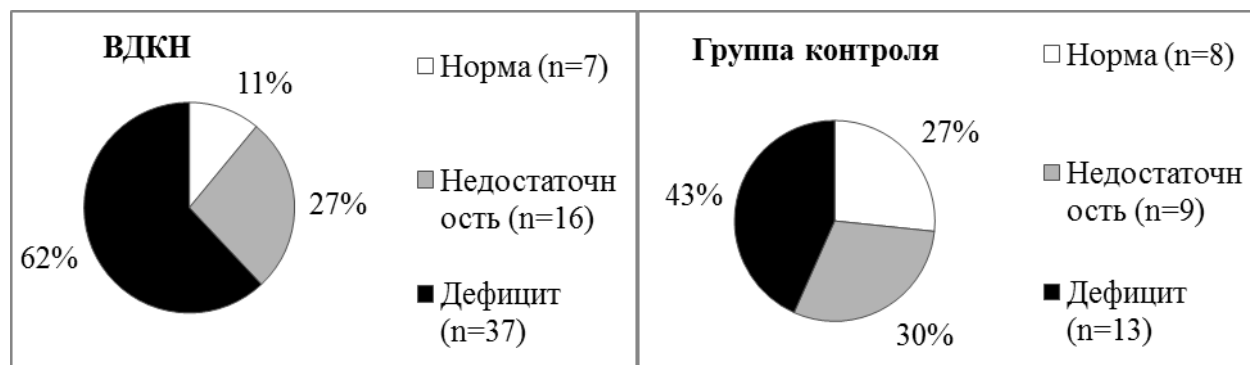


Рис. 6. Уровни 25-ОН витамина D у пациентов с ВДКН по сравнению с группой контроля

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

#### Изменения минеральной плотности костной ткани

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

В первой группе (мужчины и женщины моложе 20 лет) ( $n=10$ ) медиана Z-критерия в позвоночнике составила  $-0,9$  [ $-1,6;0,0$ ]. Снижение Z-критерия менее  $-2,0$  SD отмечалось лишь у 1 пациента (Z-критерий =  $-4,1$ ). У остальных 9 пациентов показатели Z-критерия находились в пределах нормы. При проведении корреляционного анализа выявлено, что показатели Z-критерия в данной группе пациентов не зависели от уровня 17-ОПГ, суммарной дозы ГК или от уровня 25-ОН витамина D.

Во второй группе (женщины от 20 до 50 лет,  $n=26$ ) медиана значений Z-критерия составила  $-0,3$  [ $-0,8; 0,5$ ] в области бедра и  $-0,3$  [ $-0,6; 0,5$ ] в поясничном отделе бедра. Остеопороз (снижение Z-критерия менее  $-2,5$ ) не был выявлен ни у одной женщины. Остеопения (Z- критерий  $-1,0; -2,5$ ) была выявлена у 19% женщин ( $n=5$ ) (рис.7). По данным корреляционного анализа было показано, что значения Z-критерия у женщин не зависели от уровня 17-ОПГ, суммарной дозы ГК на момент исследования или от уровня 25-ОН витамина D.



У мужчин (3-я группа, n=13) медиана Z-критерия составила 0,0 [-2,0; 0,4] в области бедра и -0,7 [-1,5;0,3] в поясничном отделе позвоночника. Остеопороз у мужчин наблюдался в 15% случаев (n=2), остеопения - в 23% случаев (n=3). При проведении корреляционного анализа установлено, что показатели Z-критерия у мужчин также не зависят ни от уровня 17-ОПГ, ни от суммарной дозы ГК на момент исследования, ни от уровня 25-ОН витамина D.

