

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ЭНДОКРИНОЛОГИИ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

ЦОРИЕВ ТИМУР ТАМЕРЛАНОВИЧ

**ЭНДОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ КОСТНОЙ И МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ И  
ТРАБЕКУЛЯРНЫЙ ИНДЕКС КОСТИ КАК МАРКЕР  
МИКРОАРХИТЕКТониКИ ПРИ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО-КУШИНГА И  
АКРОМЕГАЛИИ**

14.01.02 – ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель  
Д.м.н. Белая Ж.Е.

Москва, 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение.....</b>	<b>4</b>
<b>Глава 1. Обзор литературы.....</b>	<b>9</b>
1.1. Костная ткань как эндокринный орган.....	10
1.2. Изменения метаболизма костной ткани при эндогенном гиперкортицизме и акромегалии.....	13
1.3. Изменения метаболизма мышечной ткани при эндогенном гиперкортицизме и акромегалии.....	14
1.4. Трабекулярный костный индекс – новый маркер состояния микроархитектоники трабекулярной костной ткани.....	26
1.4.1. ТКИ при эндогенном гиперкортицизме.....	47
1.4.2. ТКИ при акромегалии.....	49
1.5. Мониторирование и лечение вторичного остеопороза при акромегалии....	53
<b>Глава 2. Материалы и методы.....</b>	<b>57</b>
2.1. Пациенты, включенные в исследование.....	57
2.2. Дизайн исследования.....	58
2.3. Методика забора биологического материала и проведения фармакологических проб.....	63
2.4. Лабораторные методы исследования.....	64
2.5. Инструментальные методы исследования.....	65
2.6. Статистическая обработка данных.....	67
Этическая экспертиза.....	70
<b>Глава 3. Результаты собственных исследований.....</b>	<b>71</b>
3.1. Содержание костноспецифических факторов в крови при болезни Иценко-Кушинга и акромегалии.....	71
3.1.1. Обсуждение полученных результатов.....	83
3.2. Содержание миокинов в крови при болезни Иценко-Кушинга и акромегалии.....	87

3.2.1. Обсуждение полученных результатов.....	94
3.3. Диагностическая ценность трабекулярного костного индекса для оценки микроархитектоники кости при болезни Иценко-Кушинга и акромегалии.....	97
3.3.1. Трабекулярный костный индекс в условиях болезни Иценко-Кушинга и его динамика после проведения радикального лечения.....	97
3.3.2. Трабекулярный костный индекс в условиях гиперсекреции СТГ / ИФР-1.....	103
3.3.3. Обсуждение полученных результатов.....	104
Ограничения исследования.....	106
<b>Глава 4. Заключение.....</b>	<b>108</b>
<b>Выводы.....</b>	<b>111</b>
<b>Практические рекомендации.....</b>	<b>112</b>
<b>Список сокращений и условных обозначений.....</b>	<b>113</b>
<b>Список литературы.....</b>	<b>116</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Длительное время опорно-двигательный аппарат считался пассивным акцептором влияния различных гормонов. Классические представления о функциях костной и мышечной ткани – локомоции, депонировании кальция, защите внутренних органов от внешних повреждающих факторов – преобладали в медицине вплоть до недавних пор. Лишь в последние 20 лет произошли существенные изменения в представлениях об участии скелета и мышц в регуляции метаболических процессов. Согласно современным исследованиям, в костной [1, 2] и мышечной [3] тканях синтезируется целый ряд веществ, имеющих гормональную активность, т.е. эти ткани являются неклассическими железами внутренней секреции. Так, кость выделяет фактор роста фибробластов-23 (ФРФ23), который необходим для регуляции фосфорного обмена; и, согласно исследованиям у животных, декарбоксилированная форма остеокальцина оказывает влияние на углеводный обмен, увеличивая секрецию инсулина и улучшая выживаемость  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [4-6]. В мышцах образуется целый ряд гормонально-активных веществ – миокинов, наиболее значимыми среди которых, с точки зрения эндокринолога, являются интерлейкин-6 (ИЛ-6), декорин, миостатин и иризин [7]. Однако до сих пор недостаточно хорошо изучено, как изменяется синтез указанных гормоноподобных белков в условиях эндокринных заболеваний, когда костная и мышечная ткани становятся мишенями избыточной продукции кортизола при эндогенном гиперкортицизме и соматотропина (СТГ)/инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) при акромегалии.

Несмотря на известное повышение риска переломов у пациентов с гиперкортицизмом и акромегалией, значительного снижения минеральной плотности кости (МПК) при этих тяжелых заболеваниях обычно не выявляется [8, 9]. По всей видимости, прочность скелета определяется не только и не столько содержанием минерального компонента, численно отражаемым посредством МПК,

но, в большей степени, внутренней организацией костной структуры – костной микроархитектоникой. Проведение неинвазивной оценки микроархитектоники кости могло бы позволить значительно улучшить диагностические возможности стандартной остеоденситометрии (DXA), а также дополнить существующие подходы к оценке эффективности лечения остеопороза. Для реализации этой идеи было предложено использовать трабекулярный индекс кости, или трабекулярный костный индекс (ТКИ), – текстурную метрику, которую можно извлечь из двухмерного скана DXA с помощью дополнительного программного обеспечения [10]. ТКИ может быть исследован и ретроспективно, будучи рассчитан на основании имеющихся DXA-изображений. Кроме того, определение ТКИ при контрольной DXA может позволить более точно оценивать эффективность проводимого антиостеопоротического лечения в динамике.

### **Степень разработанности темы исследования**

Большинство работ, посвященных изучению инкреторной активности костной и мышечной тканей, в т.ч. при эндокринных заболеваниях (БИК и акромегалии), проводились на животных моделях; меньшая их часть осуществлялась на культурах клеток *in vitro*. В Российской Федерации продукция миокинов и костноспецифических гормональных факторов в условиях эндогенного гиперкортицизма и гиперсекреции СТГ/ИФР-1 ранее не исследовалась. Что касается работ по трабекулярному костному индексу, случаи его рассмотрения при болезни Иценко-Кушинга и акромегалии у человека единичны во всем мире, а оценка его динамики после радикального лечения, в частности при БИК, не производилась. В целом, данная тема представляется достаточно слабо разработанной даже в мировом масштабе.

### **Цель работы**

Изучить эндокринную и паракринную функции костной и мышечной ткани и возможности диагностики снижения прочности скелета с применением

трабекулярного костного индекса (ТКИ) при болезни Иценко-Кушинга (БИК) и акромегалии.

### **Задачи исследования**

1. Изучить эндокринную и паракринную функции костной ткани (ФРФ23, ко-фактор Клото, катепсин К) при БИК и акромегалии.
2. Исследовать инкреторную функцию и функциональные возможности мышечной ткани (ИЛ-6, иризин, миостатин, декорин) у пациентов с эндогенной гиперпродукцией кортизола вследствие БИК и СТГ/ИФР-1 вследствие акромегалии.
3. Определить взаимосвязь остеокальцина как неколлагенового маркера костного обмена с потенциальной биологической активностью и коллагеновых (N-концевого пропептида коллагена 1 типа (P1NP), C-концевого телопептида коллагена 1 типа (СТХ-1)) маркеров костного ремоделирования у пациентов с БИК и акромегалией.
4. Отследить динамику изменений ТКИ и МПК в зависимости от результатов лечения у пациентов с БИК.
5. Оценить ТКИ и его ассоциацию с маркером активности заболевания (ИФР-1) у пациентов с акромегалией по сравнению со здоровым контролем.

### **Научная новизна**

- Впервые изучено содержание гормоноподобных соединений (ФРФ23, остеокальцин, иризин, ИЛ-6, декорин, миостатин), продуцируемых костной и мышечной тканью, в условиях БИК и акромегалии.
- Впервые изучено влияние достигнутой ремиссии на изменение ТКИ у пациентов с БИК.
- Впервые в РФ оценено значение ТКИ у пациентов с акромегалией в активной стадии.

### **Практическая значимость работы**

- Предложены дополнительные биомаркеры для диагностики БИК и инкреторной активности костной и мышечной ткани в условиях гиперсекреции кортизола и СТГ/ИФР-1.
- Предложено использование ТКИ в качестве предпочтительного метода оценки восстановления костной ткани при глюкокортикоидном остеопорозе у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга после проведения радикального лечения ввиду его большей чувствительности в сравнении со стандартным исследованием МПК.

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

1. Среди изученных миокинов и гормонально-активных факторов, выделяемых костной тканью, фактор роста фибробластов-23 значимо повышается, а уровень декорина – снижается в сыворотке крови у пациентов с акромегалией вне зависимости от почечной функции, что ассоциировано с уровнем ИФР-1.

2. Трабекулярный костный индекс у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга существенно снижен в активной стадии заболевания и, в отличие от стандартных денситометрических показателей (МПК, T- и Z-критерии), значимо возрастает в первые же 12 месяцев после радикального лечения заболевания.

### **Апробация работы**

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 4 июля 2018 года на расширенном заседании межотделенческой научной конференции ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России.

Фрагменты диссертационной работы были доложены в качестве устных докладов на VII Всероссийском конгрессе эндокринологов «Достижения персонализированной медицины сегодня – результаты практического здравоохранения завтра» (Москва, 2016 год), III Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2017 год); постерных докладов на Всемирных конгрессах по остеопорозу (WCO-IOF-ESCEO World Congress on

Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) в Милане (Италия, 2015 год), Малаге (Испания, 2016 год), Флоренции (Италия, 2017 год) и Кракове (Польша, 2018 год); на XIX (Лиссабон, Португалия, 2017 год) и XX (Барселона, Испания, 2018 год) Европейских конгрессах эндокринологов (19<sup>th</sup> and 20<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology, 2017, 2018).

### **Публикации**

По теме диссертации всего опубликовано 18 печатных работ, в том числе в центральных, рецензируемых ВАК Министерства Образования РФ медицинских журналах – 5, статьи в международных журналах, индексируемых в PubMed – 1, статья в журнале, индексируемом в РИНЦ, но не рецензируемом ВАК – 2, тезисы, опубликованные за рубежом – 8, тезисы, опубликованные в сборниках российских конференций – 2.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, описание материалов и методов проведения исследования, собственные результаты и их обсуждение, заключение), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Библиография включает 267 источников (из них 26 отечественных и 241 зарубежный). Работа иллюстрирована 16 таблицами и 10 рисунками.



## Глава 1. Обзор литературы

В биологии и медицине, как, возможно, ни в какой другой области знаний, имеется наибольшее количество подтверждений тому, что в научном сообществе не может существовать раз и навсегда установленных догм. Одним из примеров этому могла бы стать сформировавшаяся к середине XX века концепция, согласно которой эндокринная система человека подобна другим системам органов и включает в себя ограниченный перечень хорошо известных уже к тому моменту желез. Однако еще в 1938 г. австрийский патоморфолог Фридрих Фейртер в своей работе «О диффузных эндокринных эпителиальных органах» (“Über diffuse endokrine epitheliale Organe”) выдвинул теорию о существовании диффузной эндокринной системы, которая представляет собой совокупность инкреторных клеток, рассеянных по желудочно-кишечному тракту, дыхательным путям (в бронхах данные клетки носят имя Фейртера), содержащихся в печени, почках, коже и других органах и осуществляющих гуморальную регуляцию самых разных функций, причем как на локальном уровне (аутокринная и паракринная регуляция), так и дистанционно (классическая эндокринная регуляция). Тем не менее лишь в 1969 г. Э. Пирс сформулировал положение об APUD-системе [11], которое в дальнейшем получило множество подтверждений и дополнений благодаря таким ученым, как Э. Эндрю [12, 13], Ц. Фудзита [14], Н.Т. Райхлин и И.М. Кветной [15-17], В.В. Яглов [18, 19] и др. Их исследования (в частности, открытие параганглиев и продукции ими нейрогормонов, при том, что хромаффиноциты не являются по своей природе железистыми клетками эпителиального происхождения) дали толчок изучению инкреторной активности тех органов и тканей, которые ранее не рассматривали в качестве гормон-продуцирующих. В их число входят костная и поперечно-полосатая мышечная ткани, о которых и пойдет речь.

### 1.1. Костная ткань как эндокринный орган

Первые упоминания об участии костной ткани в гуморальной регуляции метаболических процессов встречаются еще в работах 40-х гг. XX века. Однако исследования подобных механизмов непосредственно у человека, в которых кость рассматривалась бы не только как пассивный акцептор влияния гормонов, но и в качестве самостоятельной неклассической железы внутренней секреции, были проведены значительно позднее – в начале 2000-х гг.

