

на правах рукописи

Драгунова Наталья Вячеславовна

**Состояние костно-мышечной системы и возможности реабилитации
пациентов с эндогенным гиперкортицизмом**

14.01.02 – Эндокринология

Автореферат

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2016

Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение
Эндокринологический Научный Центр
Министерства Здравоохранения Российской Федерации
(Директор – академик РАН И.И.Дедов)

Научный руководитель **Белая Жанна Евгеньевна**
Доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Скрипникова Ирина Анатольевна**
доктор медицинских наук,
руководитель отдела профилактики остеопороза
ФГБУ «Государственный научно-
исследовательский центр профилактической медицины»
Минздрава России

Бирюкова Елена Валерьевна
доктор медицинских наук, профессор
кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО
МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Ведущее учреждение: ГБОУ ВПО Первый Московский государственный
Медицинский университет имени И.М. Сеченова
Минздрава России

**Защита диссертации состоится «__» _____ 2016 года в _____ часов на заседании
Диссертационного Совета Д 208.126.01 при ФГБУ «Эндокринологический научный центр»
Минздрава России по адресу: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11**

**С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Эндокринологический научный центр
Минздрава России**

Автореферат разослан «__» _____

**Ученый секретарь Диссертационного совета,
доктор медицинских наук**

Суркова Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Гиперкортицизм является причиной развития наиболее тяжелых форм вторичного остеопороза. Эндогенный гиперкортицизм (ЭГ), обусловленный опухолью различной локализации, чаще поражает людей трудоспособного возраста, и, в ряде случаев, именно осложнения со стороны опорно-двигательного аппарата становятся причиной инвалидизации или затрудняют реабилитацию пациентов (Pinzone J. et al., 2009). С целью диагностики остеопороза и оценки риска переломов используется двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) с оценкой минеральной плотности кости (МПК), однако, ее чувствительность для диагностики глюкокортикоидного остеопороза (ГКО) низка. В настоящий момент предложен новый метод косвенной неинвазивной оценки микроархитектоники кости – трабекулярный костный индекс (ТКИ) (trabecular bone score – TBS). Метод основан на оценке вариаций серых 2D изображений остеоденситометрии. Если кость имеет более пористую структуру, изображение будет иметь более низкое число пикселей с большей амплитудой, в то время как хорошо структурированная костная ткань будет иметь большее количество пикселей с меньшей амплитудой. Низкое значение ТКИ соответствует плохо структурированной кости, что можно ожидать при ЭГ (Hans D. et al., 2011). Оценка ТКИ у пациентов с гиперкортицизмом может дать существенную дополнительную информацию о нарушении микроархитектоники у этих больных. Кроме того, необходим поиск других факторов риска низкотравматичных переломов при ЭГ.

Для изучения патогенеза ГКО перспективным представляется изучение регуляции основного сигнального пути остеобластогенеза - Wnt/beta-catenin сигнальный путь. Увеличение концентрации антагонистов этого сигнального пути и его подавление может приводить к преимущественной дифференцировке мезенхимальной стволовой клетки в адипоцит вместо остеобласта, объясняя значительное подавление костеобразования при ГКО (Yao W, 2008; Wang F-S, 2008). Изучение концентрации внеклеточных белков (склеростин, Диккопф 1, связывающий белок фризельда 1), подавляющих wnt/beta-catenin сигнал у пациентов с ЭГ в сравнении с группой контроля может позволить оценить характер изменений регуляции этого сигнального пути при гиперкортицизме у человека.

Данные о восстановлении костно-мышечной системы после достижения ремиссии ЭГ противоречивы. Так, Futo et.al наблюдая в динамике пациентов в активной фазе заболевания и в ремиссии отметил, что в первые 2 года отмечается повышение МПК преимущественно в поясничном отделе позвоночника и в проксимальном отделе бедренной кости, в то время как

лучевая кость восстанавливалась значительно медленнее, но через 4 года отмечается полное восстановление МПК во всех отделах (Füto L. At all., 2008). С другой стороны, 10-летние наблюдения показали, что пациенты с ЭГ в анамнезе имеют более низкие показатели МПК по сравнению со здоровым контролем (Barahona MJ, et.al., 2009).

Цель работы: изучить предикторы низкотравматичных переломов, значение трабекулярного костного индекса и патогенетические аспекты нарушений костного ремоделирования у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом, а также оценить динамику их восстановления после достижения ремиссии заболевания.

Задачи исследования:

- Проанализировать распространённости переломов костей у пациентов с ЭГ и определить основные предикторы низкотравматичных переломов среди пациентов в активной стадии заболевания.
- Оценить значение МПК и ТКИ у пациентов в активной стадии ЭГ.
- Изучить влияние кортизола на сывороточное содержание сигнальных белков остеобластогенеза (склеростин, диккопф 1, секретируемый фактор фризельда 1) и остеокластогенеза (лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа бета (RANKL) и остеопротегерина (ОПГ)).
- Изучить качество жизни пациентов в активной стадии ЭГ в зависимости от наличия или отсутствия низкотравматичных переломов.
- Оценить динамику и степень восстановления костно-мышечной системы через 12 месяцев после достижения ремиссии заболевания.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

- Впервые изучено значение ТКИ для косвенной оценки микроархитектоники кости у пациентов с ЭГ
- Впервые комплексно проанализировано содержание сывороточных регуляторов остеобластогенеза и остеокластогенеза, и эти данные соотнесены с клиническими и лабораторными изменениями характерными для гиперкортицизма
- Впервые в России оценена степень восстановления костно-мышечной системы, функциональных возможностей, а также качества жизни через 12 месяцев после достижения ремиссии заболевания.

Практическая значимость

На основании полученных данных, определен единственный значимый предиктор низкотравматичных переломов среди пациентов в активной стадии ЭГ – уровень кортизола в суточной моче, что позволяет выделить группу пациентов, нуждающихся в обследовании и лечении для предупреждения новых низкотравматичных переломов костей.

Установлено повышение внеклеточного антагониста Wnt-сигнального пути склеростина, что делает его потенциально таргетной молекулой для терапевтического вмешательства при ГКО.

Положения выносимые на защиту

1. Гиперкортицизм сопряжен с высокой распространенностью низкотравматичных переломов, в ряде случаев множественных, что сочетается с подавлением маркера костеобразования и увеличением содержания внеклеточного антагониста wnt-сигнального пути – склеростина.
2. Степень тяжести гиперкортицизма, определяемая по высокому уровню свободного кортизола в суточной моче, который является основным предиктором развития низкотравматичных переломов костей у пациентов с ЭГ.
3. Пациенты с ЭГ имеют низкие показатели ТКИ, что отражает нарушение микроархитектоники кости.

Апробация работы

Официальная апробация работы состоялась 28 декабря 2015 года на расширенном заседании межотделенческой научной конференции ФГБУ ЭНЦ Минздрава России. Основные результаты исследования доложены на IV Российском конгрессе по остеопорозу 26-29 сентября, 2010 г. Санкт-Петербург; VI Всероссийском конгрессе эндокринологов, май 2012 г. Москва; V Российском конгрессе по остеопорозу 19 ноября 2013 г. Москва; II Всероссийском конгрессе Инновационные технологии в эндокринологии 25-28 мая 2014, г. Москва; 14th congress European Neuroendocrine Association, 22-25 сентября, 2010 Бельгия; IOF ESCEO 12 European Congress on osteoporosis and osteoarthritis 21-24 марта 2012 Франция; The Endocrine Society's 94th Annual Meeting and Expo 23-26 июня 2012 США (Хьюстон); American Society of Bone and Mineral Research 2012 Annual Meeting. Minneapolis, Minnesota («Serum Sclerostin Level in Patients with Endogenous Cushing's Syndrome») октябрь 2012 США; 50th European Calcified Tissue Society 2013, 18-21 мая 2013 Португалии; World Congress of Osteoporosis IOF-ESCEO, 2-5 апреля 2014, Испания; ежегодной конференции Европейского общества эндокринологов, 3-9 мая 2014 Польша

Публикации

По теме диссертации всего опубликовано 24 печатные работы, в том числе 6 статей в рецензируемых ВАК журналах, международные статьи в журналах, индексируемых в PubMed – 2, главы в международных изданиях на английском языке – 1, электронная книга – 1, тезисы опубликованные на международных конференциях – 9, тезисы опубликованные в сборниках Российских конференций – 5.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы включены в Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Иценко-Кушинга; внедрены в практической работе для выявления и коррекции осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата в ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ, а также в других медицинских учреждениях РФ, специализирующихся на оказании медицинской помощи пациентам с ЭГ.