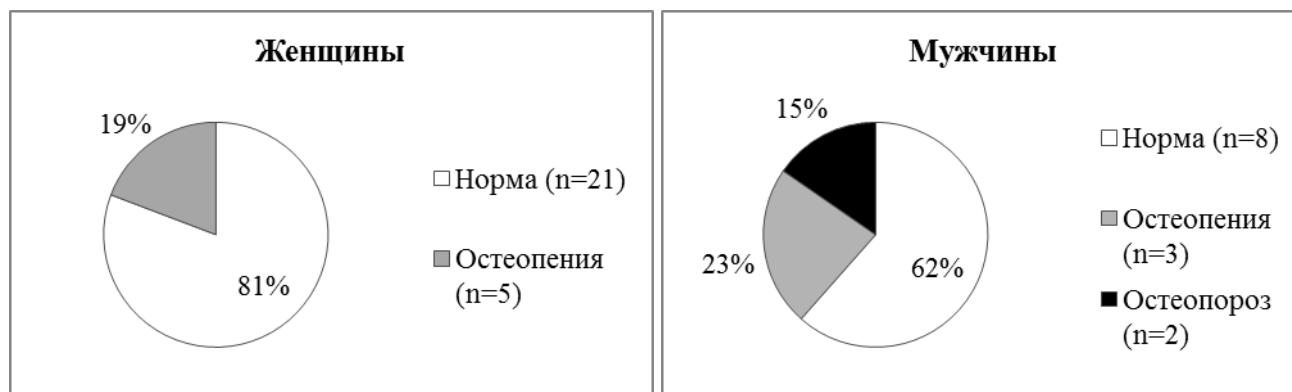


Рис. 7. Сравнение показателей МПК у женщин и мужчин 20-50 лет

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

Таблица 4. Клиническая характеристика и МПК у женщин старше 50 лет

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

При сравнении групп пациентов с нормальной МПК и снижением МПК выяснилось, что в группе со снижением МПК отмечались несколько более продолжительные периоды передозировки ГК, однако различия не достигали статистической значимости: медиана продолжительности передозировки при

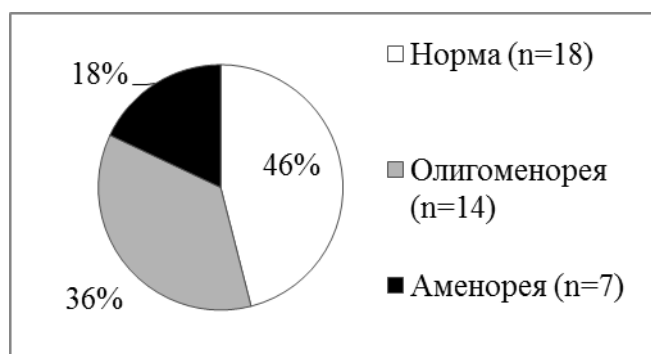
нормальной МПК 0,25 лет [0,0; 2,0], при снижении МПК – 1,75 лет [0,25; 5,0],  $p=0,145$ .

Таким образом, было продемонстрировано, что снижение МПК при КФ ВДКН наблюдалось в 22% случаев ( $n=13$ ) вне зависимости от компенсации заболевания. Помимо этого у 90% пациентов ( $n=54$ ) наблюдалось снижение уровня 25-ОН витамина D, однако показатели МПК не коррелировали с уровнем 25-ОН витамина D. Поэтому необходимость компенсации дефицита витамина D при нормальной МПК при ВДКН остается открытым вопросом.

### ***Репродуктивная функция***

#### ***Репродуктивная функция у женщин с ВДКН***

При оценке менструального цикла было выявлено, что 4 пациентки с ВДКН находились в постменопаузе (3 случая спонтанной менопаузы в возрасте 50, 50 и 48 лет, все пациентки с вирильной формой; 1 случай хирургической менопаузы в исходе аднексэктомии по поводу воспалительных кист яичников, возраст 21 год, гипертоническая форма). Среди пациенток репродуктивного возраста нарушения цикла выявлены у 54% (рис.8).