Способность костной ткани вырабатывать гуморальные факторы, преимущественно белкового происхождения, обладающие паракринными и эндокринными эффектами, была подтверждена неоднократно в зарубежной и отечественной литературе [6, 20, 21]. В число биологически активных агентов, имеющих наибольшую клиническую значимость, входят фактор роста фибробластов-23 (ФРФ23), не синтезируемый костью, но тесно связанный с ФРФ23 функционально кофактор (или ко-рецептор) Клото, декарбоксилированный остеокальцин, а также соединения, участвующие в паракринной регуляции: катепсин К, склеростин и др. Эти биологически активные молекулы последнее время рассматриваются в качестве неклассических биомаркеров костного обмена. Традиционными маркерами костного метаболизма при этом представляются остеокальцин, С-концевой телопептид коллагена 1 типа (СТХ-1), N-концевой пропептид проколлагена 1 типа (P1NP), костноспецифическая щелочная фосфатаза и прочие, менее значимые факторы [22].

**ФРФ23** изначально был идентифицирован как «фосфатонин» – гормон, регулирующий гомеостаз фосфора в сыворотке крови путем элиминации его избыточного количества с мочой. Он продуцируется главным образом остеобластами и остеоцитами, его продукция компенсаторно возрастает при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уменьшении количества функционирующих нефронов (как, например, это происходит при хронической болезни почек (ХБП)), а также в процессе старения и вследствие избыточного поступления фосфора с пищей. ФРФ23 воздействует преимущественно на почки, снижая активность натрий-зависимых фосфатных транспортеров  $\text{NaPi2a}$  и  $\text{NaPi2c}$

(SLC34a1 и SLC34a3), что препятствует реабсорбции фосфора в проксимальных почечных канальцах; в результате усиливается экскреция фосфора [23-25]. Кроме того, ФРФ23 способен ингибировать витамин D-1 $\alpha$ -гидроксилазу (CYP27B1) и образование активной формы витамина D – кальцитриола и потенцировать действие 24 $\alpha$ -гидроксилазы (CYP24A1), направленное на инактивацию и деградацию кальцитриола [26, 27]. В ходе изучения сигнальных путей ФРФ23 было обнаружено, что для реализации вышеописанных эффектов требуется взаимодействие фактора с рецепторным комплексом, включающим в себя помимо собственно рецептора (ФРФ-R1) еще и особый трансмембранный белок – **мКлото**, экспрессия гена которого наблюдается в основном в почках, мозге и железах внутренней секреции, а именно в околощитовидных железах и гипофизе [28-30]. Только в присутствии мКлото осуществляется запуск каскада реакций в рамках специфического ФРФ23-сигнального пути. Кроме того, мКлото имеет внеклеточный домен, ферментативно отщепляемый от клеточной мембраны с образованием гуморального фактора, растворимого Клото (**рКлото**), который при иммуноферментном анализе (ИФА) обнаруживается во внеклеточных жидкостях организма (в крови, моче и цереброспинальной жидкости). Была установлена способность этой молекулы воздействовать на определенные ткани-мишени и обменные процессы, в частности на регуляцию некоторых сигнальных путей, а также количества и активности ионных каналов и транспортеров клеточной мембраны, за счет чего происходит, например, ослабление кальциурии. Таким образом, белок Клото является ключевым агентом в поддержании стабильного уровня как кальция (прежде всего, рКлото), так и фосфора (преимущественно мКлото, посредством активации ФРФ23-зависимого сигнального пути), воздействуя в основном на почечные канальцы и в значительно меньшей степени – на околощитовидные железы [31-33].

**Катепсин К** является одним из наиболее важных ферментов лизосомального происхождения, синтезируемых в остеокластах, и принадлежит к обширному семейству катепсинов, изначально обнаруженных у крыс в паренхиматозных органах, таких как печень, почки и селезенка [34]. Высвобождаясь в резорбционные

лакуны, он разрушает основной белок органического костного матрикса – коллаген I типа и поэтому вполне может рассматриваться в качестве мишени для таргетного медикаментозного воздействия при остеопорозе [35]. Незначительная доля катепсина К высвобождается в процессе костной резорбции в кровоток, что позволяет использовать эту молекулу в качестве специфического биомаркера активности остеокластов [36].

**Склеростин** представляет собой гликопротеин, продуцируемый в ходе экспрессии гена *SOST* в зрелых клетках тканей опорно-двигательного аппарата – остеоцитах и хондроцитах. Он выступает в качестве внеклеточного антагониста канонического Wnt-сигнального пути в клетках-предшественниках остеобластов, подавляя таким образом их дифференцировку и, следовательно, костеобразование [37, 38]. Также склеростин может оказывать влияние на костную резорбцию путем угнетения образования в зрелых остеобластах остеопротегерина, тормозящего созревание остеокластов [39-41]. Стоит отметить, что у женщин и мужчин уровень склеростина повышается с возрастом [42], внося вклад в постепенную деградацию костной ткани в пожилом возрасте.

**N-концевой пропептид проколлагена I типа (P1NP)** является специфическим продуктом остеобластов и в меньшей степени – фибробластов, протеолитически отщепляясь от молекулы проколлагена I типа. Его сывороточный уровень, таким образом, прямо коррелирует с концентрацией коллагена I типа в костной ткани. Высвобождаясь в кровоток в виде трехмерной структуры (интактный P1NP), он уже при температуре 37°C распадается с образованием низкомолекулярной (мономерной) формы, стабильной как *in vivo* [43], так и *in vitro* при комнатной температуре [44]. Преимущественно мономерная форма обнаруживается в сыворотке крови пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ХБП С5Д) и ограничением подвижности (пожилые лежащие больные) [45]. Это объясняется особенностями клиренса этого соединения: интактная форма метаболизируется в основном печенью, в то время как мономерная выводится почками, что затрудняет определение истинных значений маркера при использовании диагностических наборов, измеряющих уровень

общего P1NP (включающего обе формы) [46]. В проведенных ранее исследованиях P1NP продемонстрировал низкую индивидуальную вариабельность [47] и отсутствие ярко выраженного циркадианного характера выделения в кровь [48]. Он успел зарекомендовать себя при постменопаузальном остеопорозе в качестве чувствительного маркера эффективности лечения при назначении анаболической терапии: его содержание в крови увеличивалось в течение первых 3 месяцев на 40-80% и более [48, 49]. Благодаря этому P1NP был рекомендован для использования в клинических исследованиях при мониторинге эффективности лечения остеопороза Международным фондом по изучению остеопороза (IOF) и Международной федерацией клинической химии и лабораторной медицины (IFCC) [47].

Приведенное выше краткое описание наиболее значимых остеогенных гормоноподобных соединений дает достаточное представление о важности костной ткани для организма не только в ее традиционном понимании как основы опорно-двигательного аппарата, но и в качестве неклассического эндокринного органа.

## **1.2. Изменения метаболизма костной ткани при эндогенном гиперкортицизме и акромегалии**

Эндогенный гиперкортицизм и акромегалия способны оказывать существенное влияние на интенсивность процессов минерального и костного обмена. Так, гиперкортизолемиа, наблюдаемая при БИК, угнетает формирование новой кости путем резкого замедления деления остеобластов и нарушения их синтетической функции [9], а гиперсекреция СТГ (и, как следствие, ИФР-1) приводит к активизации роста хрящевой и, возможно, костной ткани [50]. В обоих случаях (особенно при эндогенном гиперкортицизме) на тканевом уровне наблюдаются патологические процессы, вызывающие повышение риска развития низкотравматических переломов по сравнению со здоровой популяцией.

Также было установлено, что СТГ оказывает на фильтрационный аппарат почек действие, противоположное эффекту ФРФ23 [51-53], т.е. при избытке гормона роста реабсорбция фосфора в проксимальных почечных канальцах усиливается одновременно с ослаблением кальциурии в дистальных канальцах (аналогичным тому, что происходит под влиянием рКлото). Детальный механизм воздействия СТГ на высвобождение рКлото в почечной паренхиме не выяснен, однако при акромегалии рКлото возрастает примерно в 5 раз, а после аденомэктомии происходит нормализация уровня белка [54-56]. При этом у пациентов с гормонально-неактивной аденомой гипофиза, нуждавшихся в хирургическом лечении, подобных колебаний уровня кофактора ни до, ни после операции обнаружено не было [57]. В том же исследовании [57] было показано, что рКлото снижался после операции с той же скоростью, что и ИФР-1, или даже быстрее. Это дополнительно подтверждает факт наличия прямого воздействия СТГ на концентрацию рКлото в сыворотке крови.

### **1.3. Изменения метаболизма мышечной ткани при эндогенном гиперкортицизме и акромегалии**

Открытие специфических гуморальных факторов – миокинов позволило определить поперечно-полосатую мышечную ткань как неклассическую железу внутренней секреции [3, 7], по аналогии с костной [6] и жировой тканью. Согласно имеющимся данным, миокины – это цитокины, а также протеогликианы и пептиды с малой молекулярной массой (5-20 кДа), продуцируемые и высвобождаемые миоцитами при физической нагрузке в ответ на сокращение мышечных волокон и обладающие способностью к ауто-, пара- и эндокринной регуляции метаболизма в других тканях [58, 59]. Сигнальные пути, посредством которых происходит передача эффекторного сигнала от миокинов, вовлечены в патогенез многих социально значимых заболеваний: сахарного диабета (СД) 2 типа, экзогенно-конституционального ожирения, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных

патологии, рака молочной железы и рака толстой кишки [60-71]. Эти широко распространенные среди пожилых людей нозологии довольно часто сопровождаются гиподинамией и возрастными инволютивными изменениями костной, мышечной и соединительной тканей [72].

Было высказано предположение, согласно которому гиподинамия и развивающееся вследствие нее ослабление инкреторной активности мышечной ткани вносит свой вклад в развитие и поддержание патологических механизмов целого ряда хронических заболеваний. Данная гипотеза позволила профессору Бенте Педерсен не только окончательно утвердить положение о мышце как о неклассической эндокринной железе [3], но и выдвинуть концепцию т.н. «морбидомы» (в оригинале – «diseasome») – нозологического кластера, имеющего в своей основе персистенцию хронического низкоактивного воспаления в различных тканях организма, которое, как было ранее показано, является общей чертой патогенеза сахарного диабета, ожирения, атеросклероза, нейродегенеративных заболеваний, а также некоторых злокачественных опухолей [73].

Протективный эффект физических упражнений в отношении различных заболеваний, ассоциированных с хроническим низкоактивным воспалением, может в некоторой степени быть связан с противовоспалительным действием регулярных нагрузок. В долгосрочной перспективе он может быть опосредован снижением массы висцерального жира и/или стимуляцией формирования в тканях противовоспалительной среды при каждом эпизоде физических нагрузок. Открытие миокинов и принципов их продукции и высвобождения в кровоток предоставляет исследователям концептуальную основу для понимания механизмов, посредством которых физическая нагрузка влияет на метаболизм и оказывает противовоспалительное действие на ткани организма.

Необходимо отметить, что к настоящему моменту продукция миокинов установлена не только в мышечной ткани, но и в подкожной клетчатке, лимфоидных органах, нервной ткани и даже в клетках аденомы гипофиза [74]. Это представляет значительный интерес для ученых, так как может способствовать

объяснению тех патологических изменений, что происходят в мышцах в течение гормонально обусловленных заболеваний.

Итак, для всего множества известных на сегодняшний день миокинов существует два основных пути реализации своего биологического действия: выделяясь при мышечных сокращениях в кровь, по аналогии с гормонами, оказывать специфические эффекты на висцеральную жировую клетчатку и другие ткани или местно, в самих мышцах, используя паракринные механизмы, воздействовать на внутриклеточные сигнальные пути. Если рассматривать совокупность всех скелетных мышц в организме как единое целое, то можно представить себе огромный потенциал мускулатуры в управлении обменными процессами и функциями других органов посредством миокинов. Далее чуть более подробно будет рассказано об эффектах некоторых из них.