Объем и структура диссертации:

Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Библиография включает 196 источников (из них 14 отечественные и 182 зарубежные). Работа иллюстрирована 17 таблицами и 10 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты, включенные в исследование

В исследование было включено 182 пациента с установленным в ФГБУ ЭНЦ клиническим диагнозом ЭГ и 40 здоровых добровольцев соответствующего пола, возраста и индекса массы тела (ИМТ). Диагноз ЭГ был установлен на базе ФГБУ ЭНЦ за период с 2001 по 2011 гг на основании повышенного уровня свободного кортизола в суточной моче, отрицательной малой дексаметазоновой пробы (МДП), а также нарушенного ритма секреции кортизола в вечернее время.

Критерии исключения: терминальные состояния, тяжелые заболевания печени и почек, беременность, прием глюкокортикоидов, наличие установленных ранее причин вторичного остеопороза, прием препаратов, оказывающих существенное влияние на костное ремоделирование, хронический алкоголизм

Работа проводилась на базе отделения нейроэндокринологии и остеопатий (зав. отделением д.м.н., проф. Рожинская Л.Я.).

Дизайн исследования:

Согласно поставленным целям и задачам пациенты распределены для исследования по следующей схеме (таблица 1)

Таблица 1. Основные разделы исследования

Раздел 1. Анализ распространенности низкотравматичных переломов костей среди пациентов с ЭГ, основных предикторов низкотравматичных переломов, качества жизни пациентов с наличие переломов и без переломов. Диагностическая ценность трабекулярного костного индекса для оценки микроархитектоники кости.
182 пациента с клинически и лабораторно подтвержденным ЭГ. Всем включенным больным проведена боковая рентгенография позвоночника Th4-L5 с целью выявления низкотравматичных переломов, рентгеновская остеоденситометрия и ретроспективно проведена оценка трабекулярного костного индекса
Раздел 2. Состояние маркеров остеокластогенеза, а также внеклеточных антагонистов wnt – сигнала среди пациентов в активной стадии ЭГ, по сравнению с группой контроля.
Всего включено 80 пациентов: 40 пациентов в активной стадии ЭГ, 40 здоровых добровольцев. Включенным лицам проводился забор крови утром натощак для оценки белков внеклеточных антагонистов wnt-сигнала, вовлеченных в остеобластогенез (склеростин, диккопф 1, секретиромы фактор фризельда 1) и ключевых молекул остеокластогенеза (РАНКЛ, остеопротегерина)) наряду с маркерами костного ремоделирования
Раздел 3. Оценка динамики и степени восстановления костно-мышечной системы через 12 месяцев после достижения ремиссии заболевания.
21 пациент в активной стадии ЭГ и та же группа после достижения ремиссии заболевания через 12 месяцев

Лабораторные методы исследования

С целью диагностики ЭГ проводились лабораторные исследования крови и мочи. Гормональное исследование кортизола крови (референтные значения: вечер – 46-270 нмоль/л), адренокортикотропного гормона (АКТГ) (референтные значения утро – 7-66 пг/мл; вечер – 0-30 пг/мл); С-концевого телопептида коллагена типа I (СТх) (референтные значения 0,01-0,69 нг/мл), остеокальцина (ОК) (референтные значения 11-43 нг/мл) проводились методом электрохемилюминесцентного анализа (ЭХЛА) на анализаторе Roche Elecsys 2010, Cobas e610. Уровень свободного кортизола в суточной моче (референтные значения 60-413 нмоль/24 часа) измеряли методом ИХЛА на анализаторе Vitros Eci с экстракцией диэтиловым эфиром. Оценка антагонистов Wnt – сигнала в сыворотке крови проводилась методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов: Дкк 1 – Enzo Life Sciences ADI – 900-151; склеростин – Biomedica Medizinprodukte GmbH and Co KG, Vienna,

Austria rev. no. 100728; сФР31 – Usen Life Science Inc, E95880Hu. Содержание рецептора активатора ядерного фактора каппа - бета (РАНКЛ), остеопротегерина (ОПГ) в сыворотке крови также было измерено с помощью метода ИФА коммерческими наборами: РАНКЛ - Biomedica Medizinprodukte GmbH and Co KG, Vienna, Austria rev. no. 090130; ОПГ - Biomedica Medizinprodukte GmbH and Co KG, Vienna, Austria rev. no. 100131. Данные исследования выполнены на базе лаборатории клинической биохимии (руководитель лаборатории Ильин А.В.)

Забор крови из периферической вены проводился в утреннее время, в промежутке между 8 и 10 часами, за исключением вечерних измерений кортизола и АКТГ. Собранные образцы сыворотки крови для исследования антагонистов wnt-сигнала замораживались и анализировались одновременно согласно рекомендациям производителя.

Клинические и инструментальные методы исследования

У всех пациентов проводился тщательный сбор анамнеза касательно низкотравматичных переломов в активный период заболевания. Низкотравматичным считался перелом кости, произошедший при падении с высоты собственного роста на ту же поверхность или меньшей травме. На аппарате Axiom Icons R200 “Siemens” проведено рентгенологическое исследование в прямой и боковой проекциях грудного и поясничного отделов позвоночника Th4-L5. Переломы тел позвонков диагностировались на основании визуальной оценки рентгенограмм при снижении высоты тел позвонков (передней, средней и задней проекциях) на 20% и более (Genant НК, 1993).

МПК измеряли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате GE LUNAR Prodigy в поясничном отделе позвоночника (L1-L4), шейке бедра (Neck), и бедренной кости в целом (Total Hip). На основании данных МПК ретроспективно проведена оценка трабекулярного костного индекса (ТКИ) с помощью программного обеспечения TBS iNsign software v2.1 (Medimaps, Merignac, France).

Оценка качества жизни пациентов проводилась на основании валидизированного опросника EQ-5D, а также с использованием опросника ECOS 16, специально разработанного для оценки качества жизни пациентов с остеопорозом и переломами (не является специфичным для пациентов с ЭГ).

Функциональные возможности пациентов исследовали с помощью функциональных тестов, используемых для оценки мышечной слабости: тест «подъема со стула», «встать и идти на время», тест – тандем на равновесие.

Статистическая обработка данных

В зависимости от распределения переменных количественные параметры представлены как среднее (M), стандартное отклонение (CO) и 95% Доверительный интервал

(95%ДИ), в ряде случаев как медиана (Me) и интерквартильный интервал (Q25-Q75), а также в виде процентов. Итоговый результат по опроснику ECOS 16 рассчитывался как среднее арифметическое суммы баллов, отмеченных каждым пациентом по каждому домену. Т-критерий Стьюдента использован для сравнения результатов опросников. Сравнение качественных параметров в двух независимых группах выполнено на основании теста Фишера, количественные параметры в двух независимых группах сравнивались с помощью Т-критерия Вилкоксона. Количественные параметры анализированы непараметрическим методом: тест Манна – Уитни для сравнения в двух независимых группах, для оценки взаимосвязи между признаками использован корреляционный анализ Спирмана. Для проведения многофакторного анализа применялась бинарная логистическая регрессия. Анализ кривых операционных характеристик (ROC-анализ) применялся для сравнения возможностей различных тестов для предсказания риска перелома и выбора оптимальной точки разделения. Все представленные значения р были рассчитаны как двухсторонние.

Значение р менее 0,05 рассматривалось как статистически значимое.

Для анализа данных использовались статистические пакеты SPSS 16.0 и MedCalc (C) Version 10.4.6.0

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

Раздел 1. Анализ распространенности низкотравматичных переломов среди пациентов с эндогенным гиперкортицизмом, основных предикторов низкотравматичных переломов, качества жизни пациентов с наличие переломов и без переломов. Диагностическая ценность трабекулярного костного индекса для оценки микроархитектоники кости.

Основная характеристика пациентов, включенных в исследование представлена в таблице 2.

Таблица 2. Основная характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	N (%); M (CO)	95% ДИ
Количество пациентов	182	
Пол: ж(%):м(%)	149 (81,9):33(18,1)	
Причины ЭГ: БИК(%):СИК(%): синдром эктопической продукции АКТГ	152 (83,5):9(5,0):21(11,5)	
Возраст, лет	37,8 (12,7)	34,2 – 39,1
Рост, см	162,6 (7,8)	161,5-163,8
Масса тела, кг	80 (17)	77,2-82,2
ИМТ, кг/см ²	29,6 (5,8)	28,7-30,4
Свободный кортизол в суточной моче, нмоль/сут	2370 (1866)	2087-2632
Кортизол сыворотки крови, нмоль/л	685 (332)	635 – 734

В исследуемой когорте пациентов ЭГ сопровождался не только остеопорозом, но и артериальной гипертензией (77%), сахарным диабетом (22%), депрессивными расстройствами (29%), а также различными инфекционными процессами (11%). У женщин заболевание сопровождалось нарушением менструального цикла: аменорея (65,8%), нерегулярные менструации (31,5%) и только 2,7% пациенток не имели нарушений менструального цикла.