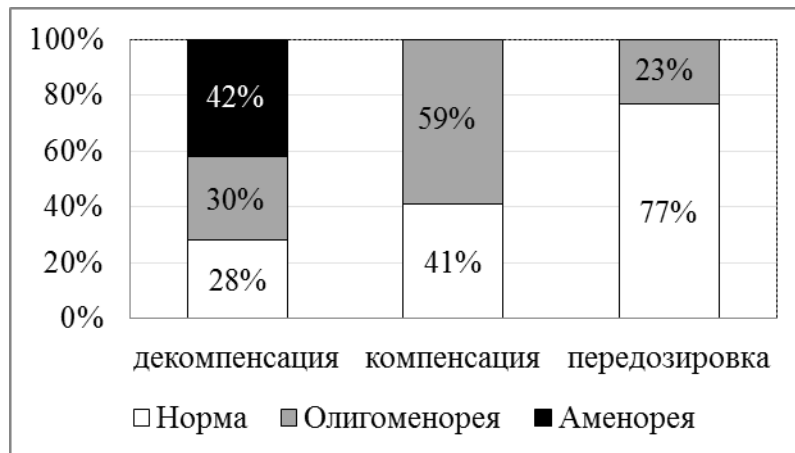


**Рис. 8. Менструальный цикл у женщин с ВДКН репродуктивного возраста**

При анализе нарушений менструального цикла в зависимости от компенсации заболевания была выявлена четкая закономерность только в группе пациенток с аменореей ( $n=7$ ): у всех наблюдалась длительная декомпенсация ВДКН, медиана 17-ОПГ 381 нмоль/л [62,6; 552,0]. В группе с олигоменореей медиана 17-ОПГ составила 16,5 нмоль/л [4,7; 54,7]. В группе с регулярным менструальным циклом отмечалась тенденция к более низким показателям 17-ОПГ – медиана 3,9 нмоль/л [1,8; 42,7], однако они статистически не отличались от группы пациенток с олигоменореей.

На рис. 9 видно, что случаи нерегулярного менструального цикла могут встречаться и при адекватной компенсации ВДКН. Таким пациенткам не следует

увеличивать дозу ГК до супрафизиологической, а рекомендуется совместно с гинекологом добавлять к основной терапии КОК.



**Рис. 9. Частота встречаемости нарушений менструального цикла в зависимости от степени компенсации ВДКН.**

При сольтеряющей форме заболевания нарушения менструального цикла встречаются так же часто (52% (n=12), из них 8 случаев олигоменореи и 4 случая аменореи), как и при вирильной – (56% (n=9), из них 6 – олигоменорея, 3 – аменорея).

При проведении УЗИ малого таза было выявлено, что у 26% (n=11) всех пациенток с ВДКН имелись признаки поликистозных яичников (увеличение объема яичников более 9 мл, утолщение стромы, мультифолликулярная структура, диаметр фолликулов до 8-10 мм). В группах с нарушением менструального цикла они встречались чаще: при олигоменорее 28,6% (n=4), при аменорее – 42,3% (n=3). Индекс НОМА у пациенток с признаками ПКЯ и без них статистически не различался: 2,35 [0,9; 17,0] против 2,62 [1,0; 7,0], p=0,64.

Наиболее часто для лечения нарушений менструального цикла у женщин с ВДКН использовались различные комбинированные оральные контрацептивы. На момент исследования 38% пациенток (n=8) с олиго- и аменореей уже получали КОК в течение длительного времени. Остальным женщинам в процессе исследования для нормализации менструального цикла дополнительно к терапии были назначены КОК.

Результаты гормонального анализа у женщин с регулярным и нарушенным менструальным циклом представлены в табл. 5. При сравнении групп различий в показателях выявлено не было, кроме эстрадиола (p=0,034), который оказался выше в группе с регулярным менструальным циклом, однако пока не ясно, имеет ли гиперэстрогения в данной группе клиническое значение.

**Таблица 5. Исследование уровня половых гормонов у пациенток с ВДКН**

Показатели (референсные значения)	Регулярный цикл (n=18)	Нерегулярный цикл (n=13)	Значение p
ЛГ (2,6-12,0 Ед/л)	6,35 [2,8; 9,5]	4,1 [2,0; 5,9]	0,16
ФСГ (1,9-11,7 Ед/л)	4,25 [2,9; 4,9]	4,6 [3,7; 6,6]	0,46
Пролактин (90-540 МЕ/л)	325,5 [293; 434]	351,3 [295; 437,3]	0,77
Эстрадиол (97,0-592,0 пмоль/л)	348,6 [190,4; 771,9]	188,1 [147,1; 287,5]	<b>0,034</b>
Прогестерон ( <b>0,4-5,4</b> нмоль/л)	<b>9,8 [5,4; 49,8]</b>	<b>24,6 [5,3;53,1]</b>	0,66

В обеих группах все параметры, кроме прогестерона, находились в пределах референсных значений. Считается, что повышение уровня прогестерона может препятствовать зачатию, поэтому по международным данным в некоторых случаях беременность наступает только на фоне приема супрафизиологических доз ГК, приводящих к нормализации как уровня 17-ОПГ, так и прогестерона в раннюю фолликулярную фазу.