### ***Интерлейкин-6: миокин-прототип***

Первым открытым и наиболее изученным миокином является модулятор рецептора gp130 интерлейкин-6 (ИЛ-6) [3]. Указанием на то, что ИЛ-6 – это именно миокин, стало его 100-кратное увеличение в циркулирующей крови в ходе различных физических упражнений. Установление факта продукции ИЛ-6 скелетными мышцами в процессе физической активности породило интерес к его метаболической роли. ИЛ-6 в значительной степени продуцируется и высвобождается в кровоток в период после окончания физической нагрузки, когда анаболическое действие инсулина усилено; при этом выявлена связь ИЛ-6 с инсулинорезистентностью и развитием ожирения [3]. В течение последних 10 лет в ряде исследований было показано, что в ответ на сокращение мышечные волокна (как I, так и II типа) экспрессируют ИЛ-6, который последовательно проявляет свои эффекты в самой мышце и, при высвобождении в кровоток, в других органах, оказывая гормоноподобное действие. (Любопытно, что в покое мышечные волокна также вырабатывают ИЛ-6, но в значительно меньших количествах, что, видимо, ограничивает спектр его действия ауто- и паракринной регуляцией. Основным источником ИЛ-6 являются медленные (красные), или окислительные, мышечные



волокна I типа, но при интенсивной и/или длительной физической нагрузке в синтез ИЛ-6 вовлекаются и быстрые (белые), или гликолитические, мышечные волокна II типа [75].) В мышечной ткани ИЛ-6 действует на рецепторный комплекс  $gp130R\beta/IL-6R\alpha$ , что приводит к активации АМФ-зависимой протеинкиназы и/или фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3-киназы) и усилению захвата глюкозы и окисления жиров. Эндокринное действие ИЛ-6 проявляется в повышении продукции глюкозы в печени или липолиза в жировой ткани при физической нагрузке [76, 77]. Доказательством того, что ИЛ-6 затрудняет накопление жира в подкожной клетчатке, служит отсроченное развитие ожирения у мышей с нокаутированным геном ИЛ-6 [78]. Таким образом, несмотря на отсутствие достоверных доказательств специфического действия ИЛ-6 непосредственно на висцеральную жировую клетчатку, он играет важную роль в энергетическом обмене, по меньшей мере облегчая высвобождение энергетических субстратов из печени.

ИЛ-6 усиливает глюконеогенез в печени в условиях физической нагрузки [79], напрямую активируя ответственные за это гены — фосфоенолпируваткарбоксикиназу (PEPCK) и глюкозо-6-фосфатазу (G6Pase) [80]. Вероятно, ИЛ-6 оказывает влияние и на функцию поджелудочной железы, совместно с некоторыми другими миокинами стимулируя пролиферацию и глюкозоопосредованную секрецию инсулина  $\beta$ -клетками [81, 82]. Наконец, инъекции ИЛ-6, как и его повышенный вследствие физических упражнений уровень, продемонстрировали способность увеличивать секрецию глюкагонподобного пептида-1 (ГПП-1) L-клетками слизистой тонкого кишечника и  $\alpha$ -клетками поджелудочной железы, что также приводит к увеличению секреции инсулина [83]. Поэтому не вызывает удивления тот факт, что плазменный уровень ИЛ-6 не только прямо коррелирует с интенсивностью физической нагрузки, но и обратно пропорционален уровню глюкозы плазмы [84]. Некоторые исследователи даже высказываются об ИЛ-6 как о показателе «доступности» углеводов (иначе говоря, чувствительности к инсулину) [76, 80, 85].

ИЛ-6 выполняет в организме и другие функции, не связанные с прямым влиянием на обменные процессы: так, он индуцирует экспрессию в ткани печени CXCL-1 – цитокина, вовлеченного в процессы ангиогенеза, воспаления, заживления ран и опухолевой прогрессии [86]; помимо этого, CXCL-1 также потенцирует основное метаболическое действие ИЛ-6, усиливая окисление жирных кислот в мышцах с сопутствующим угнетением диет-обусловленного отложения жира в подкожной клетчатке [87].

Было показано, что ИЛ-6 участвует в регуляции костного ремоделирования, ингибируя ассоциированные с RANK сигнальные пути и таким образом препятствуя дифференцировке остеокластов до зрелого состояния [88].

Группой исследователей (Borg et al.) [74] на примере клеточной линии человеческого гипофиза (HP75) было показано, что клетки гипофиза обладают способностью к экспрессии гена ИЛ-6 и его секреции. Вводимый извне ИЛ-6 в низких дозах (1 нг/мл) стимулировал, а в высоких (100 нг/мл) тормозил рост клеток. Возможно, этот эффект объясняется блокадой имеющихся рецепторов. Клеточный рост также тормозился и ИЛ-6-блокирующими антителами (подавление на  $76 \pm 6,5\%$ ;  $p < 0,0001$ ). Таким образом, ИЛ-6 является важным аутокринным регулятором роста клеток HP75. ИЛ-1 $\alpha$  и дибутирил-цАМФ стимулируют, а дексаметазон подавляет секрецию ИЛ-6. Однако остается неясным, оказывает ли ИЛ-6 такое же действие на клетки аденом гипофиза и есть ли различия в этом отношении между ИЛ-6 гипофизарного и мышечного происхождения.

### ***Иризин***

Открытый в 2012 г. иризин [89] является пусковым фактором трансформации белой жировой ткани в бурую (точнее, в т.н. «бежевую», в которой «белые» адипоциты обладают фенотипом «бежевых»).

За 10 лет до этого был идентифицирован 1 $\alpha$ -коактиватор гена PPAR- $\gamma$  (PGC-1 $\alpha$ ) – коактиватор транскрипции, который, как было показано в ряде исследований, играет критически важную роль в поддержании гомеостаза глюкозы и липидов и энергетического баланса [90-92], а также (в моделях на мышах) требуется для

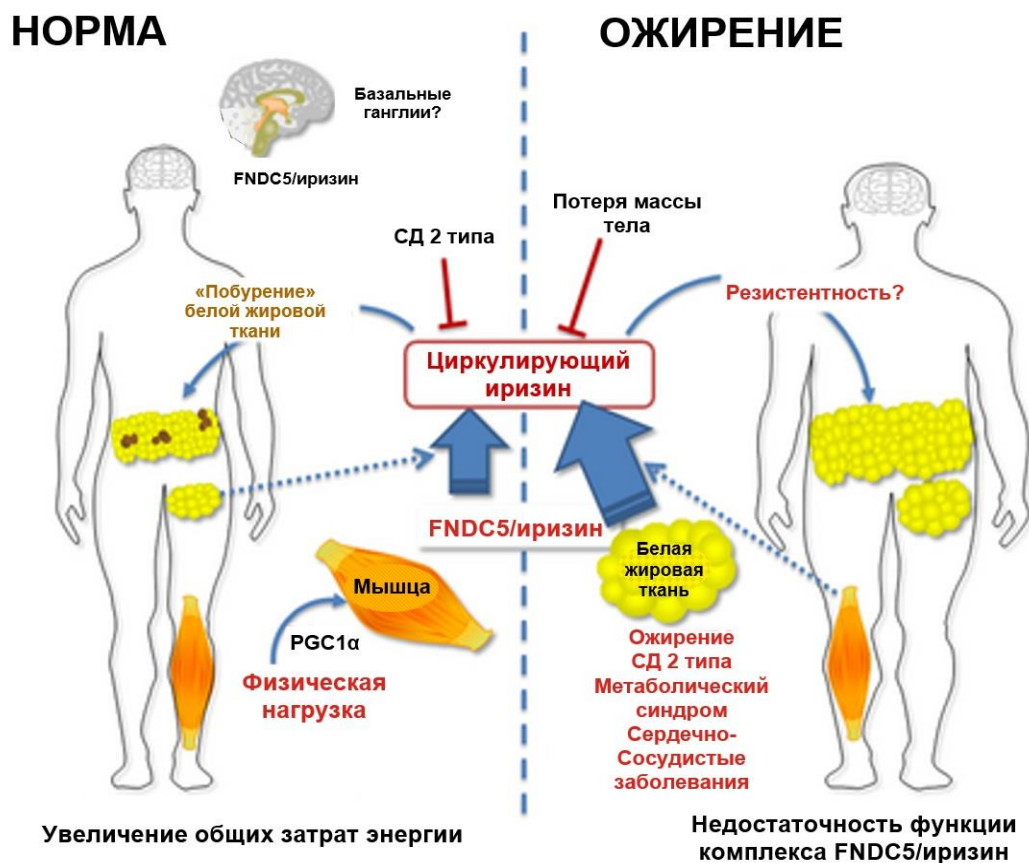
осуществления эритропоэза [93]. Установлен факт участия PGC-1 $\alpha$  в патологических процессах при нарушениях, ассоциированных с ожирением – сахарном диабете, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях [94]. У генетически модифицированных мышей с постоянной повышенной экспрессией гена PGC-1 $\alpha$  в мышцах наблюдается устойчивость к возраст-обусловленному ожирению и диабету и удлиняется продолжительность жизни, что связывается с ослаблением активности теломераз [95]. Эта находка позволяет предположить воздействие PGC-1 $\alpha$ , помимо эффектов в скелетных мышцах, на обмен веществ в других тканях, прежде всего в белой жировой.

В ходе определения механизмов взаимодействия между выделяющими PGC-1 $\alpha$  скелетными мышцами и белой жировой тканью, проводившегося на моделях диких и трансгенных (с экспрессией высоких уровней PGC-1 $\alpha$ ) мышей, у вторых отмечено усиление экспрессии генов, кодирующих образование производных определенных белков, включая 5-белок, содержащий домен фибронектина III типа (FNDC5). Продукт его протеолитического расщепления – иризин – возрастает при физических нагрузках и у мышей, и у людей. У последних уровень иризина в плазме спустя 10 недель после регулярных физических нагрузок оставался повышенным в два раза по сравнению с исходными значениями [89].

Мышам с ожирением вводились аденовирусные частицы (вирусные векторы) со способностью к экспрессии FNDC5; у этих мышей уровни иризина в плазме в 3-4 раза превышали таковые у контрольных особей. Белая жировая ткань мышей с высокими уровнями иризина обнаруживала усиление экспрессии разобщающего белка-1 (термогенина, UCP1), характерного для бурой жировой ткани. UCP1 канализирует энергию, вырабатываемую при клеточном дыхании, на продукцию тепла. Эти изменения сопровождаются повышением расхода энергии всем телом, умеренной потерей веса и улучшением толерантности к глюкозе [89].

Вызывает интерес потенциальное существование резистентности к иризину. На этот вопрос пока нет однозначного ответа, но есть данные о редукции уровня иризина при снижении массы тела, что могло бы объясняться именно уменьшением

резистентности к иризину, аналогично тому, как это происходит с инсулинорезистентностью при лечении ожирения (Рисунок 1).



**Рисунок 1 – Предположительные функции комплекса FND5/ирисин у здоровых людей и пациентов с ожирением (адаптировано из: Crujeiras AB et al., 2015 [96])**

Повышение уровня циркулирующего комплекса FND5/ирисин способно индуцировать «побурение» определенных адипоцитов в белой жировой ткани. Активация генов, ответственных за термогенез, в этих клетках улучшает метаболический профиль белой жировой ткани, усиливает общие затраты энергии организмом, увеличивает толерантность к глюкозе и приводит к существенной потере массы тела. С другой стороны, при ожирении белая жировая ткань может являться главной точкой приложения действия циркулирующего комплекса FND5/ирисин. Иными словами, уровень FND5/ирисина, возможно, коррелирует с ИМТ и другими параметрами, зависящими от избыточной массы тела. В этой ситуации, потеря веса и снижение жировой массы влечет за собой падение уровня FND5/ирисина, наблюдаемое после лечебного вмешательства. В таком случае, ирисин может являться элементом адаптивного ответа на

нарушения метаболического равновесия, возникающие при ожирении; предположительно, существует резистентность к нему.

Таким образом, открытие Boström et al. [89] влияния физических нагрузок (посредством иризина) на способность жировой ткани изменять фенотип (от белой к бурой) может иметь клиническое значение. Еще одним аргументом в пользу этого вывода служит идентичность структуры молекулы иризина у мышей и людей, хотя остается неизвестным, оказывает ли иризин то же самое действие на белую жировую ткань у человека, как это происходит у мышей.

Учитывая эффекты бурого жира у мышей, направленные на предотвращение развития ожирения и диабета, нельзя исключить, что пациенты, неспособные к физическим упражнениям по причине тяжелых костно-мышечных или сердечно-сосудистых патологий, могли бы извлечь пользу из открытия иризина за счет разработки методов его экзогенного введения.

### ***Миостатин***

В относительно раннем исследовании Gaussin et al. [97], а еще раньше – у Shyu et al. [98] было отмечено ингибирующее воздействие миостатина на ИФР-1. Миостатин выступает в данном случае в качестве кейлона (ингибитора клеточного роста, действующего по принципу отрицательной обратной связи). Его образование в кардиомиоцитах происходит в результате их стимуляции ИФР-1 путем повышения активности транскрипционного фактора MEF-2 и экспрессии гена миостатина. Однако для проявления ингибирующего действия на рост кардиомиоцитов, что могло бы препятствовать развитию кардиомиопатии при акромегалии, необходимо достижение определенной пороговой концентрации миостатина в самих клетках.