Низкотравматичные переломы были диагностированы у 81-го пациента (44,5%) из 182. Переломы тел позвонков обнаружены у 70 пациентов (17 пациентов – перелом тела одного позвонка, 53 пациента – множественные переломы тел позвонков) и внепозвоночные переломы диагностированы у 24 пациентов (рисунок 1).

Рисунок 1. Распространенность переломов среди пациентов в активной стадии ЭГ.



Только у 11 пациентов не выявлено переломов тел позвонков. Все остальные имели сочетание переломов тел позвонков и внепозвоночных переломов. У 17 пациентов – переломы ребер, берцовая кость – 4 пациента, грудина – 2 пациента, челюсть – 1 пациент, бедро – 1 пациент, лучевая кость – 3 пациента, метатарзальные кости – 2 пациента и сочетание переломов ребер и метатарзальных костей выявлено у 1-го пациента. Множественные переломы тел позвонков и внепозвоночные переломы зарегистрированы у 13 пациентов: перелом тела одного позвонка в сочетании с переломом метатарзальных костей диагностирован в 1-ом случае, множественные переломы тел позвонков и переломы ребер диагностированы в 8 случаях, множественные переломы тел позвонков в сочетании с переломом бедра также диагностированы в 1 случае. У одного пациента выявлена компрессия тел двух позвонков и перелом голени.

Основные характеристики пациентов с переломами и без переломов представлены в таблице 3.

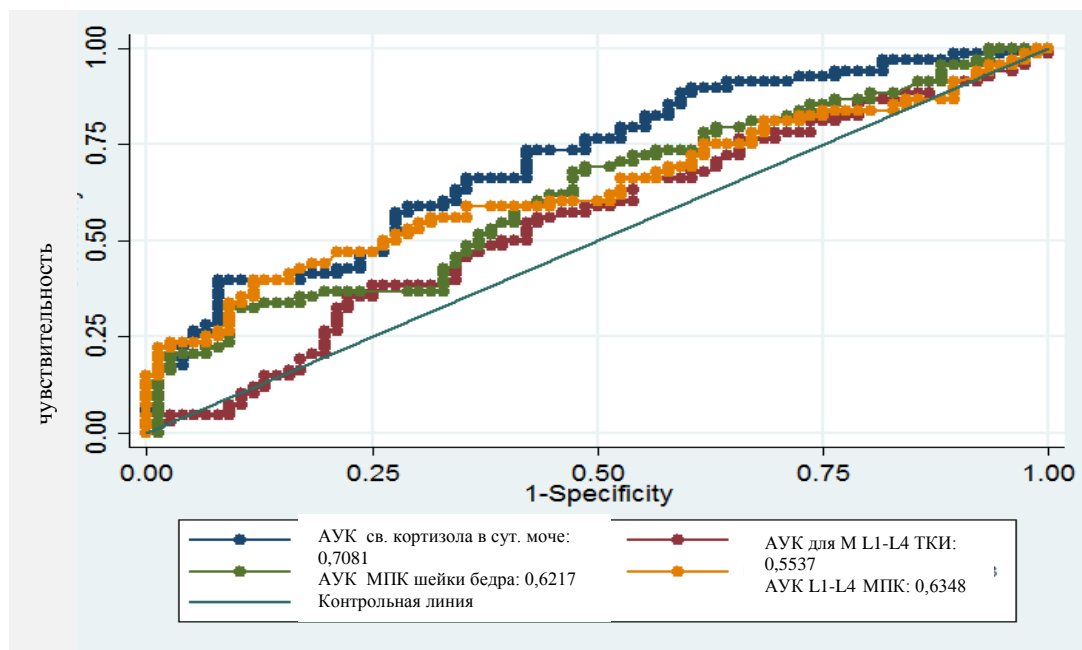
Таблица 3. Основная характеристика пациентов с переломами и без переломов

Параметры	ЭГ с переломами	ЭГ без переломов	P
	N/M (CO) 95%ДИ	N/M (CO) 95% ДИ	
Количество пациентов	81	101	
Пол м(%):ж(%)	22 (66,7%): 59 (39,5%)	11 (33,3%) 90 (60,5%)	0,006
Возраст, лет	39,3 (12,9) 36,4-42,2	36,6 (12,4) 34,2-39,1	0,158
ИМТ, кг/см ²	28,6 (5,6) 27,3-29,8	30,4(5,8) 29,2-31,5	0,038
(M)L1-L4 ТКИ	1,200 (0,144) 1,168-1,232	1,212 (0,136) 1,185-1,239	0,540
(M) L1-L4 Z-критерий ТКИ	-1,87(1,39) -2,17 - -1,56	-1,85 (1,45) -2,14 - -1,57	0,940
(M) L1-L4 МПК (g/cm ²)	0,983 (0,164) 0,947-1,020	1,040 (0,123) 1,015-1,064	0,009
(M) L1-L4 Z – кр., МПК	-1,74 (1,42) -2,06 до -1,43	-1,49 (1,12) -1,71 до -1,27	0,171
Шейка бедра МПК, г/см ²	0,859 (0,134) 0,829-0,889	0,916 (0,111) 0,894-0,938	0,002
Шейка бедра Z-критерий	-1,13 (1,03) -1,36 до -0,89	-0,86 (0,83) -1,03 до -0,69	0,061
Бедро МПК, г/см ²	0,907 (0,156) 0,872-0,942	0,974 (0,111) 0,952-0,996	0,001
Бедро Z-критерий	-0,85 (1,24) -1,14 до 0,57	-0,35 (0,94) -0,54 до -0,16	0,003
Св. кортизол в суточной моче, нмоль/сут	3120 (2130) 2649-3592	1,749 (1356) 1482-2016	<0,001
Кортизол слюны (23:00), нмоль/л	814 (319) 743-886	578 (305) 516-640	<0,001

Мужчины значительно чаще страдали переломами (22 из 33, 66,7%), чем женщины (58 из 149, 40,5%; $p = 0,004$), несмотря на то что женщины имели нарушения менструального цикла. Данные гендерные различия могут быть связаны с более высоким уровнем свободного кортизола в суточной моче у мужчин - 3849 нмоль / сут (3046-4652) по сравнению с женщинами - 2052 нмоль / сут (1788-2316; $p < 0,001$). Аналогичные данные получены и у пациентов с синдромом эктопической продукции АКТГ, которые имели статистически значимо более высокий уровень свободного кортизола в суточной моче - 3243 нмоль /сут (2421-4064) и частоту переломов - 77% по сравнению с пациентами с болезнью Иценко-Кушинга (БИК) -

2225 нмоль /сут (1919-2530) и частоту переломов - 39,7% ($p = 0,023$ и $p < 0,001$, соответственно). Площади под кривыми операционных характеристик для МПК (тел позвонков и бедра), ТКИ и кортизола в суточной моче в качестве диагностических предикторов низкотравматичных переломов представлена на Рисунке 2.

Рисунок 2. Сравнительный анализ предикторов низкотравматичных переломов среди пациентов с ЭГ



Как видно из рисунка, максимальная площадь под кривой операционных характеристик была максимальной для кортизола в суточной моче (АУК - 0.708 (95% ДИ 0.629-0.782)). Кроме того, совокупный эффект от нескольких переменных, предположительно связанных с риском переломов у пациентов с ЭГ (возраст, пол, среднее значение ТКИ позвоночника, МПК L1-L4, МПК шейки бедра, МПК бедра в целом и уровень свободного кортизола в суточной моче) были исследованы с помощью бинарной логистической регрессии. Анализ был проведен отдельно для высоко коррелированных переменных, таких как МПК в различных частях скелета, Z-критерия и ИМТ, чтобы избежать мультиколлинеарности. В конечной регрессионной модели основным показателем влияющим на переломы был уровень свободного кортизола в суточной моче ($p = 0,001$), с увеличением 1.041 (95% ДИ: 1.019-1.063), или 4,1%, рассчитанный на каждые 100 нмоль/л повышения уровня свободного кортизола в суточной моче. Пороговая величина уровня свободного кортизола в суточной моче - 1472 нмоль / 24 часа (что для удобства можно округлить до 1500 нмоль/24 ч) была определена на основании ROC – анализа с чувствительностью 75,6% (95% ДИ 65.1-83.8) и специфичностью 54,0% (95% ДИ 44.3-63.4). С поправкой на пол и МПК, шансы возникновения переломов у пациентов с уровнем