На момент исследования пластика НПО была проведена у 86% (n=37) женщин. У 14% женщин с ВДКН (n=6) не было проведено ни одного этапа пластики, при этом 4-м женщинам пластика не была показана в связи с невысокой степенью вирилизации (все пациентки с вирильной формой заболевания). Из всех женщин, у которых был проведен только первый этап пластики (n=21), в 81% случаев (n=17) наблюдалось сужение интритуса, что являлось показанием к проведению второго этапа пластики НПО.

Возраст начала половой жизни пациенток составил 20,2 [18,3; 28,0] лет. Всего 37% (n=16) на момент исследования жили половой жизнью, все эти женщины перенесли заключительный этап реконструктивной пластики НПО не позднее 15 лет.

Среди всех обследованных женщин всего у 11,6% (n=5) были успешно разрешенные беременности и роды (всего 6 беременностей и 5 родов, 1 беременность закончилась спонтанным выкидышем на сроке 10-12 недель). Все женщины имели вирильную форму ВДКН и удовлетворительную компенсацию в течение длительного времени. Во время беременности не отмечалось патологической прибавки массы тела и гестоза, однако ни в одном случае не проводилось дополнительного обследования на предмет гестационного диабета. Родоразрешение во всех 5 случаях проводилось путем кесарева сечения. Среди рожденных детей отмечалось преобладание мужского пола (4 мальчика и 1 девочка). Ни один ребенок не был болен ВДКН, у девочки не наблюдалось признаков вирилизации гениталий.

На момент исследования планировали беременность более 1 года 9,3% (n=4) пациенток, все с вирильной формой заболевания, ни у одной из них пока не применялись вспомогательные репродуктивные технологии.

### Репродуктивная функция у мужчин с ВДКН

На момент исследования всего 15% (n=2) пациентов имели детей (3 ребенка у 2 мужчин, дети здоровы), 1 пациент планировал зачатие в течение ближайших нескольких месяцев. Учитывая размер выборки мужчин с ВДКН в данной работе, а также относительно молодой возраст (большинство обследованных пациентов еще не задумывались о создании семьи), невозможно судить о снижении фертильности у мужчин с ВДКН. Поэтому было проведено обследование с целью выяснения возможных причин нарушения фертильности в будущем.

Наибольшее влияние на фертильность у мужчин с ВДКН имеет снижение уровня гонадотропинов на фоне декомпенсации заболевания, которое является следствием избыточной продукции андрогенов в надпочечниках. Дефицит ЛГ приводит к нарушению гонадной продукции тестостерона, а снижение ФСГ может приводить к патологии сперматогенеза, что в совокупности приводит к ухудшению фертильности. По данным нашего исследования снижение уровня ЛГ отмечалось у 23% всех пациентов (n=3), снижение ФСГ – у 15% (n=2). Уровень тестостерона менее 11 нмоль/л имели 31% всех пациентов с ВДКН (n=4). При этом было отмечено, что в 3 случаях снижение уровня тестостерона не имело характерных клинических проявлений и носило транзиторный характер на фоне предшествующей интенсификации ГК терапии, что, вероятнее всего, связано с подавлением его гонадной продукции при декомпенсации ВДКН. В дальнейшем уровень тестостерона самостоятельно восстанавливался до нормальных значений.

Всем пациентам было проведено УЗИ тестикул для выявления непальпируемых образований в яичках. Распространенность TART в нашем исследовании составила 8% (n=1), что разительно отличается от данных зарубежных авторов, которые демонстрируют крайне высокую распространенность TART - 50-95%.