Миостатин относится к суперсемейству трансформирующих факторов роста, образующихся в скелетных мышцах [99, 100]. Делеция в гене миостатина у мышей приводила к резкой гипертрофии и даже гиперплазии мышечных волокон [99]. Во внеклеточном пространстве миостатин находится в связанном состоянии в виде

комплекса с ингибирующим пропептидом, фоллистатином и фоллистатин-связанным геном. После расщепления комплекса металлопротеиназами активная форма миостатина может связываться с двумя типами рецепторов. В результате последовательных реакций фосфорилирования активируется белковый комплекс Smad, который проникает в ядро и воздействует на определенные таргетные гены. Миостатин отрицательно влияет на дифференцировку миобластов скелетной мускулатуры в мышечные волокна (миоциты) посредством угнетения активности миогенных bHLH-транскрипционных факторов MyoD, myf5 и миогенина [97].

Снижение уровня миостатина в ответ на физическую нагрузку, способствующее росту мышечной массы и тормозящее ее замещение соединительной и жировой тканью, рассматривают как один из положительных метаболических эффектов регулярных физических упражнений при ожирении и сахарном диабете [101]. В связи с этим миостатин рассматривается как перспективная мишень для терапевтического вмешательства у пациентов с саркопенией, в том числе при вторичных формах (например, вследствие эндокринных заболеваний, в частности при эндогенном гиперкортицизме [102]).

### *Декорин*

Протеогликан декорин был описан еще в конце 80-х гг. XX века, но отнесен к миокинам сравнительно недавно [103], и его регуляторная функция и влияние на скелетные мышцы пока не изучены подробно. Как и прочие миокины, он образуется и высвобождается из мышц при их сокращении. Концентрация декорина в сыворотке крови возрастает в ответ на интенсивные статические физические нагрузки (упражнения с сопротивлением или отягощением). Более того, экспрессия декорина увеличивается как у мышей, так и у человека в условиях регулярных физических нагрузок. Установлено, что декорин прямо связывает миостатин, в связи с чем было исследовано влияние декорина на рост скелетных мышц [103]. Гиперэкспрессия декорина *in vivo* в скелетных мышцах мышей стимулировала образование промиогенного фактора Майти (Mighty), который в обычных условиях инактивируется миостатином. Помимо этого, обнаружено, что

в ответ на гиперэкспрессию декорина повышаются MyoD1 и фоллистатин – функциональные антагонисты миостатина, активирующие дифференцировку и рост мышечных волокон. Напротив, синтез мышечно-специфических убиквитинлигаз атрогина-1 и MuRF1, вовлеченных в атрофические процессы, угнетается при гиперэкспрессии декорина. Таким образом, декорин является важным звеном в восстановительных процессах, протекающих в скелетных мышцах при физических упражнениях [104].

Декорин способен также оказывать модулирующее влияние на иммунный ответ: он участвует в реализации гиперчувствительности замедленного типа (IV тип аллергических реакций по Джеллу-Кумбсу), обеспечивая миграцию лейкоцитов к первичному очагу. У мышей с нокаутированным геном декорина отмечалось увеличение числа деформированных нейтрофилов с ухудшенной вследствие повышенной адгезии к эндотелию способностью к миграции через сосудистую стенку. Изучение экспрессии цитокинов и хемокинов позволило обнаружить у таких особей угнетение транскрипции и снижение синтеза провоспалительного фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и, напротив, повышение – адгезинов (синдекана-1 и ICAM-1). Введение декорина снижало образование синдекана-1 и оказывало прямое антиадгезивное воздействие на нейтрофилы [105].

В коже декорин участвует в образовании нитей коллагена и формировании внеклеточной среды [106].

Кроме того, декорин ингибирует рост различных типов опухолевых клеток *in vitro* и *in vivo* за счет взаимодействия с рецептором эпителиального фактора роста. Эндотелиальные клетки *in vitro* обнаруживали способность к продукции декорина в условиях воспаления, а у мышей с нокаут-геном декорина выявлялось замедленное заживление ран, несмотря на усиление ангиогенеза [107], что вполне объяснимо, если помнить о роли декорина в образовании коллагена.

Наконец, дефицит декорина утяжеляет течение диабетической нефропатии у мышей [108]: в эксперименте с особями со стрептозотоцин-индуцированным диабетом и нокаутированным геном декорина развивалась протеинурия, ассоциированная с усиленной экспрессией гена ингибитора циклин-зависимой

киназы p27Kip1 в подоцитах и эпителии почечных канальцев. При этом в последнем возрастала частота клеточного апоптоза и увеличивалось количество рецепторов ИФР-1. Эксперименты *in vitro* с использованием клеточной культуры проксимальных канальцев почек человека продемонстрировали связывание рекомбинантного декорина с рецепторами ИФР-1 и его протективные свойства в отношении глюкозозависимого (в условиях гипергликемии) апоптоза. У мышей происходила усиленная инфильтрация почек макрофагами. Возможно, разработка терапевтических методов доставки декорина в почечный интерстиций или стимуляции его эндогенной продукции может улучшить исход у пациентов с диабетической нефропатией.

### ***Интерлейкин-15***

Интерлейкин-15 (ИЛ-15) идентифицирован как анаболический фактор, участвующий в росте мышц. Кроме анаболического действия на скелетные мышцы *in vitro* и *in vivo*, ИЛ-15 вовлечен в обмен липидов [109]. Таким образом, доказано его участие во взаимодействии мышечной и жировой тканей.

Nielsen et al. продемонстрировали повышение уровня матричной РНК (мРНК) ИЛ-15 у человека в скелетной мышце после каждой силовой тренировки [110]. Они предположили, что ИЛ-15 может накапливаться в мышцах вследствие регулярных нагрузок. Затем была установлена отрицательная связь между плазменной концентрацией ИЛ-15 и массой жировых отложений на туловище, но не на конечностях. Наконец, в подтверждение этим данным описано снижение массы висцерального (но не подкожного) жира при избыточной экспрессии ИЛ-15 в мышцах мышей [111]. Quinn et al. установили, что повышенные значения циркулирующего ИЛ-15 приводили к значительному снижению жировой массы и увеличивали содержание минеральных веществ в костной ткани, не влияя заметно на «сухую» мышечную массу или уровни других цитокинов [112]. Хотя последняя модель представляла собой искусственную систему, тем не менее результаты подкрепили идею, согласно которой образование и выделение в кровотоки ИЛ-15



мышечной тканью может изменять массу висцерального жира, в частности, посредством эндокринных механизмов.

### ***Мозговой нейротрофический фактор (МНФ)***

Относительно недавно была признана роль мозгового нейротрофического фактора (МНФ), члена семейства нейротрофических факторов, в регуляции выживаемости, роста и жизнедеятельности нейронов [113], а также значение МНФ в процессах обучения и памяти [114]. Трупные препараты гиппокампа у пациентов с болезнью Альцгеймера имеют сниженную экспрессию МНФ [115], а также его низкие уровни в плазме [116]. Низкие сывороточные уровни МНФ наблюдались у пациентов с острым коронарным синдромом [117], сахарным диабетом 2 типа [118], генерализованной депрессией [119]. Хотя количество мРНК МНФ и самого белка повышается в скелетных мышцах при физической нагрузке [120], этот миокин, в отличие от рассматривавшихся ранее, не высвобождается в кровоток. Его биологические эффекты заключаются в усилении окисления жирных кислот в самих мышцах посредством АМФ-зависимого сигнального пути с постепенным снижением жировой массы [120].

### ***Интерлейкин-8***

Интерлейкин-8 (ИЛ-8), помимо своей основной функции – хемоаттрактанта для нейтрофилов в процессе развития иммунного ответа, – служит также ангиогенным фактором. Уровень ИЛ-8 в плазме возрастает при истощающих физических нагрузках, которые предполагают чрезмерные мышечные сокращения [121], но не в течение обычной физической активности [122], что дает основания считать его миокином, предположительно, лишь с паракринной активностью. Предстоит уточнение его роли в обменных процессах, происходящих в мышечной ткани.

\*\*\*\*\*

Подводя итог, следует сказать, что функция миокинов изучалась преимущественно у здоровых лиц либо лабораторных животных *in vivo*, поэтому

остается неясным, изменяется ли уровень этих факторов при различных заболеваниях, сопровождающихся поражением скелетных мышц. При патологии классических эндокринных желез нередко происходят органические изменения опорно-двигательного аппарата. В частности, при БИК или других формах эндогенного гиперкортицизма и, соответственно, высоком содержании кортизола в сыворотке крови развивается атрофия мышц, особенно конечностей (так называемая проксимальная миопатия), в результате чего отмечается сильная мышечная слабость – довольно характерный признак заболевания [9, 123]. При акромегалии (опухоли гипофиза с повышенной продукцией СТГ), напротив, происходит гипертрофия мышечных волокон, которая, однако, не приводит к увеличению силы сокращения мышц [50]. Более того, возможно развитие мышечной слабости, что может быть связано с затруднением кровоснабжения гипертрофированных мышечных волокон и формированием хронической гипоксии. Было бы логично предположить, что наряду с нарушением основной, сократительной, функции мышц при указанных заболеваниях изменяется и инкреторная функция. Исследование взаимосвязей между органическим повреждением мышечной ткани и изменением ее инкреторной активности в перспективе поможет проверить гипотезу о возможностях таргетного лечения саркопении, разработать новые методы коррекции метаболических нарушений, возникающих при указанных заболеваниях.

#### **1.4. Трабекулярный костный индекс – новый маркер состояния микроархитектоники трабекулярной костной ткани**

Хорошо известно, что остеопороз – тяжелое хроническое полиэтиологическое заболевание, частота которого увеличивается с возрастом, затрагивая после 50 лет до трети всех женщин и до четверти всех мужчин [124-126]. Более 20% пациентов погибают после низкотравматического перелома шейки бедра уже в течение первого года. До 80% пациентов не могут вернуться к прежней

двигательной активности и в большинстве случаев будут нуждаться в посторонней помощи, т.е. станут инвалидами [126–128]. Переломы других крупных костей скелета, в том числе переломы тел позвонков, также повышают вероятность летального исхода и риска возникновения новых переломов уже в течение следующего года [129]. В связи со старением населения Земли прогнозируется удвоение этих показателей спустя ближайшие 40–50 лет, а к 2050 г. количество новых переломов бедра в мире достигнет 6 млн [130].

Согласно общепринятой дефиниции, остеопороз – метаболическое заболевание скелета, характеризующееся низкой костной массой и ухудшением микроархитектоники костной ткани с последующим возрастанием хрупкости кости и склонности к перелому [131]. Определение, применяемое в диагностике, основывается на данных двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (остеоденситометрии, DXA), хотя в клинических условиях само по себе наличие низкотравматического (остеопоротического) перелома, произошедшего при минимальной травме, используется как диагностический критерий и показание к началу лечения [126]. В клинической практике измерение минеральной плотности кости (МПК) в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра (в частности в шейке бедренной кости) с помощью DXA является основополагающим методом для диагностики остеопороза и прогнозирования риска переломов [132, 133]. Диагностика остеопороза, согласно критериям ВОЗ, основана на сравнении МПК пациента со средней у молодых взрослых женщин (20-30 лет) после проведения поправки на расовую принадлежность. Т-критерий  $\leq -2,5$  SD в бедренной кости или поясничных позвонках позволяет установить диагноз остеопороза, в то время как остеопения соответствует значениям между  $-1,0$  и  $-2,5$  SD [132, 134]. Однако это определение применимо лишь для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет. Для людей более молодого возраста Z-критерий (т.е. количество стандартных отклонений от значений у сопоставимых по возрасту контрольных лиц)  $-2,0$  SD или ниже используется для определения МПК как «ниже ожидаемых по возрасту показателей» [132], что не совсем равнозначно понятию «остеопороз». До 50% пациентов с низкотравматическими переломами

имеют показатели минеральной плотности кости (МПК) в пределах остеопенических или даже нормальных значений [135]. Это наблюдение свидетельствует о том, что есть факторы, помимо МПК, влияющие на прочность кости и риск переломов, включая ухудшение микроархитектоники костной ткани, как это следует из концептуального определения остеопороза. Дополнительные костные и внескостные факторы, такие как геометрия кости, микроповреждения, степень минерализации, интенсивность ремоделирования кости, возраст, наследственность и риск падения [136], вносят свой вклад в формирование показателя риска переломов [137–139].