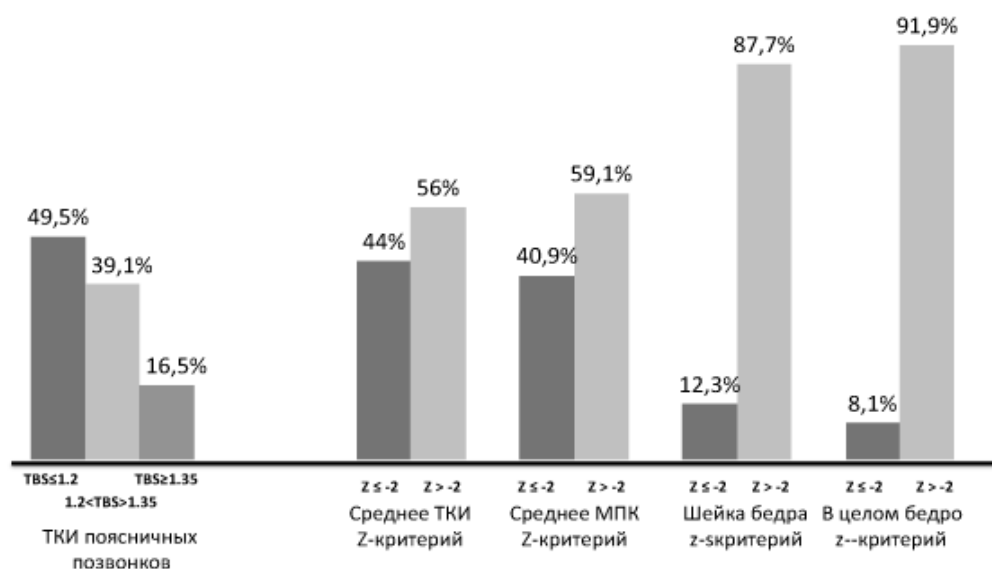
свободного кортизола в суточной моче более 1472 нмоль / 24 часа соответствовали 3,002 (95% ДИ 1.522-5.921) $p = 0,002$ и были выше по сравнению с пациентами с ЭГ с более низкими показателями свободного кортизола в суточной моче. Отдельный анализ больных с внепозвоночными переломами (n=11) не дал дополнительной информации. Несмотря на выраженную клиническую картину глюкокортикоидного остеопороза (ГКО), во многих случаях с множественными переломами тел позвонков и внепозвоночными переломами, средний уровень МПК по Z-критерию был выше -2,0 во всех трех отделах скелета доступных для измерения, но не «ниже ожидаемого диапазона для возраста». Скорректированный по возрасту Z-критерий рассчитанный для ТКИ был ниже по сравнению с МПК по Z-критерию, но также как и МПК не был предиктором переломов. Данные МПК и ТКИ для обследуемой когорты пациентов представлены в таблице 4.

Таблица 4. Показатели МПК и ТКИ у пациентов с ЭГ (n=182)

Параметр	М (СО) 95%ДИ
L1-L4 ТКИ	1,207 (0,140) 1,187-1,228
L1-L4 ТКИ, Z-критерий	-1,86 (1,43) -2,07 до -1,65
L1-L4 МПК, г/см ²	1,015 (0,145) 0,994-1,036
L1-L4 Z-критерий	-1,60 (1,26) -1,79 до -1,42
Шейка бедра МПК	0,890 (0,124) 0,872-0,909
Шейка бедра Z-критерий	-0,98 (0,94) -1,12 до -0,84
Бедро МПК	0,943 (0,137) 0,924-0,964
Бедро Z-критерий	-0,58 (1,12) -0,75 до -0,41

Тем не менее, в данной подгруппе молодых пациентов абсолютное значение ТКИ продемонстрировало, в основном сниженный (49,5%) или частично сниженный (34%) диапазон косвенного показателя микроархитектоники с учетом классификации, установленной ранее для женщин в постменопаузе. При этом, процент пациентов с МПК «ниже ожидаемого диапазона для возраста» был ниже, особенно в шейке бедренной кости и в бедре в целом и был даже меньше, если использовать T-критерий. Данные представлены на рисунке 3.

Рисунок 3. Распределение ТКИ и МПК в исследуемой группе пациентов



Пациенты с низкотравматичными переломами хуже удерживали равновесие в тесте «тандем» по сравнению с больными без переломов ($p=0.02$), но не отличались в тесте «подъема со стула» $p=0.28$ и тесте «встать и идти» $p=0.41$

Анализ качества жизни проводился с помощью специфичного валидизированного опросника EQ5D, где пациенты с переломами отметили более выраженный болевой синдром, худшее состояние здоровья в целом, а также имели больше сложностей в повседневной деятельности. Результаты опросника представлены в таблице 5.

Таблица 5. Качество жизни пациентов с эндогенным гиперкортицизмом согласно опроснику EQ5D с переломами и без переломов

	Пациенты с переломами М (СО)	Пациенты без переломов М (СО)	Р
N	61	78	
Подвижность	1,28 (0,49)	1,35 (0,86)	0,65
Уход за собой	1,34 (0,52)	1,20 (0,41)	0,17
Привычная повседневная деятельность	1,48 (0,57)	1,25 (0,48)	0,02
Боль/дискомфорт	1,42 (0,53)	1,23 (0,42)	0,03
Тревога/депрессия	1,43 (0,57)	1,38 (0,52)	0,67
Общий показатель визуально-аналоговой шкалы здоровья	46,7 (17,8)	55,4 (19,9)	0,01

Также в нашем исследовании мы использовали опросник ECOS-16, разработанный специально для пациентов с переломами. Пациенты с переломами имели худший результат по всем показателям опросника за исключением психологического состояния пациентов, которое не отличалось. Результаты опросника представлены в таблице 6.

Таблица 6. Результаты анализа качества жизни пациентов с ЭГ, испытавших и не испытавших низкотравматичный перелом с использованием опросника ECOS-16.

	Пациенты с переломами М (СО)	Пациенты без переломов М (СО)	Р
Н	61	78	
Боль	3,15 (0,99)	2,50 (0,99)	<0,001
Физические возможности	2,59 (0,95)	1,95 (0,77)	<0,001
Страх болезни	2,75 (0,98)	2,19 (0,85)	<0,001
Психологическое состояние	2,83 (1,02)	2,61 (0,87)	0,196
Общий физический компонент	2,87 (0,89)	2,20 (0,81)	<0,001
Общий психологический компонент	2,79 (0,84)	2,40 (0,72)	0,005
Общее значение опросника ECOS16	2,83 (0,79)	2,30 (0,70)	<0,001

Ухудшение функциональных возможностей и общий физический компонент зависели от уровня ИРФ-1 $R = -0,45$ и $R = -0,42$ ($p < 0,05$) и уровня кортизола в вечернее время $R = 0,42$ и $R = 0,39$ ($p < 0,05$) соответственно.

Раздел 2. Состояние маркеров остеокластогенеза, а также внеклеточных антагонистов *wnt* – сигнала среди пациентов в активной стадии эндогенного гиперкортицизма, по сравнению с группой контроля.

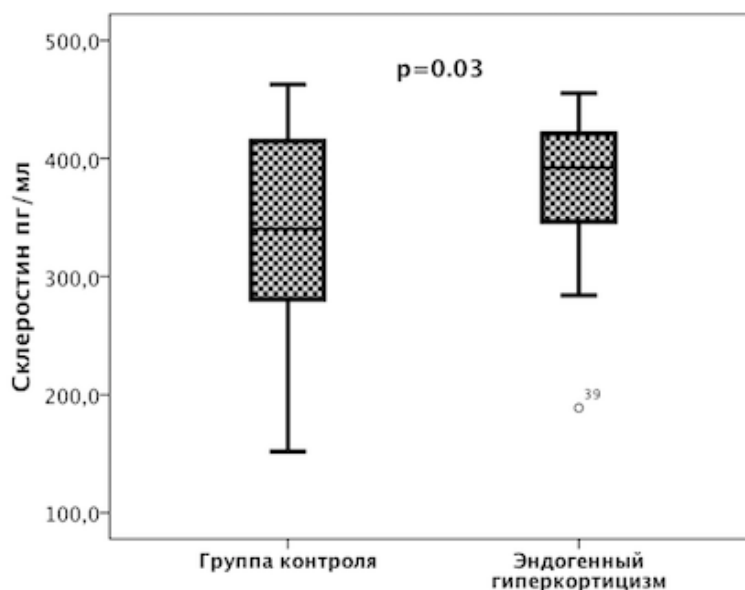
В исследование были включены 40 пациентов с клинически явным и биохимически подтвержденным ЭГ (36 пациентов с БИК, 1 случай синдрома Кушинга, 1 пациент с АКТГ-эктопией с локализацией в аппендиксе и в 2-х случаях источник ЭГ установлен не был, в связи с чем была выполнена двухсторонняя адреналэктомия по тяжести состояния). В соответствии с полом, возрастом, ИМТ была сформирована контрольная группа, состоящая из здоровых людей. Общие характеристики пациентов и здорового контроля представлена в таблице 7.