### **Объемные образования надпочечников**

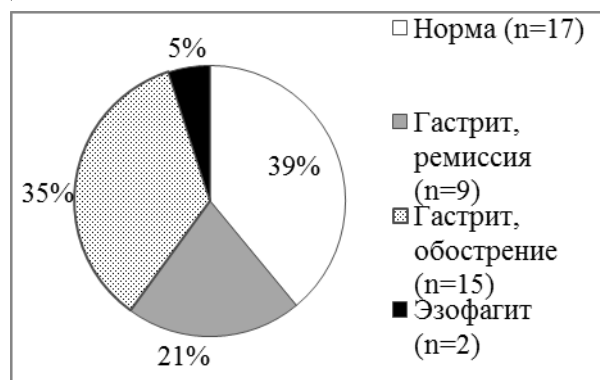
Объемные образования надпочечников выявлены у 29% пациентов (n=16): в 12 случаях двусторонние и в 4 случаях односторонние. У женщин вторичные аденомы встречались реже - 21% (n=8), чем у мужчин - 47% (n=8). Размер образований составлял 1,6 см [1,0; 4,2]. В 2 случаях образования в одном

из надпочечников превышали диаметр 6 см, что потребовало проведения односторонней адреналэктомии. Гистологически данные образования являлись аденомами коры надпочечников. При анализе зависимости встречаемости аденом от формы заболевания было показано, что наиболее часто они встречаются при гипертонической форме (75%, n=3), на втором месте при вирильной (27%, n=6), на последнем месте – при сольтеряющей (24%, n=7).

В группе декомпенсированных пациентов образования надпочечников выявлены у 42% (n=8), тогда как в группе компенсированных пациентов - у 22% (n=8). Медиана продолжительности периодов декомпенсации (учитывался как возраст постановки диагноза и начала терапии, так и задокументированные эпизоды декомпенсации в анамнезе) у пациентов без образований в надпочечниках составила 3 года [0,0; 7,5], а у пациентов с образованиями – 9,5 лет [5,5; 15,0], p=0,0005.

### ***Патология желудочно-кишечного тракта***

На момент исследования жалобы на диспепсию, боли в животе предъявляли всего 10% пациентов (n=4). Однако по данным ЭГДС было продемонстрировано, что поражение слизистой ЖКТ у данных пациентов встречается намного чаще. У 55% (n=24) были выявлены признаки поверхностного или эрозивного гастрита, среди которых у 34% (n=15) пациентов - в стадии обострения. В 5% (n=2) была выявлена недостаточность кардии, сопровождающаяся острым эзофагитом. Язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки не была выявлена ни в одном случае (рис. 10). Противоязвенное или гастропротективное лечение к моменту исследования не получал ни один пациент, по окончании обследования дополнительная терапия была рекомендована 17 пациентам.



**Рис. 10. Патология слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ при ВДКН**

Различий между показателями суммарной дозы ГК в зависимости от наличия или отсутствия поражения ЖКТ у пациентов выявлено не было: медиана дозы 27 мг/сут [23;40] против 30 мг/сут [23;47] – в группе без патологии, p=0,403.

По данным УЗИ брюшной полости диффузные изменения паренхимы печени, признаки гепатомегалии и жирового гепатоза выявлялись у 27% пациентов (n=12). В 7% (n=3) было выявлено наличие гемангиомы печени, однако ее распространенность не превышает таковую в здоровой популяции [50]. Повышение трансаминаз было выявлено в 23% (n=10), ни в одном случае не было выявлено повышения АЛТ более чем в три раза, что характерно для лекарственного гепатита. При проведении корреляционного анализа повышения трансаминаз была выявлена умеренно сильная корреляция показателей АЛТ и ИМТ ( $r=0,30$ ;  $p=0,023$ ).

Таким образом, представляется целесообразным периодическое проведение ЭГДС всем пациентам с ВДКН с целью раннего выявления и подбора адекватной терапии. Также было показано, что, несмотря на то, что случаев лекарственного гепатита на фоне длительного приема ГК не выявлено, при ВДКН нередко развиваются признаки жирового гепатоза и гепатомегалии с повышением трансаминаз на фоне избыточной массы тела.