Оценка микроархитектоники костной ткани может быть произведена путем гистоморфометрического анализа биоптата гребня подвздошной кости. Однако, несмотря на точность и высокую информативность, биопсия гребня подвздошной кости имеет очевидный и весьма существенный недостаток: это инвазивная процедура и, к тому же, прежде всего научно-исследовательский метод. Немаловажно и то, что гребень подвздошной кости не несет осевой нагрузки и менее подвержен низкотравматическим переломам, чем позвонки или шейка бедра. По этой причине были разработаны неинвазивные визуализирующие технологии с высокой разрешающей способностью, позволяющие оценить микроархитектонику кости: периферическая количественная компьютерная томография высокого разрешения [140], некоторые виды объемной компьютерной томографии [141, 142] и магнитно-резонансная томография [143]. К сожалению, эти методы до сих пор недоступны в рутинной практике ввиду высокой стоимости и достаточно серьезных сложностей в интерпретации. В клинической практике важно учитывать воспроизводимость и разрешающую способность метода, чувствительность к изменениям структурных параметров в период заболевания и лечения, а также возможности улучшения оценки риска остеопоротических переломов в сравнении с существующими подходами. Главной задачей для ученых, таким образом, является разработка легко доступной в клинических условиях неинвазивной технологии, которая бы давала возможность оценки костной микроструктуры с последующим клиническим применением полученной информации (в том числе в

прогностических целях). Возможно, таким методом может стать расчет трабекулярного костного индекса (ТКИ).

### ***Понятие о трабекулярном костном индексе. Воспроизводимость метода***

Трабекулярный костный индекс представляет собой тканевой показатель, оценивающий пиксельные отклонения по шкале градаций серого на денситометрических изображениях поясничного отдела позвоночника; другими словами – это непрямой показатель трабекулярной микроархитектоники. Он вычисляется при проецировании трехмерной структуры на плоскость [144]. Как в случае с большинством развивающихся технологий, расчет ТКИ совершенствовался от момента своего раннего описания [145] до появления более современных версий [146, 147].

В основе ТКИ лежит следующий принцип: плотная трабекулярная микроструктура, проецируемая на плоскость, формирует изображение, состоящее из большого числа отклонений (колебаний) значений пикселей малой амплитуды. Напротив, двухмерная проекция порозной трабекулярной структуры создает изображение с незначительным количеством отклонений значений пикселей, но большой амплитуды. Вариограмма этих проекций, представленная в виде суммы квадратов разных оттенков по шкале градаций серого между пикселями на определенном расстоянии, может служить для оценки 3D-структуры по существующим отклонениям на двухмерных проекциях [144]. В математическом смысле ТКИ – это угол наклона линии, полученной при логарифмическом преобразовании двухмерной вариограммы, где наклон характеризует частоту отклонений амплитуды по шкале градаций серого. Крутой наклон вариограммы с высоким показателем ТКИ ассоциирован с лучшей, более плотной структурой кости, в то время как низкие значения ТКИ указывают на ухудшение костной структуры, ее разрежение.

Один из основоположников этого метода профессор Дидье Ханс (Didier Hans) объясняет принципы интерпретации значений ТКИ, сравнивая это с видом на лес с воздуха: с большой высоты в лесу не могут быть четко различимы его

отдельные элементы (то есть деревья); точно так же и на денситометрическом изображении нельзя различить отдельные элементы его составляющих (трабекулы). Несмотря на то что оба этих «слабосильных» изображения не обладают достаточным разрешением, чтобы позволить идентифицировать отдельные трабекулы (по денситометрическому снимку позвоночника) или деревья (при взгляде на лес с воздуха), области разрежения кости в трабекулярных компартментах или проплешины в лесу совершенно точно будут заметны.

Так как денситометрический снимок, как правило, воспроизводим, ТКИ может быть быстро рассчитан на основании любого доступного денситометрического изображения, сделанного на денситометрах GE Lunar (iDXA, Prodigy; Мэдисон, Висконсин, США) и Hologic (QDR 4500, Delphi, Discovery; Уолтхэм, Массачусетс, США) [144]. ТКИ, стандартно измеряемый в поясничном отделе позвоночника, определяется с использованием той же области, что и при измерении МПК, так что позвонки, не включенные в расчет МПК (например, вследствие перелома или остеоартроза), исключаются и из анализа ТКИ. Хотя показатель ТКИ определяется для каждого позвонка, в практике для оценки риска переломов используется среднее значение для поясничного отдела позвоночника в целом (L1–L4).

Была предложена следующая градация значений ТКИ у женщин в постменопаузе:  $\text{ТКИ} \geq 1,35$  соответствует норме, ТКИ от 1,2 до 1,35 отображает стабильную структуру с частично нарушенной микроархитектоникой и, наконец, значения  $\text{ТКИ} \leq 1,2$  равнозначны существенному нарушению микроархитектоники. Эти отрезные точки были установлены рабочей группой по ТКИ, составленной из представителей разных стран [148], по аналогии с тремя категориями МПК, то есть нормальной костной массой, остеопенией и остеопорозом. К моменту начала проведения нашей работы группой исследователей во главе с профессором Ю. МакКлоски [149] при осуществлении масштабного метаанализа, включившего в себя 17809 человек обоих полов, были разработаны более жесткие критерии градации ТКИ:  $\geq 1,31$  – норма, от 1,31 до 1,23 – частичная деградация трабекулярной микроархитектоники,  $\leq 1,23$  – выраженная

деградация трабекулярной микроархитектоники. Впрочем, как и предыдущая классификация, это деление не окончательно, т.к. пороговые значения действительны в первую очередь для женщин в постменопаузе и не подтверждены для мужчин и женщин в пременопаузе, у которых развитие остеопороза чаще происходит на фоне заболеваний, приводящих к вторичному остеопорозу [150].

Корреляция между ТКИ, рассчитанным на основе денситометрических изображений, и 3D-параметрами костной микроархитектоники оценивалась рядом исследователей. В частности, Silva et al. [151] установили наличие значимой корреляции между ТКИ в поясничных позвонках и показателями периферической количественной компьютерной томографии высокого разрешения (пККТ-ВР) (объемная плотность, толщина кортикальной кости, трабекулярное число (Tb.N), разобщенность трабекул (Tb.Sp) и прочностью костной ткани в лучевой кости ( $r = 0,442-0,507$ ;  $p < 0,05$ )) у 22 женщин в постменопаузе с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ). Несмотря на то что наблюдается положительная связь между ТКИ и значениями объемной плотности, толщины кортикальной кости и прочности цельной кости в большеберцовой кости ( $r = 0,471-0,619$ ;  $p < 0,05$ ), корреляция ТКИ с Tb.N и Tb.Sp является значимой только после произведения поправки на массу тела ( $r = 0,573$  и  $r = -0,524$  соответственно). При этом не было отмечено связи между ТКИ и толщиной трабекул (Tb.Th) или трабекулярной прочностью ни в одном из оцениваемых локусов.

В более позднем исследовании Silva et al. [152] оценили корреляцию между ТКИ, полученным при центральной количественной компьютерной томографии, и показателями пККТ-ВР у 115 американок (71 в пременопаузе и 44 в постменопаузе). ТКИ коррелировал с трабекулярной объемной МПК (оМПК) в поясничных позвонках при пККТ-ВР ( $r = 0,664$ ) и с параметрами трабекулярной и кортикальной кости в шейке бедра ( $r = 0,346-0,651$ ) и проксимальном отделе бедра в целом ( $r = 0,491-0,643$ ) ( $p < 0,001$  для всех).

Simonelli et al. [153] проводили денситометрию 619 женщинам в возрасте от 30 до 90 лет с использованием аппарата GE Lunar Prodigy. По мере увеличения возраста наблюдалось значимое снижение показателей ТКИ во всех возможных

сочетаниях поясничных позвонков. ТКИ в области L1–L4 снизился на 16% в возрастном промежутке от 45 до 90 лет (против МПК в позвоночнике на -2,34 SD по Т-критерию). Ежегодная убыль ТКИ ( $\Delta$ ТКИ) возрастала после 65 лет (с -0,004 до -0,006). Зависимость ТКИ от возраста была показана еще в ряде исследований [154, 155].

Воспроизводимость метода оценивалась в нескольких исследованиях с повторными измерениями. При исследовании повторно у 30 человек в двух центрах [156] точность (коэффициент отклонения) составила 1,1 и 1,35% для МПК и 1,9 и 1,5% для ТКИ. У 92 индивидуумов с проведением повторной денситометрии позвоночника в течение 28 дней вычисленная краткосрочная воспроизводимость между наблюдениями для ТКИ и МПК в позвоночнике составила 2,1 и 1,7% соответственно [157]. В исследовании OPUS [158] краткосрочная точность, вычисленная у 60 пациентов после репозиции, равнялась 1,44% для ТКИ и 1,18% для МПК в поясничном отделе позвоночника. Наконец, Popp et al. [159] сообщили о 15 амбулаторных пациентах, обследованных трижды после репозиции, у которых коэффициент отклонения для показателей МПК в позвоночнике составил 0,9%, соответствующий коэффициент отклонения для ТКИ – 1,12%.

### ***Трабекулярный костный индекс как диагностический инструмент оценки риска переломов***

Ряд перекрестных исследований показал, что ТКИ ассоциирован с риском развития переломов тел позвонков, шейки бедра и других типов остеопоротических переломов у женщин в постменопаузе [160–165] (см. Таблицу 1).



**Таблица 1 – Основные результаты проспективных исследований возможностей трабекулярного костного индекса для предсказания риска низкотравматических переломов (адаптировано из: Silva et al., 2014 [166])**

<b>Исследование</b>	<b>Включенные пациенты</b>	<b>Период наблюдения, лет</b>	<b>Исследуемый результат</b>	<b>Отношение рисков (95% ДИ) для ТКИ в L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub></b>	<b>Отношение рисков (95% ДИ) для МПК в L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub></b>	<b>Отношение рисков (95% ДИ) для МПК бедра (Total Hip)</b>
Manitoba (Hans et al., 2011 [157])	29407 женщин в постменопаузе в возрасте 50 лет и более (1668 перенесли перелом)	4,7	Клинически значимые переломы тел позвонков, переломы бедра и основные остеопоротические переломы (по данным медицинских баз данных)	С поправкой на возраст • переломы тел позвонков – ОР 1,45 (1,32–1,58) • основные остеопоротические переломы – ОР 1,35 (1,29–1,42)	С поправкой на возраст • переломы тел позвонков – ОР 1,72 (1,55–1,91) • основные остеопоротические переломы – ОР 1,47 (1,39–1,55)	С поправкой на возраст • переломы тел позвонков – ОР 1,75 (1,58–1,96) • основные остеопоротические переломы – ОР 1,67 (1,58–1,76)

<b>Исследование</b>	<b>Включенные пациенты</b>	<b>Период наблюдения, лет</b>	<b>Исследуемый результат</b>	<b>Отношение рисков (95% ДИ) для ТКИ в L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub></b>	<b>Отношение рисков (95% ДИ) для МПК в L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub></b>	<b>Отношение рисков (95% ДИ) для МПК бедра (Total Hip)</b>
				• переломы бедра – ОР 1,46 (1,30–1,63)	• переломы бедра – ОР 1,31 (1,16–1,48)	• переломы бедра – ОР 2,55 (2,22–2,93)
OFELY (Boutroy et al., 2013 [167])	560 женщин в постменопаузе (всего 94 перелома)	8	Случаи клинически значимых переломов и переломов тел позвонков, исследованных в ходе рентгенографии	С поправкой на возраст, массу тела и предшествующие переломы • любые остеопоротические переломы – ОР 1,34 (1,04–1,73)	С поправкой на возраст, массу тела и предшествующие переломы • любые остеопоротические переломы – ОР 1,3 (1,06–1,58)	С поправкой на возраст, массу тела и предшествующие переломы • любые остеопоротические переломы – ОР 1,99 (1,52–2,62)