Таблица 7. Общая характеристика пациентов с ЭГ и группы контроля, включенных в исследование концентрации ключевых белков, влияющих на остеобластогенез и остеокластогенез.

	Эндогенный гиперкортицизм Me (Q₂₅-Q₇₅) Мин-Макс	Здоровый контроль Me (Q₂₅-Q₇₅) Мин-Макс	P
N	40	40	
Пол ж(%) : м(%)	32 (80%): 8 (20%)	31 (77%):9 (23%)	0.96
Возраст (лет)	30 (26-40) 20-56	28 (24-38) 21-57	0.37
Индекс массы тела (кг/м ²)	29.3 (25.5-34.1) 17.6-45.0	27.7 (23.8-32.4) 18.7-42.1	0.24
ИРФ1 (нг/мл)	167.7 (120.8-225.3) 25.8-426.5	212.1 (177.8-245.3) 121.3-630.1	0.003
25(ОН)D (нг/мл)	13.0 (8.1 -20.2) 4.0 – 63.4	19.1 (14.0 – 27.0) 4.2 – 77.0	0.003
Остеокальцин (нг/мл)	7.1 (3.7-8.4) 2.1-30.8	17.6 (13.1-23.4) 5.9-36.5	<0.001
С-концевой телопептид коллагена I типа (нг/мл)	0.41 (0.29-0.63) 0.01-1.72	0.36 (0.25-0.53) 0.1-0.97	0.58

У всех пациентов с ЭГ было выявлено достоверное повышение уровня свободного кортизола в суточной моче – 2575 (1184-4228) нмоль/24 ч, который коррелировал с уровнем ОК ($\rho_0 = -0.464$ $p = 0.003$), при этом уровень свободного кортизола в суточной моче не коррелировал с СТх ($\rho_0 = 0.245$ ($p = 0.132$)). При анализе уровней антагонистов Wnt-сигнала статистически значимые различия были найдены только для уровня склеростина ($p = 0,03$) (Рисунок 4)

Рисунок 4. Уровень склеростина у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом по сравнению со здоровым контролем.



При этом у пациентов с ЭГ шансы попадать в верхние значения референтного интервала, то есть не снижать уровень белка были выше по сравнению с контролем (ОШ – 4,19 95% ДИ 1,44-12,2), $p=0,006$. Сывороточные концентрации других внеклеточных антагонистов канонического, экспрессия которых повышалась на моделях глюкокортикоидного остеопороза у животных (Wang F-S, 2005; Wang F-S, 2008), не отличались от группы контроля по их содержанию в сыворотки крови взрослого человека (Рисунок 5, 6)

Рисунок 5. Сравнительный анализ сФРЗ1 у пациентов в активной стадии ЭГ по сравнению с группой контроля

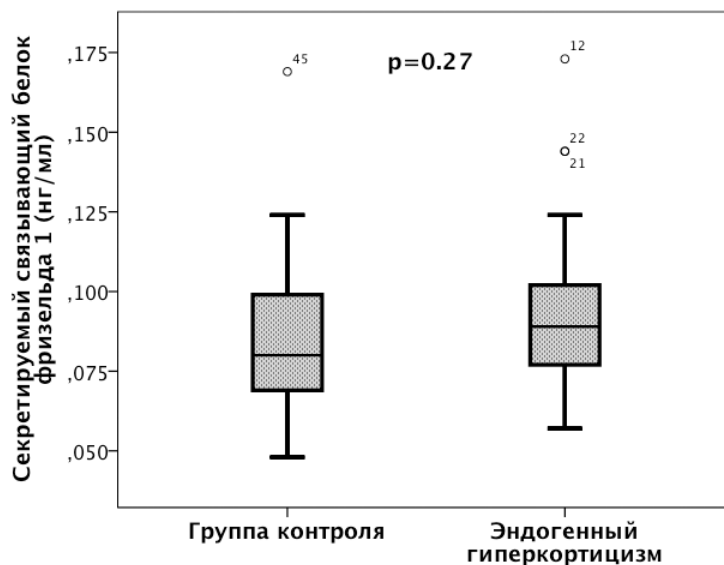
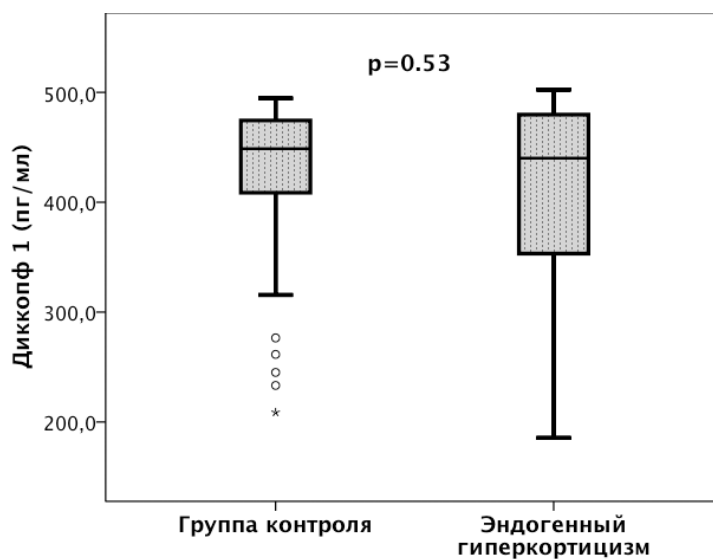


Рисунок 6. Сравнительный анализ Дкк1 у пациентов в активной стадии ЭГ по сравнению с группой контроля

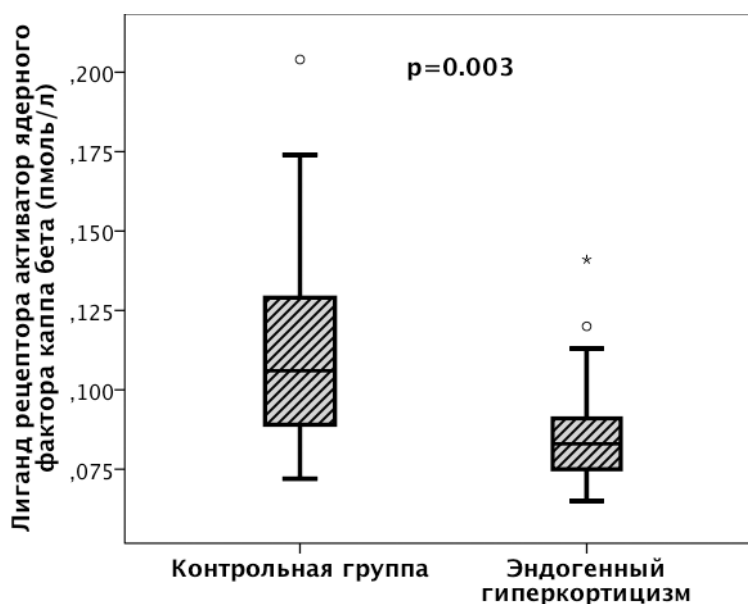


Не получено статистически значимой корреляционной зависимости между антагонистами Wnt сигнала и маркерами костного обмена (ОК и СТх), как среди пациентов с ЭГ, так и у здорового

контроля. Была выявлена корреляционная зависимость между сФРЗ1 и СТх ($\rho_0 = -0,356$ $p=0,026$) у пациентов с ЭГ. Уровень склеростина не коррелировал с уровнем свободного кортизола в суточной моче, возможно, из-за узкого распределения белка преимущественно по верхней границе референтного интервала здоровых лиц. Среди здоровых добровольцев была выявлена корреляционная зависимость между уровнем RANKL и склеростином ($\rho_0=-0.37$ ($p=0.018$)), что указывает на взаимосвязь остеобластогенеза и остеокластогенеза. Достоверная корреляционная зависимость обнаружена между уровнем сФРЗ1 и Дкк1 ($\rho_0 = -0.335$ $p=0.034$) среди пациентов с ЭГ, по сравнению со здоровым контролем.