### ***Оценка качества жизни***

Результаты анкетирования по опроснику SF-36 представлены в табл. 11.

**Таблица 11. Результаты опросника SF-36 у пациентов с ВДКН по сравнению с группой контроля.**

Шкалы	ВДКН (n=40)	Контроль (n=30)	p-критерий
Физическое функционирование	95 [77,5; 100]	95 [95; 100]	0,117
Ролевая деятельность	87,5 [50; 100]	100 [75; 100]	0,407
Интенсивность боли	100 [46,5; 100]	100 [100; 100]	0,232
<b>Общее здоровье</b>	<b>59,5 [46; 69,5]</b>	<b>72 [60; 92]</b>	<b>0,022</b>
Жизненная активность	57,5 [47,5; 77,5]	70 [60; 75]	0,497
Социальное функционирование	81,25 [68,75; 100]	87,5 [75; 100]	0,940
Эмоциональное состояние	83,35 [33,3; 100]	66,7 [33,3; 100]	0,341
Психическое здоровье	66 [54; 82]	68 [60; 84]	0,297

Как видно из представленных данных, качество жизни у пациентов с ВДКН несколько ниже по сравнению со здоровыми людьми лишь по некоторым показателям. Статистической значимости достигают только показатели общего здоровья – то есть оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. При дополнительном опросе большинство пациентов указывало на недостаточную информированность по отдаленным последствиям и возможным осложнениям своего заболевания. При сравнении показателей качества жизни в группах с различными формами ВДКН, было показано, что при сольтеряющей и вирильной формах различий в показателях не выявлено, тогда как при гипертонической форме статистически ниже были

показатели общего здоровья ( $p=0,05$ ) и интенсивности боли ( $p=0,01$ ). При опросе все пациенты с гипертонической формой отмечали наличие головных болей и резкое ухудшение самочувствия при повышении АД, что снижало их качество жизни. Корреляционный анализ не выявил зависимости ни одного из показателей качества жизни от уровня 17-ОПГ.

## **ВЫВОДЫ**

1. Комплексное клинико-лабораторное обследование взрослых пациентов с ВДКН показало, что наиболее оптимальными показателями компенсации являются значения 17-ОПГ 12-36 нмоль/л у мужчин и 6-16 нмоль/л у женщин в сочетании с нормальными уровнями андрогенов для данного пола и возраста и отсутствием клинических признаков декомпенсации или гиперкортицизма. Согласно данным критериям, удовлетворительная компенсация заболевания наблюдается лишь у 45% больных.
2. В результате длительного ведения пациентов на более низких целевых значениях 17-ОПГ у 53% пациентов развиваются ожирение и ассоциированные с ним метаболические нарушения: дислипидемия и нарушения углеводного обмена. У женщин с ВДКН особенностью дислипидемии является преимущественное повышение липопротеидов высокой плотности.
3. Распространенность остеопенического синдрома составляет 22% от всех пациентов с ВДКН и не зависит от степени компенсации заболевания и доз принимаемых ГК препаратов.
4. Основной причиной снижения фертильности у женщин является нарушение менструального цикла (54%), которое зависит преимущественно от степени компенсации заболевания, а также позднее проведение пластики НПО.
5. У длительно декомпенсированных мужчин нарушение репродуктивной функции может быть связано с подавлением гонадной продукции тестостерона и развитием транзиторного гипогонадизма (31%) при возобновлении адекватной ГК терапии. Распространенность TART невелика и составляет 8%.
6. Длительные (не менее 5 лет) эпизоды декомпенсации ВДКН приводят к появлению вторичных образований в надпочечниках (29% всех больных), однако в большинстве случаев они не подлежат динамическому наблюдению в связи с небольшими размерами: медиана - 1,6 см [1,0;4,2].

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Всем взрослым пациентам с ВДКН необходим ежегодный мониторинг компенсации заболевания. Оптимальными критериями оценки глюкокортикоидной терапии у мужчин являются значения 17-ОПГ 12-36



нмоль/л, у женщин - 6-16 нмоль/л в сочетании с нормальными уровнями андрогенов для данного пола и возраста и отсутствием клинических признаков декомпенсации или гиперкортицизма. Наиболее точным показателем компенсации водно-солевого обмена является уровень АРП в диапазоне 0,5-13 нг/мл/ч.