Исследование	Включенные пациенты	Период наблюдения, лет	Исследуемый результат	Отношение рисков (95% ДИ) для ТКИ в L <sub>1</sub> –L <sub>4</sub>	Отношение рисков (95% ДИ) для МПК в L <sub>1</sub> –L <sub>4</sub>	Отношение рисков (95% ДИ) для МПК бедра (Total Hip)
OPUS (Briot et al., 2013 [158])	1007 женщин в постменопаузе в возрасте 50 лет и более (у 82 пациенток остеопоротические переломы, из них у 46 – переломы тел позвонков)	6	Переломы тел позвонков, выявленные при рентгенографии, другие переломы – со слов пациента	Без поправки • переломы тел позвонков – ОР 1,54 (1,17–2,03) • основные остеопоротические переломы – ОР 1,62 (1,30–2,01)	Без поправки • переломы тел позвонков – ОР 1,75 (1,25–2,48) • основные остеопоротические переломы – ОР 1,47 (1,16–1,89)	Без поправки • переломы тел позвонков – ОР 1,73 (1,26–2,38) • основные остеопоротические переломы – ОР 1,65 (1,30–2,11)
JPOS (Iki et al., 2013 [168])	665 женщин в постменопаузе (92 с	8,3	Случаи переломов тел позвонков	С поправкой на возраст и МПК	С поправкой на возраст и ТКИ	Не исследовалось

<b>Исследование</b>	<b>Включенные пациенты</b>	<b>Период наблюдения, лет</b>	<b>Исследуемый результат</b>	<b>Отношение рисков (95% ДИ) для ТКИ в L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub></b>	<b>Отношение рисков (95% ДИ) для МПК в L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub></b>	<b>Отношение рисков (95% ДИ) для МПК бедра (Total Hip)</b>
	переломом тела позвонка)			• переломы тел позвонков – ОР 1,54 (1,17–2,02)	• переломы тел позвонков – ОР 1,27 (1,02–1,59)	

ДИ – доверительный интервал, ТКИ – трабекулярный костный индекс, МПК – минеральная плотность кости, ОР – отношение рисков

Как видно из Таблицы 1, где суммированы результаты проспективных исследований возможности использования ТКИ для прогнозирования риска переломов [166], все исследования доказали, что ТКИ является предиктором риска переломов у женщин в постменопаузе [157, 158, 167, 168]. Согласно данным исследования Manitoba [157], у пациенток с повторными низкотравматическими переломами, переломами тел позвонков и переломами бедра отмечались значимо более низкие ТКИ и МПК ( $p$  для всех  $<0,0001$ ) во всех локусах, чем у женщин без переломов. Снижение на 1 стандартное отклонение для ТКИ дает увеличение скорректированного по возрасту риска любых остеопоротических переломов крупных костей скелета на 35% (95% доверительный интервал (ДИ) для отношения рисков (ОР) 1,29–1,42; площадь под кривой операционной характеристики (AUC) 0,63) против 47% (ОР 95% ДИ 1,39–1,55; AUC 0,64) для МПК в поясничном отделе позвоночника и 68% (ОР 95% ДИ 1,58–1,78; AUC 0,68) для МПК в шейке бедра. Комбинация любого из показателей МПК (в поясничном отделе позвоночника, шейке бедра или проксимальном отделе бедра в целом) с ТКИ значимо улучшает прогнозирование переломов в сравнении с изолированным использованием МПК или ТКИ ( $p <0,0001$ ).

В проспективном исследовании OFELY с когортой из 560 белых женщин в постменопаузе (средний период наблюдения  $8 \pm 1,1$  года) было показано, что у женщин с подтвержденными низкотравматическими переломами ( $n = 94$ , любой локализации) отмечались более низкие значения МПК ( $-1,9 \pm 1,2$  против  $-1,4 \pm 1,3$  по Т-критерию;  $p <0,001$ ) и ТКИ ( $1,237 \pm 0,098$  против  $1,284 \pm 0,105$ ;  $p <0,001$ ) в поясничных позвонках, чем у обследуемых без повторных переломов ( $n = 466$ ) [167]. После проведения поправки на возраст, массу тела и наличие предшествующего перелома в ходе многофакторного анализа роль ТКИ оставалась статистически значимой для оценки относительного риска переломов (ОР 1,34; 95% ДИ 1,04–1,73). До 37% переломов произошли при значениях ТКИ в поясничном отделе позвоночника, относящихся к самому нижнему квартилю (без учета МПК).

Столь же существенно уменьшилась после поправки на различные переменные, но оставалась значимой разность значений ТКИ и в исследовании Iki et al. [168] (1,175 против 1,193;  $p = 0,0386$ ). Показатели AUC для МПК в поясничном отделе позвоночника, ТКИ и их комбинации составили соответственно 0,673, 0,682 и 0,700. ТКИ сохранял прогностическую способность в отношении переломов тел позвонков после проведения поправки на возраст и МПК (ОР 1,54; 95% ДИ 1,17–2,02). Использование комбинации ТКИ и МПК в поясничном отделе позвоночника не показало значимо большую эффективность, чем одной только МПК. При разделении пациентов на 3 группы по показателю ТКИ (норма, частичная и выраженная деградация трабекулярной микроархитектоники) более высокая доля случаев переломов позвонков наблюдалась в группах с низким ТКИ для любой категории МПК.

В исследовательской работе Briot et al. [158] женщины с повторными переломами были старше и имели более низкие значения ТКИ и МПК во всех исследуемых участках скелета (поясничный отдел позвоночника, шейка бедра и проксимальный отдел бедра в целом), чем те, у кого в анамнезе был лишь один перелом. Для прогнозирования повторных остеопоротических переломов с клиническими проявлениями диагностические возможности ТКИ были значимо лучше, чем МПК в поясничном отделе позвоночника, но аналогичны МПК в проксимальном отделе бедра и шейке бедра. Сочетание ТКИ и МПК в данном случае не давало дополнительных преимуществ.

Ввиду выявленных прогностических возможностей ТКИ его определение было введено в алгоритм индивидуальной 10-летней оценки вероятности переломов FRAX® [149].

### ***Возможности трабекулярного костного индекса для оценки эффективности лечения остеопороза***

В ряде ретроспективных и проспективных исследований оценивали влияние лечения остеопороза на показатель ТКИ в поясничных позвонках [159, 169–171].

Krieg et al. [169] ретроспективно изучали действие антирезорбтивных средств (86% – бисфосфонаты, 10% – ралоксифен и 4% – кальцитонин) на ТКИ в когорте женщин в возрасте 50 лет и старше. Исследуемая группа включала 534 женщины, начавших получать терапию *de novo*, с высокой приверженностью к лечению (определенной как коэффициент соблюдения назначений более 75%) и 1150 нелеченых женщин, повторно обследованных по прошествии среднего временного интервала 3,7 года. Были зафиксированы достоверные ( $p < 0,001$ ) признаки сходного по выраженности снижения средней МПК ( $-0,36 \pm 0,05\%/год$ ) и среднего ТКИ ( $-0,31 \pm 0,06\%/год$ ) в поясничном отделе позвоночника относительно изначального уровня для нелеченых больных. У леченых женщин, напротив, наблюдался рост показателя МПК на  $1,86 \pm 1,8\%/год$  ( $p < 0,002$ ), в то время как ТКИ улучшился лишь на  $0,2 \pm 1,9\%/год$  ( $p < 0,001$ ).

Другое исследование [159] продемонстрировало проявление положительного эффекта на ТКИ спустя 3 года у женщин, лечившихся золедроновой кислотой ( $n = 54$ ), в сравнении с группой, принимавшей плацебо ( $n = 53$ ). У пациентов, получавших золедроновую кислоту, отмечено значимое повышение МПК в поясничном отделе позвоночника относительно начального уровня на 12, 24 и 36-й месяцы ( $+4,96$ ,  $+7,88$  и  $+9,58\%$  соответственно;  $p < 0,0001$  для всех). Повышение ТКИ у них обнаруживалось на 24-й ( $+1,11\%$ ;  $p < 0,05$ ) и 36-й месяц ( $+1,41\%$ ;  $p < 0,04$ ) лечения, тогда как у женщин, получавших плацебо, не было отличий ТКИ от изначального уровня в любой из отрезных точек.

Кроме того, ТКИ оценивался в исследовании с участием 82 женщин, получавших терипаратид в течение 2 лет. МПК в поясничных позвонках возросла на  $7,6\%$  ( $p < 0,001$ ), ТКИ – на  $4,3\%$  ( $p < 0,001$ ). За 2 года не было отмечено корреляции между значениями прироста МПК и ТКИ относительно изначального уровня [170].

Наконец, McClung et al. [171] исследовали воздействие деносумаба на ТКИ за 36-месячный период у женщин из протокола FREEDOM. В этом 3-летнем рандомизированном двойном слепом исследовании женщины с постменопаузальным остеопорозом получали плацебо или 60 мг деносумаба п/к

каждые 6 месяцев. В когорте пациенток ТКИ был получен ретроспективно с сохранением заслепления. У 285 женщин (128 в группе приема плацебо, 157 – деносумаба; средний возраст 73 года) отмечались сопоставимые значения ТКИ в начальной точке и при одном и более последующих посещениях. Средняя МПК в поясничном отделе позвоночника составила  $-2,79$  SD по Т-критерию, средний ТКИ – 1,2. Среди пациенток, получавших лечение деносумабом, МПК увеличилась по сравнению с ТКИ на 5,7% против 1,4% в группе плацебо на 12-й месяц лечения, на 7,8 и 1,9% соответственно на 24-й месяц терапии и продолжала увеличиваться в дальнейшем (+9,8% против +2,4% на 36-м месяце терапии). Изменения ТКИ не коррелировали значимо с изменениями МПК как в абсолютном, так и в процентном выражении (все  $r^2 < 0,06$ ).

Таким образом, в целом влияние антиостеопоротической терапии на ТКИ гораздо меньше по величине, чем на МПК. Возможно, это объясняется тем, что улучшение МПК, в частности при антирезорбтивной терапии, происходит вследствие усиления минерализации и заполнения полостей при ремоделировании. Интенсивность протекания этих процессов более существенна по сравнению с улучшением трабекулярной микроструктуры, которая оценивается по ТКИ. Требуется продолжение исследований для уточнения гипотезы, может ли связанное с лечением повышение ТКИ являться показателем эффективности терапии в отношении предотвращения новых переломов.

### ***Возможности применения трабекулярного костного индекса при вторичном остеопорозе***

Вторичный остеопороз, возникающий на фоне различных заболеваний, включает в себя разнообразные по морфологическим характеристикам поражения костной ткани, отличные по патогенезу, клиническим проявлениям и подходам к лечению. Например, при глюкокортикоид-индуцированном остеопорозе (ГКО) наблюдается преимущественное подавление костеобразования, небольшая потеря МПК и высокий риск переломов [9, 172, 173].



Сахарный диабет 2 типа – другой пример патологии, при которой риск перелома также увеличивается, несмотря на значения МПК даже более высокие, чем у людей без диабета [174–176]. При тиреотоксикозе, напротив, наблюдается быстрая потеря костной ткани, причем преимущественно в кортикальном компартменте [177, 178]. Целый ряд работ посвящен оценке ТКИ при вторичном остеопорозе [151, 179–185]: показано, что ТКИ ассоциирован с низкотравматическими переломами у пациентов с диабетом [179], ревматоидным артритом [180], первичным гиперпаратиреозом [181, 182] и инциденталомой надпочечников (субклиническим гиперкортицизмом) [183]. Данные, приведенные в тезисах докладов конференций, указывают на то, что ТКИ также связан с развитием переломов у пациентов, длительно получающих терапию глюкокортикоидами [184] и страдающих хронической болезнью почек [185]. Вместе с тем нами ранее было показано, что у больных с эндогенным гиперкортицизмом, преимущественно с БИК, при ретроспективном анализе данных 182 пациентов (медиана возраста – 35 лет) ТКИ, как и МПК, был менее значимым для выявления людей с повышенным риском низкотравматических переломов в сравнении с уровнем свободного кортизола в суточной моче [186]. При этом подавляющее большинство этих молодых пациентов имели выраженную или частичную деградацию костной микроархитектоники, и только у 16% ТКИ соответствовал нормальным значениям, согласно разработанной градации для женщин в постменопаузе [187]. Это свидетельствует о значительном повреждении трабекулярной микроструктуры в целом у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. Определенные ограничения исследования были связаны с ретроспективной оценкой уже случившихся переломов и невозможностью динамического наблюдения этих больных ввиду тяжести их состояния. При экзогенном гиперкортицизме, в свою очередь, само заболевание, по поводу которого назначаются глюкокортикоиды, как правило, уже оказывает влияние на состояние костной ткани. Например, при бронхиальной астме имеется сопутствующая гипоксия и аутоиммунный компонент; ревматоидный артрит доказанно приводит к снижению МПК и повышает риск переломов даже без

назначения глюкокортикоидов, а при болезни Крона отмечаются существенные нарушения всасывания нутриентов в кишечнике, в т.ч. кальция.