С целью оценки изменений со стороны молекул вовлеченных в остеокластогенеза проведено исследование сывороточных концентраций RANKL и остеопротегерина. Было выявлено подавление уровня RANKL у пациентов с ЭГ, по сравнению со здоровым контролем (0.083 (0.075-0.093) пмоль/л vs 0.106 (0.089-0.131) пмоль/л ($p<0.001$) (рисунок 7).

Рисунок 7. Уровень RANKL у пациентов с ЭГ по сравнению со здоровым контролем



Среди пациентов с ЭГ и здоровым контролем уровень остеопротегерина не отличался (6.65 (4.92-7.66) пмоль/л vs 5.77 (5.00-6.40) пмоль/л $p=0.14$), а уровень RANKL отрицательно коррелировал с уровнем свободного кортизола в моче $\rho_0 = -0.452$ ($p=0.003$). В настоящем исследовании также оценились урони антагонистов Wnt сигнала и RANKL/ОПГ у пациентов с и без переломов. Среди включенных 40 пациентов у 19 больных (47%) были выявлены низкотравматичные переломы (14 пациентов имели множественные компрессионные переломы тел позвонков, 3 пациента имели перелом одного позвонка, в 1 случае был перелом

бедра и в 3 случаях зафиксированы переломы ребер). Общая характеристика пациентов с переломами и без представлена в таблице 8.

Таблица 8. Общая характеристика пациентов с ЭГ, в зависимости от наличия или отсутствия низкотравматичных переломов.

	Эндогенный гиперкортицизм		P
	С низкотравматичными переломами Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	Без низкотравматичных переломов Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	
N	19	21	
Пол ж(%) : м(%)	11 (57.9%): 8	21(100%):0	0.021
Возраст (лет)	34 (23-39)	29 (23-39)	0.11
ИМТ (кг/м ²)	26.0 (21.9-29.7)	33.2 (28.7-36.5)	0.001
Св. кортизол в моче (нмоль/л)	4012 (2260-6180)	1370 (935-2592)	0.001
ИРФ 1 (нг/мл)	146.5 (91.4-182.2)	204.0 (138.5-243.7)	0.06
Остеокальцин (нг/мл)	4.3 (2.7-7.5)	8.0 (4.9-9.9)	0.02
СТх (нг/мл)	0.43 (0.35-0.70)	0.33 (0.24-0.47)	0.46
РАНКЛ (пмоль/л)	0.08 (0.07-0.09)	0.09 (0.08-0.10)	0.02
Остеопротегерин (пмоль/л)	7.24 (5.95-8.11)	5.20 (4.37-7.25)	0.04
Диккопф1 (пг/мл)	442.8 (321.6-487.5)	408.7 (376.9-459.7)	0.67
Секретируемый белок фризельда 1 (нг/мл)	0.089 (0.080-0.108)	0.092 (0.077-0.114)	0.57
Склеростин (пг/мл)	761.8 (666.8-821.4)	790.4 (708.8-858.6)	0.28
L1-L4 Z-критерий	-2.2 (-2.9- -1.0)	-2.1 (-2.6 - -0.95)	0.63
Neck Z-критерий	-1.7 (-2.3 - -0.8)	-1.0 (-1.4- -0.6)	0.19

Как видно из таблицы, пациенты не отличались по возрасту, уровню маркеров костного разрушения, витамина D, но есть статистические значимы различия по уровню свободного кортизола в суточной моче и ОК, однако не выявлено различий между уровнем антагонистов Wnt сигнала среди пациентов с переломами и без. При этом уровень РАНКЛ среди пациентов с переломами был значительно ниже, а уровень ОПГ выше. Данные касающиеся антагонистов Wnt сигнала и РАНКЛ/ОПГ весьма ограничены. Показатели могут также зависеть от тяжести заболевания, степени подавления иммунитета.

Раздел 3. Оценка динамики и степени восстановления костно-мышечной системы через 12 месяцев после наступления ремиссии заболевания.

В данный этап исследования были включены 21 пациент в активной стадии эндогенного гиперкортицизма различного генеза и эта же группа пациентов после достижения ремиссии заболевания (4 мужчины и 17 женщин). Медиана возраста на момент включения в исследование составила – 41 год (33-49), минимальный – 33 года, максимальный - 49 лет. Болезнь Иценко – Кушинга была диагностирована у 18 пациентов (85%), синдром эктопической продукции АКТГ – 2 пациента (10%) и доброкачественная кортикостерома – 1 пациент (5%). У 10 (48%) больных диагностированы переломы различной локализации и у 11(52%) пациентов переломы отсутствовали. У 7 пациентов были выявлены переломы тел позвонков, 1 – плюсневые кости, 2 – переломы ребер. Общая характеристика пациентов на момент включения в исследование и через год их динамической оценки представлена в таблице 9.

Таблица 9. Общая характеристика включенных пациентов исходно и через год после достижения ремиссии.

Параметр	ЭГ, активная фаза Me Min-Max (Q25-Q75)	ЭГ, ремиссия 12 мес Me Min-Max (Q25-Q75)	P
ИМТ, кг/см ²	30,4 21-41,2 (25-35,4)	27,2 19,03-37,18 (23,14-30,42)	0,009
ИФР – 1 (нг/мл)	185 73,7-283,1 (137,7-220,3)	149,9 24,4-359 (51,1-217,8)	0,86
Остеокальцин (нг/мл)	8,2 3,9-17,3 (6,9-12)	22,7 0,53-78,4 (12,1-36,5)	0,01
С-концевой телопептид коллагена типа I	0,35 0,14-0,73 (0,22-0,63)	0,7 0,12-20,2 (0,28-1,05)	0,01
25(OH)D (нг/мл)	15,8 5,6-31,1 (9,9-22,8)	19,5 8,1-39,3 (16,4-24,3)	0,02
Свободный кортизол в суточной моче	1449 224,1-926,4	66,4 12-346,4	0,01

Таким образом, все пациенты в активной стадии ЭГ имели повышенный уровень кортизола в суточной моче, низкий уровень ОК. Статистически значимой корреляционной зависимости между уровнем остеокальцина и СТх у пациентов в активной стадии ЭГ не получено ($r=-0,205$; $p=0,481$), что может свидетельствовать о разобщении костного обмена. Выявлена

корреляционная зависимость между уровнем свободного кортизола в суточной моче и уровнем ОК крови у пациентов в активной стадии ЭГ ($r=-0,55$ $p=0,05$). Также обнаружена достоверная корреляционная зависимость между уровнем СТх и уровнем свободного кортизола в суточной моче ($\rho=0,641$ $p=0,02$). В послеоперационном периоде у 17 пациентов развились признаки вторичной надпочечниковой недостаточности, у 2-х пациентов были признаки вторичной надпочечниковой недостаточности в сочетании с симптомами несахарного диабета, и у 2-х пациентов было достигнуто состояние эуортицизма. Вторичная надпочечниковая недостаточность была подтверждена как клинически, так и на основании исследования кортизола крови, диагноз несахарного диабета также был подтвержден лабораторно и клинически. Все пациенты с наличием вышеуказанных осложнений находились на заместительной терапии препаратами глюкокортикоидного ряда в различной дозировке (гидрокортизона ацетат, или кортеф, или преднизолон). Суммарная доза преднизолона обычно 5 мг, кортефа (или кортизона ацетата) 20-50 мг. Доза препарата распределяется обычно в следующем порядке: 2/3 в первую половину дня и 1/3 дозы вечером. Пациенты с несахарным диабетом дополнительно получали терапию аналогом вазопрессина (Минирин). На фоне достижения ремиссии наблюдалось повышение МПК во всех отделах, данные представлены в таблице 10.

Таблица 10. Характеристика МПК у пациентов в активной стадии ЭГ и после достижения ремиссии заболевания

Показатель	ЭГ, активная стадия Me (Q25-Q75) Min-Max	ЭГ, ремиссия 12 месяцев Me (Q25-Q75) Min – Max	P
L1-L4 г/см ²	1,002 (0,926 – 1,09) 0,619-1,244	0,893 (0,637-0,929) 0,637-0,929	0,001
L1-L4 Z-критерий	-1,8 (-2,6 - -0,4) -4,5 - -0,1	-1,2 (-2,2- -0,5) -4,9 -0,3	0,05
Neck г/см ²	0,893 (0,805-0,929) 0,637-1,054	0,887 (0,817-0,958) 0,600-1073	0,06
Neck Z-критерий	-0,9 (-1,5 - -0,7) -2,6 – 0,2	-0,7 (-1,6 - -0,3) -2,3 – 0,8	0,2
Total hip г/см ²	0,965 (0,850-1,072) 0,604 – 1,191	502 (0,873-1059) 0,624-1148	0,4
Total hip Z-кр.	-0,3 (-2,0,8) -2,7-1,3	-0,3 (-0,9-0,3) -2,4 -1,2	0,05
Radius 33% г/см ²	0,762 (0,720-0,796) 0,639-0,947	0,706 (0,674-0,737) 0,507 – 0,948	0,1
Radius 33% Z-кр.	0,7 (-0,6 – 0,7) -0,3-1,7	-0,4 (-0,8-0,8) -2,9-3,1	0,1

Статистически значимое улучшение МПК было выявлено в позвоночнике по Z-критерию -1,8 vs -1,2, p-0,05, а также по общему показателю в бедренной кости.