Рекомендуется ведение пациентов на минимально эффективных дозах ГК, при этом допустимо назначение как коротко, так и длительно действующих препаратов.

Пациенты, у которых в течение длительного времени поддерживались показатели 17-ОПГ ниже целевых значений, находятся в группе риска по развитию ожирения, дислипидемии и нарушения углеводного обмена, что требует соответствующей коррекции терапии и динамического наблюдения.

Рекомендуется проводить рентгеноденситометрию всем пациентам с ВДКН вне зависимости от степени компенсации при первичном обращении, далее каждые 3-5 лет при отсутствии снижения МПК.

Женщины с ВДКН нуждаются в ежегодном наблюдении гинеколога. В случае наличия нарушений менструального цикла при адекватной компенсации заболевания не следует увеличивать дозу ГК до супрафизиологической, а рекомендуется добавить к терапии КОК.

При выявлении у мужчин с ВДКН гипогонадизма рекомендуется проведение УЗИ тестикул для исключения TART. При отсутствии TART и при предшествующей декомпенсации заболевания гипогонадизм обычно носит транзиторный характер и не требует коррекции терапии.

### **СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Н.В. Молашенко, А.И. Сазонова, Е.А. Трошина, Н.Ю. Калинченко. Отдаленные последствия длительной глюкокортикоидной терапии у пациентов с ВДКН, обзор литературы // Проблемы эндокринологии – 2010 - №5 - стр. 15-22.
2. А.И. Сазонова, Н.В. Молашенко, И.С.Яровая, Н.Ю. Калинченко, Е.А. Трошина. Классический случай ведения взрослой пациентки с сольтеряющей формой врожденной дисфункции коры надпочечников, клинический случай // Проблемы эндокринологии – 2011 - №4 - стр. 25-27.
3. А.И. Сазонова, Е.А.Трошина, С.А.Прокофьев, Н.В. Молашенко. Вторичные аденомы обоих надпочечников у взрослого 46-XX пациента с впервые выявленной врожденной дисфункцией коры надпочечников // Международный Научный Форум «Новообразования надпочечников и нейроэндокринные опухоли: мульти-дисциплинарная проблема», сборник тезисов, Санкт-Петербург – 2011 - стр. 67-69.

4. А.И. Сазонова, Е.А. Трошина, Н.В. Молашенко. Состояние углеводного обмена у взрослых пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников // VI Всероссийский Конгресс Эндокринологов – сборник тезисов - 2012 - стр. 367.
5. А.И. Сазонова, Е.А. Трошина, Н.В. Молашенко. Распространенность метаболических осложнений у взрослых пациентов с ВДКН, получающих длительную глюкокортикоидную терапию // Первая Всероссийская Научная Конференция Молодых Ученых «Инновационные технологии в медицине XXI века» - сборник тезисов, Москва - 2012 - стр. 110-111.
6. А.И. Сазонова, Н.В. Молашенко, Е.А. Трошина. Метаболические нарушения у взрослых пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников // Проблемы Эндокринологии – 2012 - №5 - стр. 3-9.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

17-ОПГ	17-гидроксипрогестерон
TART	Testicular adrenal rest tumors (образования в яичках из остаточной надпочечниковой ткани)
АГ	Артериальная гипертензия
АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АРП	Активность ренина плазмы
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
ВДКН	Врожденная дисфункция коры надпочечников
ГК	Глюкокортикоиды
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ЗГТ	Заместительная гормональная терапия
ИМТ	Индекс массы тела
КОК	Комбинированные оральные контрацептивы
КФ	Классические формы
ЛГ	Лютеинизирующий гормон
ЛПВП	Липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	Липопротеиды низкой плотности
МПК	Минеральная плотность костей
НПО	Наружные половые органы
НТГ	Нарушение толерантности к глюкозе
ОГТТ	Оральный глюкозотолерантный тест
ОХС	Общий холестерин
СД	Сахарный диабет
ФСГ	Фолликулостимулирующий гормон