Colson et al. [184] изучали влияние длительной терапии глюкокортикоидами на ТКИ у женщин (прием глюкокортикоидов в дозе 5 мг/сут и выше (в пересчете на преднизолон) в течение 1 или более лет). МПК в поясничном отделе позвоночника и ТКИ оценивались у 136 женщин в возрасте от 45 до 80 лет. У пациенток, принимавших глюкокортикоиды, наблюдалось снижение ТКИ на 4% ( $p < 0,0001$ ) в сравнении с нормальными значениями для соответствующих возрастных категорий; при этом не было отмечено никаких изменений МПК ( $p = 0,49$ ). Подобные результаты были получены даже у тех, кто получал минимальную дозу, т.е. 5 мг глюкокортикоидов в сутки ( $p = 0,0012$ ). Снижение ТКИ на 3,4% наблюдалось у пациенток, леченных глюкокортикоидами, без предшествующих переломов ( $p = 0,0001$ ), на 6,2% ( $p = 0,0007$ ) – с переломами тел позвонков, на 4,6% ( $p < 0,035$ ) – с одним периферическим низкотравматическим переломом и на 7,8% ( $p < 0,002$ ) – с двумя или более периферическими низкотравматическими переломами. Кроме того, скорректированное по возрасту отношение рисков (ОР) для ТКИ составило 1,6 (95% ДИ 1,04–2,47) при периферических остеопоротических переломах и 1,62 (95% ДИ 1,02–2,59) при переломах тел позвонков, в то время как значимой связи между риском переломов и МПК не было выявлено (ОР 1,47; 95% ДИ 0,96–2,26 и ОР 1,56; 95% ДИ 0,97–2,51 соответственно). Несмотря на это, необходимы дальнейшие исследования для выяснения возможности сравнительного использования ТКИ и МПК в целях оценки риска переломов в условиях терапии глюкокортикоидами.

Сразу три независимых исследования были посвящены изучению ТКИ при первичном гиперпаратиреозе [151, 181, 182]. Одно из них обсуждалось ранее [151]. В работе Romagnoli et al. [181] (73 белые женщины в постменопаузе с ПГПТ) в группе из 29 пациенток с переломами позвонков, установленными по результатам рентгенографии, показатели ТКИ были значимо ниже, чем у 44 больных без переломов ( $1,14 \pm 0,1$  против  $1,22 \pm 0,1$  соответственно;  $p < 0,01$ ). Средние значения ТКИ у пациентов с внепозвоночными переломами ( $n = 18$ ) и без них ( $n = 55$ )

различались незначительно. ROC-анализ показал, что ТКИ ассоциирован с переломами тел позвонков (AUC 0,716; 95% ДИ 0,590–0,841;  $p = 0,002$ ), как и с длительностью постменопаузального периода (AUC 0,717; 95% ДИ 0,595–0,840;  $p = 0,002$ ). Ранее разработанная для ТКИ отрезная точка –  $<1,2$  – продемонстрировала хорошие диагностические возможности в определении наличия множественных переломов тел позвонков (чувствительность 80%, специфичность 60%), однако исследование было ограничено малым количеством случаев переломов.

В проспективном наблюдательном исследовании, включавшем 92 пациента с ПГПТ (из них 74 женщины в возрасте  $62,7 \pm 10,1$  года) и 98 контрольных лиц, изучалась связь между переломами позвонков и ТКИ [182]. Выявлена ассоциация ТКИ с переломами тел позвонков (ОР 1,4; 95% ДИ 1,1–1,9;  $p = 0,02$ ), не зависящая от показателей МПК в поясничном отделе позвоночника, возраста, пола и ИМТ. Несмотря на то что ТКИ улучшался к 24-му месяцу после хирургического лечения, он оставался практически неизменным у консервативно лечившихся пациентов. Стоит отметить, что у пациентов с ПГПТ, включенных в это исследование, проявлялась склонность к более активному течению заболевания, отмеченная лишь после окончания исследования, с весьма высокой распространенностью переломов тел позвонков (43,5%) и нефролитиаза (47,8%). Тем не менее вывод о связи ТКИ с риском развития низкотравматических переломов позвонков совпадал с результатами исследования Romagnoli et al. [181], включавшего более типичную когорту пациенток с ПГПТ.

### ***Ограничения использования метода***

Несмотря на большое накопленное количество исследований и состоявшееся включение ТКИ в алгоритм FRAX<sup>®</sup>, по-прежнему остаются некоторые вопросы в отношении клинического применения метода. Например, ТКИ, как правило, меньше у мужчин, чем у женщин, при исследовании на аппарате GE Lunar. Это наблюдение, действительное только для денситометров GE Lunar, крайне любопытно ввиду прежних заключений гистоморфометрии и пККТ-ВР о более сохранной трабекулярной микроархитектонике у пожилых мужчин по сравнению

с женщинами [188, 189]. В этой области совершенно точно необходимы дальнейшие исследования с сопоставлением результатов ТКИ с объемными показателями, вычисляемыми при пККТ-ВР, и сравнением значений ТКИ, полученных на разных денситометрах, между собой.

Обсуждая ограничения применения ТКИ, обязательно нужно уделить внимание дегенеративным заболеваниям позвоночника. Остеохондроз позвоночника широко распространен у пожилых людей [190]. Известно, что сопровождающие его изменения – искривление позвоночного столба, образование остеофитов и деформации межпозвонковых дисков – могут вносить помехи в измерение показателей денситометрии позвоночника. В этом случае показания МПК будут искусственно завышены [191].

Dufour et al. [156] изучили влияние остеохондроза на ТКИ в подгруппе из 390 женщин в возрасте от 50 до 88,5 года в перекрестном исследовании, проводившемся с целью определения возрастзависимых изменений ТКИ в когорте белых француженок. Женщины были распределены в 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия процессов, характерных для остеохондроза (в международной версии – остеоартрита позвоночника), исключительно на уровне L4, согласно определению Международного общества по клинической денситометрии (International Society for Clinical Densitometry – ISCD). Пациентки с выраженными признаками остеохондроза и без таковых не различались по возрасту и индексу массы тела (ИМТ). На уровне L4 МПК была значительно больше у больных, нежели в группе контроля (+19%), в то время как по ТКИ значимого различия между группами обнаружено не было (-3,2% у больных в сравнении с контролем,  $p$  не уточнено). Хотя тяжесть остеохондроза значимо коррелировала с МПК ( $r = 0,503$ ;  $p < 0,001$ ), корреляции с ТКИ не было выявлено ( $r = -0,067$ ;  $p = 0,426$ ).

Так или иначе, для подтверждения этих данных необходимы дополнительные исследования. На текущий момент не опубликовано достоверных исследований, посвященных изучению потенциального воздействия переломов позвонков на ТКИ.

Вместе с тем при исследовании ТКИ существует ряд других потенциальных проблем (например, постепенное ухудшение разрешающей способности вследствие «старения» рентгеновской трубки или неполноценности приемника), которые могут приводить к искажению ТКИ вплоть до полной невозможности интерпретации значений [145]. Помимо этого, из-за поглощения рентгеновских лучей как костной, так и мягкими тканями возрастание толщины мягких тканей может оказывать то же воздействие на ТКИ, что и цифровой шум, занижая значение ТКИ. В самом крупном исследовании, посвященном ТКИ – Manitoba [154], – была выявлена отрицательная связь между ТКИ в поясничном отделе позвоночника и индексом массы тела ( $r = -0,15$ ;  $p < 0,001$ ), в то время как показатели МПК демонстрировали положительную корреляцию с данным показателем ( $r = 0,29$  для поясничного отдела позвоночника,  $p < 0,001$ ). Это отражает технические трудности в проведении анализа ТКИ у людей с ожирением. Тем не менее ТКИ предположительно обладает способностью выявлять повреждения в костной структуре у тучных пациентов. Однако при анализе можно переоценить объем жировых отложений у пациентов с высоким процентом мышечной массы тела или недооценить – с низкой, что может привести к завышению или занижению значений ТКИ соответственно. Кроме того, при высоком индексе массы тела необходимо различать накопление висцерального жира (напрямую влияет на показатель ТКИ, определяемый по денситометрии поясничного отдела позвоночника) и отложение жировой ткани в других местах, что приходится дифференцировать с учетом пола и наследственной предрасположенности. (К тому же программное обеспечение современных денситометров, например, GE Lunar iDXA, предполагает возможность предварительного расчета «сухой» и жировой массы при проведении денситометрии всего тела. Существуют пороговые значения ИМТ при абдоминальном ожирении, вне пределов которых расчет ТКИ может быть неверен и потому нецелесообразен: 15-35 кг/м<sup>2</sup>. Применение ТКИ у людей с ИМТ вне этого интервала возможно, но интерпретация полученных результатов будет затруднена независимо от пола и возраста.)

Другой очевидный и серьезный (пусть и временный) фактор, ограничивающий использование ТКИ в клинической практике – отсутствие надежных, официально утвержденных отрезных точек, разграничивающих нормальные и патологические значения ТКИ. Предложенные ранее пороговые показатели до сих пор применялись только у женщин в постменопаузе, и требуется проведение дополнительных масштабных клинических исследований для определения оптимальных интервалов соответственно возрасту и полу у здоровых людей. Поэтому в клинической практике значение ТКИ редко используется само по себе и обычно вводится в алгоритм FRAX<sup>®</sup>, оказывая влияние на результаты расчета индивидуальной 10-летней вероятности переломов и, таким образом, на принятие решения о начале терапии остеопороза.

Наконец, результаты ТКИ могут быть несопоставимы, если получены на разных денситометрах. Это ограничение теоретически преодолимо. Определение ТКИ включает перекрестный калибровочный процесс с применением фантома со шкалой градаций серого для ТКИ. Это позволяет быть уверенным, что у пациента будет то же значение ТКИ при сканировании на других денситометрах той же модели и за счет использования такой же исходной кривой – на денситометрах другой модели. Несмотря на это, сохраняются некоторые нелинейные зависимости, которые могут по-прежнему влиять на способ отображения костной ткани денситометрами. В частности, на расчет ТКИ влияет разрешение изображений, получаемых отдельными денситометрами [145]. Результат ТКИ является производным анализа денситометрических изображений и, таким образом, зависит от качества полученных снимков. Фантомный эквивалент для стандартизации ТКИ на настоящий момент пока не разработан.

Хотя ТКИ проявляет сильную корреляционную связь с показателями трабекулярной микроархитектоники по данным микрокомпьютерной томографии в исследованиях *ex vivo*, *in vivo* была обнаружена лишь умеренная связь. Кроме того, слабость корреляции между ТКИ и толщиной трабекул указывает на то, что расчет ТКИ не может в полной мере учесть некоторые аспекты трабекулярной микроархитектоники, оцениваемые визуализирующими методами с большей

разрешающей способностью (такими как, например, пККТ-ВР). На сегодняшний день этот метод имеет дополнительное значение по отношению к стандартной денситометрии и традиционно определяемой ею МПК, но, как можно было понять из вышеизложенного, во многих случаях необходим, несмотря на все перечисленные допущения.

### ***Заключение***

Результаты исследований, посвященных ТКИ, за последние 10 лет были суммированы в обзоре литературы Harvey et al. [192]. По приведенным в нем данным можно сформулировать следующие ключевые положения, касающиеся ТКИ: 1) у женщин в постменопаузе и мужчин с предшествующими низкотравматическими переломами ТКИ более низкий по сравнению с показателем у лиц без переломов; 2) ТКИ дополняет данные, получаемые при стандартной денситометрии поясничного отдела позвоночника; 3) значения ТКИ ниже у женщин, перенесших низкотравматические переломы, даже в отсутствие остеопороза или остеопении по результатам денситометрии; 4) ТКИ служит предиктором риска переломов у женщин в постменопаузе, как и значения МПК в поясничном отделе позвоночника; 5) эффективность препаратов для лечения остеопороза различается в той степени, в которой они влияют на показатель ТКИ; 6) ТКИ ассоциирован с риском переломов у пациентов с вторичным остеопорозом, т. е. способен распознавать нарушения костной микроархитектоники вне зависимости от исходной причины.