В 42% (9) пациенты активно предъявляли жалобы на мышечную слабость и боли в костях. После достижения ремиссия заболевания 100% (21 человек) пациентов отметили уменьшение мышечной слабости, при этом у 38% пациентов сохранялись боли в костях. Всем пациентам данной группы проводились тесты для определения функциональных возможностей (мышечной силы, тесты на равновесие). Таким образом, статистически значимых изменений функциональных возможностей на фоне ремиссии заболевания через год после лечения выявить не удалось. Однако качество жизни в целом повысилось (Таблица 11).

Таблица 11. Качество жизни пациентов оцененные с помощью опросника EQ 5D

N=21	ЭГ, активная стадия М (СО)	ЭГ, ремиссия 12 мес яцев М(СО)	Р
Подвижность	1,37 (0,6)	1,06 (0,25)	0,06
Уход за собой	1,31 (0,6)	1,06 (0,25)	0,1
Привычная деятельность	1,56 (0,72)	1,18 (0,40)	0,09
Боль/дискомфорт	1,35 (0,49)	1,12 (0,34)	0,04
Тревога/депрессия	1,43 (0,62)	1,18 (0,40)	0,1
Общий показатель визуально – аналоговой шкалы здоровья	49 (18,9)	68 (10,9)	0,004

После достижения ремиссии заболевания выявлено улучшение показателей по доменам «боли и дискомфорта», улучшился показатель собственной оценки здоровья, отмеченный пациентами по визуально – аналоговой шкале 49 vs 68 (p-0,004). Для более детальной оценки качества жизни пациентов с ЭГ в активной стадии и после достижения ремиссии заболевания больным было предложено заполнить анкету ECOS 16 (Таблица 12).

Таблица 12. Оценка качества жизни пациентов с ЭГ в активной стадии и после достижения ремиссии заболевания по данным опросника ECOS 16

N=21	ЭГ, активная стадия	ЭГ, ремиссия 12 месяцев	Р
Боль в спине за последнюю неделю	3,25 (1,48)	3,18 (1,6)	0,3
Сила боли в спине	2,62 (0,95)	2,25 (0,7)	0,06
Больно долго стоять	3 (0,81)	2,62 (0,95)	0,05

Боль в спине при наклоне	3 (1,26)	2,31 (1,07)	0,03
Нарушение сна из-за боли в спине	1,75 (1,23)	1,87 (1,45)	0,6
Работа по дому	3,12 (1,02)	2,62 (1,08)	0,09
Подняться на 1-ый этаж	2 (1,03)	1,37 (0,5)	0,1
Самостоятельно одеться	2,37 (1,36)	1,37 (0,61)	0,05
Тяжело наклоняться	2,62 (1,36)	2,25 (1,06)	0,3
Возможность ходить	2,37 (1,14)	2 (1,03)	0,09
Поход к друзьям или родственникам	2,81 (1,37)	2 (1,03)	0,02
«Упавший» духом	3,06 (1,06)	2,37 (0,95)	0,03
Оптимизм	2,25 (1,06)	1,87 (0,95)	0,07
Разочарование	2,43 (1,15)	2,06 (1,28)	0,05
Страх падения	3,37 (1,5)	3,06 (1,61)	0,4
Страх сломать кость	3,75 (1,39)	3,5 (1,36)	0,6
Общее значение	2,73 (1,21)	2,29 (1,07)	0,001

При оценке доменов опросника ECOS 16 выявлены статистически значимое уменьшение болевого синдрома, пациентам стало легче обслуживать себя самостоятельно. Таким образом, пациенты в активной стадии эндогенного гиперкортицизма страдают, как физически, так и эмоционально. После достижения ремиссии наблюдается положительная динамика по большинству доменов. Кроме того, статистически значимо улучшаются показатели болевого синдрома согласно визуально-аналоговой шкале ($p=0.02$).

Таким образом, для пациентов с ЭГ характерна высокая распространенность низкотравматичных переломов, преимущественно тел позвонков; большинство пациентов имеют деградированный или частично деградированный ТКИ, что косвенно может свидетельствовать о нарушениях микроархитектоники при ГКО. Вместе с тем, единственным предиктором низкотравматичных переломов тел позвонков является высокое содержание кортизола в суточной моче, с увеличением отношения шансов на каждые 100 нмоль/24 часа свободного кортизола в суточной моче. Для пациентов с ЭГ также характерно снижение содержания склеростина, что может быть расценено как один из механизмов подавления костеобразования. Наконец, при отсутствии других факторов риска, возможно, консервативное наблюдение молодых лиц с ЭГ, достигшим ремиссии заболевания.

Выводы

1. Пациенты с эндогенным гиперкортицизмом имеют высокий риск множественных низкотравматичных переломов (44,5%), преимущественно тел позвонков. Основным предиктором низкотравматичных переломов является уровень свободного кортизола в суточной моче с повышением отношения шансов на 4,1% на каждое увеличение на 100 нмоль/л кортизола в суточной моче
2. Снижение трабекулярного костного индекса соответствует нарушенной микроархитектонике у большинства пациентов с эндогенным гиперкортицизмом, что отражает нарушение качества костной ткани, но не является диагностическим предиктором низкотравматичных переломов.
3. При ЭГ наблюдается повышение уровня склеростина в сыворотке крови в сочетании со сниженным уровнем остеокальцина и снижением сывороточного содержания рецептора активатора ядерного фактора каппа-бета. Уровни других экстрацеллюлярных белков (диккопф 1, секреторный связывающий белок фризельда 1), а также уровень остеопротегерина не отличались от группы контроля.
4. Низкотравматичные переломы ухудшают общие функциональные возможности, восприятие болезни при оценке качества жизни пациентов с эндогенным гиперкортицизмом по сравнению с больными без переломов.
5. Через 12 месяцев после достижения ремиссии заболевания наблюдается положительная динамика со стороны опорно – двигательного аппарата без назначения дополнительной терапии: отсутствуют новые переломы, повышается маркер костеобразования, улучшается МПК в поясничном отделе позвоночника и в бедре в целом, а также улучшается качество жизни по показателям болевого синдрома, депрессии и здоровья в целом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Все пациенты в активной стадии эндогенного гиперкортицизма нуждаются в рентгенографии позвоночника в боковой и прямой проекциях, особенно пациенты с уровнем свободного кортизола в суточной моче более 1500 нмоль/сут
2. При отсутствии возможности достижения ремиссии заболевания пациентам с уровнем свободного кортизола в суточной моче выше 1500 нмоль/сут может быть

рекомендована антиостеопоротическая терапия для предупреждения переломов в связи с их высоким риском

3. Ввиду возможности самостоятельного восстановления опорно-двигательного аппарата, после достижения ремиссии эндогенного гиперкортицизма, пациентам показано консервативное динамическое наблюдение при отсутствии дополнительных факторов риска остеопороза и переломов

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК

1. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В., Солодовников А.Г., Ильин А.В., Дзеранова Л.К., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. «Сывороточные концентрации белков регуляторов остеобластогенеза и остеокластогенеза у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом» Ж. Остеопороз и остеопатии, 2012 №2, стр. 3-8.
2. Драгунова Н.В., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я.: «Состояние костно-мышечной системы при эндогенном гиперкортицизме». Ж. Остеопороз и остеопатии, 2012 №3, стр. 18-24.
3. Белая Ж.Е., Драгунова Н.В., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Дедов И.И. «Низкотравматичные переломы у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. Предикторы и факторы риска, влияние на качество жизни». Ж. Остеопороз и остеопатии, 2013 №1, стр. 7-13.
4. Драгунова Н.В., Белая Ж.Е., Колесникова Г.С., Рожинская Л.Я. «Течение беременности и роды у пациентки с ремиссией болезни Иценко-Кушинга на фоне применения ибандроновой кислоты (Бонвива) по поводу тяжелого стероидного остеопороза. Клинический случай и обзор литературы» Ж. Проблемы эндокринологии, 2013 том 59, № 5, стр. 32-35.
5. Драгунова Н.В., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Сазонова Н.И., Чернова Т.О., Ильин А.В.: «Динамика минеральной плотности кости, маркеров костного обмена и качества жизни пациентов с эндогенным гиперкортицизмом после достижения ремиссии заболевания». Ж. Остеопороз и остеопатии, 2014 №1, стр. 18-24.
6. Драгунова Н.В., Белая Ж.Е., Сазонова Н.И., Солодовников А.Г., Цориев Т.Т., Рожинская Л.Я., Хэнс Д., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. «Исследование трабекулярного индекса кости как один из новых способов неинвазивной оценки микроархитектоники костной ткани у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом». Ж. Проблемы эндокринологии. 2015 №4, стр. 9-17

Международные публикации

7. Belaya Z.E., Dragunova N.V., Rozhinskaya L.Y, Melnichenko G.A.: Fractures and bone remodeling in patients with endogenous hypercortisolism. A link to the pathogenesis of Glucocorticoid-induced osteoporosis. Chapter in a book titled: "Osteoporosis: Risk fractures, Symptoms and Management". Endocrinology Research and Clinical Developments Editors: Alejandro Romero Pena and Virgilio Ortega Perez Published by Nova Science Publishers, Inc New York, USA, 2012, pp. 127-142 ISBN: 978-1-62081-210-5
8. Электронная книга: Belaya Z.E, Rozhinskaya L.Y., Solodovnikov A.G., Dragunova N.V., Melnichenko G.A.: Glucocorticoid-induced osteoporosis: fractures and bone remodeling in patients with endogenous Cushing's syndrome. Series: Endocrinology Research and Clinical Developments. Online Book, Published by Nova Science Publishers, Inc New-York, 2013, 55, pp. ISBN: 978-1-62948-341-2
9. Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Melnichenko G.A., Solodovnikov N.V., Iljin A.V., Dzeranova L.K., Dedov I.I. Serum extracellular secreted antagonist of the canonical Wnt/ β -catenin signaling pathway in patients with Cushing's syndrome. Osteoporosis Int. 2013 Aug; 24 (8): 2191-9. DOI: 10.1007/s00198-013-2268-y. Epub 2013 Jan 29.
10. Belaya Z.E., Hans D., Rozhinskaya L.Y., Dragunova N.V., Sazonova N.I., Solodovnikov A.G., Tsoriev T.T., Dzeranova L.K., Melnichenko G.A., Dedov I.I. The risk factors for fractures and trabecular bone score value in

Тезисы опубликованные в сборниках конференций

11. Белая Ж.Е., Сосунова Н.В., Рожинская Л.Я.: «Состояние костной ткани у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом»// Ж. Остеопороз и остеопатии, IV Российский конгресс по остеопорозу 26-29 сентября, 2010.
12. Драгунова Н.В., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Ильин А.В., Мельниченко Г.А. Сигнальный путь остеокластогенеза у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. VI Всероссийский конгресс эндокринологов (сборник тезисов) стр. 439 27-31 мая 2012 года Москва
13. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Солодовников А.Г., Драгунова Н.В., Дзеранова Л.К., Мельниченко Г.А., Дедов И.И.: Эндогенный гиперкортицизм как модель глюкокортикоидного остеопороза. // Приложение к научно – практическому журналу Остеопороз и остеопатии, 2013 стр. 106-107.
14. Драгунова Н.В., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я.. Динамика восстановления минеральной плотности костной ткани, маркеров костного ремоделирования и качества жизни пациентов через 12 месяцев после достижения ремиссии. II Всероссийский конгресс Инновационные технологии в эндокринологии 2014 сборник тезисов, 25-28 мая, стр. 350
15. Драгунова Н.В., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Качество жизни и функциональные возможности пациентов с низкотравматичными переломами в активной стадии эндогенного гиперкортицизма II Всероссийский конгресс Инновационные технологии в эндокринологии 2014 сборник тезисов, 25-28 мая, стр. 351.
16. Belaya Z.E., Sosunova N.V., Rozhinskaya L.Y., Melnichenko G.A., Iljin A.V., Arapova S.D., Marova E.I.: Fractures and bone remodeling in patients with endogenous hypercorticism.// European Neuroendocrine Association 14th congress, 22-25 September, 2010 (abstract book), p.117
17. Belaya Z.E., Dragunova N.V., Iljin A.V., Rozhinskaya L.Y., Melnichenko G.A.: Bone metabolism marker as a diagnostic test for endogenous hypercorticism.// J. Osteoporosis and osteoarthritis 21-24 Marc 2012, Bordeaux, France
18. Belaya Z.E., Dragunova N.V., Iljin A.V., Rozhinskaya L.Y., Melnichenko G.A: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa – B Ligand (RANKL) and Osteoprotegerin (OPG) levels in patients with Cushing's syndrome MON-451 (p.172) The Endocrine Society's 94th Annual Meeting and Expo June 23-26, 2012 Houston Texas
19. Belaya Z., Rozhinskaya L., Dragunova N., Iljin A., Melnichenko G.: Serum sclerostin level in patients with endogenous Cushing's syndrome. SU0425, J. Bone and Mineral Research, 2012, 27 suppl 1. S339 ASMBR 2012 Annual Meeting. Minneapolis, Minnesota, USA October 12-15, 2012.
20. Belaya Z., Rozhinskaya L., Dragunova N., Iljin A., Dzeranova L., Melnichenko G., Dedov I.: Serum sclerostin level in patients with endogenous Cushing's syndrome// Osteoporosis International, 2013, Vol. 24, suppl 1., S113-114 Invited poster presentation from the ASMBR; presented during European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO13-IOF) 17-20 April 2013 Rome, Italy.
21. Belaya Z., Dragunova N., Roahinskaya L., Dzeranova L., Melnichenko G.: Fracture predictors in patients with endogenous cortisol excess. Bone Abstract, 2013 1 PP490| DOI: 10.1530/boneabs. 1. PP490, ECTS 2013 Lisbon, Portugal, 18-21 May 2013.
22. Dragunova N.V., Belaya Z.E., Solodovnikov A.G., Rozhinskaya L.Y., Melnichenko G.A.: Fractures in patients with endogenous Cushing's syndrome and their influence on quality of life and functional performance.// Osteoporosis International 2014, Vol. 25 Suppl 2, pp. 260-261 WCO-IOF-ESCEO 2014 2-5 April Seville P477
23. Dragunova N.V., Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Melnichenko G.A: Bone Mineral Density, markers of bone remodeling and quality of life in patients with Cushing's syndrome after 12 months of remission. Endocrine Abstract, 2014, Vol 35, DOI: 10/1530/endoabs.35.P24 (3-9 May. Wroclow, Poland), pp 69-70
24. Belaya Z.E., Dragunova N.V., Tsoriev T.T., Sasonova N.I., Solodovnikov A.G., Rozhinskaya L.Y., Hans D.: Trabecular bone score in patients with Cushing's syndrome: risk for fractures in endogenous hypercortisolism. Osteoporosis International, 2015, Vol 26, suppl. 1, p.242 WCO-IOF-ESCEO (World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) 25-29 Varch 2015, Milan Italy (P476).

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ – адренокортикотропный гормон
БИК – болезнь Иценко – Кушинга
БФ - бисфосфонаты
Виф 1 – wnt – ингибирующий фактор 1
ГК – глюкокортикоиды
ГКО – глюкокортикоидный остеопороз
ДИ – доверительный интервал
Дкк 1 – диккопф - 1
ЖКТ – желудочно – кишечный тракт
ИМТ – индекс массы тела
ИФР1 – инсулиноподобный фактор роста 1
КРГ – кортикотропин – рилизинг – гормон
МДП – малая дексаметазоновая проба
МПК – минеральная плотность кости
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
ОК – остеокальцин
ОП - остеопороз
ОПГ – остеопротегерин
ОШ – отношение шансов
ПТГ – паратиреоидный гормон
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СИК – синдром Кушинга
СО – стандартное отклонение
СТГ – соматотропный гормон
СФРз – белок, связывающий фризельд -1
ТКИ – трабекулярный костный индекс
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭГ – эндогенный гиперкортицизм
ЭМГ - электромиография
СТх – С-концевой телопептид коллагена типа I
CushingQoL – специфический опросник качества жизни у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом
GILZ – лейцин циппер ген
GSK3 – киназа гликоген синтетаза 3
In vivo – внутри клетки
In vitro – «в пробирке»
LRP 5, 6 – рецепторы липопротеидов низкой плотности 5,6
SF-36 – короткая форма опросника качества жизни
RANKL – лиганд рецептора активатор ядерного фактора каппа бета
RANK – рецептор ядерного фактора каппа бета