#### **1.4.1. ТКИ при эндогенном гиперкортицизме**

Эффективность использования ТКИ при вторичном остеопорозе вследствие эндогенного гиперкортицизма (т.н. глюкокортикоид-индуцированном остеопорозе, ГКО) уже получила подтверждение в нескольких исследованиях [183, 186], причем высокая чувствительность и специфичность метода сохранялась даже в случаях мягкого течения заболевания, когда диагностической мощности МПК

было недостаточно (например, при субклиническом синдроме Кушинга) [183, 193]. В качестве модели заболевания обычно рассматривается БИК, как наиболее типичный вариант эндогенного гиперкортицизма. Избыток кортизола оказывает преимущественное негативное воздействие на трабекулярную кость, поэтому при ГКО прежде всего страдают позвонки, тела которых содержат большое количество трабекул. В результате у таких пациентов обнаруживается снижение не только МПК, о чем было хорошо известно и раньше [186], но и ТКИ, что в итоге приводит к развитию остеопороза и низкотравматическим переломам.

Нормализация уровня кортизола облегчает протекание репаративных процессов в костной ткани. В ряде сообщений было зафиксировано восстановление костной ткани после лечения эндогенного гиперкортицизма (БИК) [194, 195]. В работе Koumakis et al. [194] проанализирована динамика денситометрических показателей, в т.ч. и ТКИ, в группе из 31 молодого пациента (20 женщин и 11 мужчин, средний возраст  $36,8 \pm 12,4$  года) после проведения радикального (трансназальная аденомэктомия и/или двусторонняя адреналэктомия) или комбинированного (с применением блокаторов стероидогенеза или пасиреотида) лечения. Была выявлена значимая прибавка МПК и ТКИ после достижения ремиссии как в абсолютных значениях ( $p < 0,01$  и  $p < 0,0001$  соответственно), так и в процентном отношении: на 3,1% через 1 год и на 6,2% через 2 года наблюдения для МПК; аналогичные показатели для ТКИ составили 6,9% за 1 год и 13,8% за 2 года наблюдения. Однако никакой корреляции между МПК и ТКИ ни до, ни после лечения обнаружить не удалось.

Любопытные результаты получили Kim et al. [195]. В их сообщении у 34-летнего мужчины после трансназальной аденомэктомии по поводу БИК в первые же 8 месяцев после операции значения ТКИ достигли показателей, соответствующих норме; при этом показатели МПК не улучшились. Что интересно, после назначения терипаратида в целях лечения остеопороза МПК за 2 года ожидаемо возросла на 53,9%, однако подобного по амплитуде повышения ТКИ не произошло.



Несмотря на имеющиеся сведения относительно изменений ТКИ в условиях вторичного остеопороза вследствие эндокринопатий, полного понимания механизмов нарушения костной (в частности трабекулярной) микроархитектоники нет и по сей день ввиду весьма малого числа посвященных этой теме исследований.

#### **1.4.2. ТКИ при акромегалии**

Прежде чем говорить о публикациях, касающихся использования ТКИ при акромегалии, следует рассказать о диагностических трудностях оценки потери костной массы, развивающейся на фоне этого заболевания. Несмотря на относительно большое количество исследований, посвященных изучению остеопороза вследствие акромегалии, объем точной и непротиворечивой информации на эту тему по-прежнему недостаточен.

По имеющимся на сегодняшний день данным [196], избыток СТГ/ИФР-1, возникающий при акромегалии, приводит к интенсификации костного обмена, потере костной массы и повышенной склонности к переломам. Стоит отметить, что в локусах, имеющих большое содержание трабекулярной костной ткани, а именно в поясничных позвонках, МПК у пациентов с акромегалией и здоровых лиц существенно не различается; в шейке бедра же, где превалирует кортикальная кость, при акромегалии происходит существенный прирост костной плотности [197]. Однако, несмотря на «нормальные» показатели МПК, в этой когорте пациентов происходят низкотравматические переломы, частота и риск возникновения, а также прогрессирование которых не связаны с плотностью костной ткани и не зависят от наступления ремиссии болезни, что навело исследователей на мысль о развитии в условиях избытка СТГ/ИФР-1 микроструктурных повреждений кости, не выявляемых при стандартной денситометрии [198, 199].

При изучении данных литературы обращают на себя внимание два обстоятельства. Во-первых, в отличие от происходящего у пациентов с остеопорозом снижения МПК, при акромегалии его обычно не наблюдается,

напротив, происходит повышение МПК, хотя фиксируются и обратные случаи. Так, при сравнении групп из 29 пациентов и 42 здоровых добровольцев [200] значимое снижение Т-критерия МПК в первой группе было определено лишь в проксимальном отделе бедра в целом (Total Hip) ( $p = 0,037$ ). Снижение это не достигало даже порога остеопении, что не позволяет говорить о сколь-нибудь существенном отрицательном влиянии гиперсекреции СТГ/ИФР-1 на МПК. Более того, была установлена слабая положительная корреляция между ИФР-1 и МПК в поясничном отделе позвоночника (L1–L4) ( $r = 0,259$ ,  $p = 0,029$ ). В некоторых исследованиях продемонстрировано значимое повышение МПК по сравнению со здоровыми людьми (особенно при наличии активной стадии заболевания) [201–204], в других же различий в показателях костной плотности обнаружено не было [205–208]. Причиной таких расхождений, скорее всего, является несовершенство самой денситометрической методики и ее слабая применимость при акромегалии. Стандартная денситометрия дает двухмерное изображение, позволяя оценить лишь плоскостную МПК (пМПК), которая существенно зависит от размера кости, толщины подкожной жировой клетчатки, содержания желтого костного мозга; кроме того, DXA не позволяет различить трабекулярный и кортикальный компартменты, каждый из которых вносит свой вклад в сопротивляемость кости нагрузкам [207]. Указанные сложности преодолеваются с помощью количественной компьютерной томографии (ККТ), позволяющей создать трехмерную проекцию и рассчитать объемную (оМПК) для каждого из компартментов в отдельности.

В исследовании Valassi et al. [209] в ходе пККТ-ВР было выявлено снижение оМПК у пациентов с акромегалией по сравнению с контрольными лицами: в трабекулярной костной ткани – во всех участках проксимального отдела бедренной кости, включая шейку бедра ( $p < 0,001$ ; в большом вертеле  $p = 0,001$ ), в кортикальной костной ткани – лишь в большом вертеле и бедре в целом ( $p = 0,023$  и  $0,003$  соответственно). Аналогичные изменения оМПК зафиксированы при сопоставлении пациентов в стадии ремиссии и больных с сохраняющейся активностью акромегалии (у последних показатели были значимо ниже). Что

интересно, снижение оМПК наблюдалось вне зависимости от наличия других факторов, влияющих на состояние костного обмена, в частности полового статуса (эугонадизм или гипогонадизм). Уменьшение костной плотности сочеталось с одновременным утолщением кортикальной кости и увеличением площади поперечного среза проксимального отдела бедра у пациентов с акромегалией, особенно в активной стадии (все  $p < 0,05$ ), однако при исключении из анализа лиц с гипогонадизмом подобного феномена отмечено уже не было. Различий в значениях пМПК не было обнаружено ни между пациентами и контрольными лицами, ни внутри когорты пациентов при сравнении больных с ремиссией заболевания и с ее отсутствием. Между длительностью заболевания и оМПК трабекулярной кости была установлена обратная связь, сохранявшаяся после проведения поправок на половую принадлежность, половой статус и активность заболевания: в проксимальном отделе бедра в целом ( $r = -0,42$ ,  $p = 0,023$ ) и в межвертельной области ( $r = -0,41$ ,  $p = 0,026$ ). При этом в подгруппе пациентов с ремиссией не было найдено ассоциации длительности заболевания с каким-либо показателем пККТ. Полученные результаты перекликались со сведениями, представленными Madeira et al. [210]. Согласно полученным ими данным, пККТ-ВР позволила обнаружить снижение трабекулярной оМПК и ухудшение микроархитектоники в дистальных отделах лучевой и большеберцовой костей у эугонадных пациентов вне зависимости от наличия ремиссии акромегалии.

Как следует из предыдущего абзаца, главным и наиболее достоверным предиктором ухудшения оМПК трабекулярной кости представляется длительность заболевания, что связано в том числе с сохранением эффекта экспозиции высоких концентраций СТГ/ИФР-1 на костную ткань даже после достижения биохимической ремиссии, вследствие чего микроструктура трабекулярной кости, несмотря на улучшение, все же не достигает нормальных показателей. Подобное можно сказать и о кортикальном компартменте, однако с оговорками, т.к. не во всех участках костного скелета оМПК кортикальной кости претерпевала одинаковые (однонаправленные) изменения [197, 210]. Не последнее значение в данном случае имеют различия в анатомическом строении костей, несущих осевую нагрузку [211],

и в частности распределение контрфорсов в них, которое в проксимальном отделе бедра не подчиняется строго закону Вольфа [212, 213]. Избыточный анаболический эффект СТГ/ИФР-1 при акромегалии, проявляющийся в утолщении кортикальной кости и в еще большей степени – в деформирующих изменениях мягкотканых элементов опорно-двигательной системы, может приводить к перераспределению осевой нагрузки даже при обычной двигательной активности пациентов, что в дальнейшем приводит к перестройке как трабекулярного, так и кортикального компартментов в позвонках, бедренной и большеберцовой костях и других участках скелета.

Возможно, различия в строении костей объясняют тот факт, что кортикальный и трабекулярный компартменты по-разному изменяются в условиях гиперсекреции СТГ/ИФР-1 [197, 205]. Даже в тех случаях, когда выявлялось снижение МПК в L1–L4, отмечался одновременный прирост толщины кортикальной кости в проксимальном отделе бедра, где данный тип костной ткани преобладает [214]. У мышей гиперсекреция СТГ/ИФР-1 была ассоциирована с усилением костного обмена и низкой объемной МПК (оМПК) кортикальной кости по данным пККТ-ВР в позвонках, бедренной и большеберцовой костях [215].

Во-вторых, вместо МПК как важного прогностического фактора риска низкотравматических переломов на первый план выходит половой статус пациента, т.е. сохранная или нарушенная в силу разных причин секреция половых стероидов. Более того, значения МПК у пациентов с акромегалией прямо зависят от наличия или отсутствия гипогонадизма: в одном из относительно ранних исследований [216] указывалось на то, что у эугонадных пациентов с акромегалией прирост костной массы и, следовательно, МПК происходит интенсивнее, чем у страдающих еще и гипогонадизмом ( $p = 0,002$  для пациентов с активной стадией и  $p = 0,009$  для пациентов в ремиссии), причем активность основного заболевания, длительность течения акромегалии к моменту обследования и длительность последующего наблюдения не влияли на прирост МПК в той же степени, что и выраженность и длительность существования гипогонадизма. Гипогонадизм, безусловно, является одним из важнейших факторов, обуславливающих развитие

остеопении у лиц, страдающих акромегалией [197, 204, 217], однако его негативное воздействие проявляется, по-видимому, в локусах с преимущественным распространением трабекулярной кости, например, в позвонках. Подтверждением этому может служить уже упомянутое исследование Battista et al. [216], также проведенное с использованием ККТ.

Наконец, установлено, что даже при относительно длительной (более 1 года) ремиссии акромегалии риск переломов, будучи высоким до лечения, практически не изменяется. Mazziotti et al. [208] представили данные, согласно которым МПК в шейке бедра при стандартной денситометрии сохраняется сниженной в течение 3 лет наблюдения у пациентов как с активной стадией заболевания, так и находящихся в ремиссии. Это снижение явилось значимым прогностическим фактором в отношении риска переломов тел позвонков у пациентов в ремиссии. Весьма вероятно, что сопутствующий гипогонадизм вносит свой вклад в персистенцию низкой МПК, так как в клинической практике не всегда проводится его диагностика и лечение в послеоперационном периоде, в т.ч. в случае наступления ремиссии основного заболевания, особенно у пожилых пациентов.

Что касается использования ТКИ в условиях гиперсекреции СТГ/ИФР-1, то до настоящего времени таких работ практически не проводилось. В исследовании Hong et al. [218] описано существенное снижение ТКИ у больных в активной стадии акромегалии (при сравнении со здоровыми лицами;  $p = 0,005$  для мужчин и  $p = 0,001$  для женщин), происходившее вне зависимости от показателей МПК. Пациенты с сопутствующим гипогонадизмом имели более низкие значения ТКИ, чем обследованные из группы контроля ( $p$  для обоих полов  $<0,05$ ). Эти результаты дают повод предположить, что довольно высокая частота низкотравматических переломов у пациентов с акромегалией [199, 208] может быть связана со снижением ТКИ.

## **1.5. Мониторирование и лечение вторичного остеопороза при акромегалии**

В первом консенсусе по диагностике и лечению осложнений акромегалии, опубликованном в 2003 г., измерение МПК с помощью денситометрии было рекомендовано только у пациентов с сопутствующим гипогонадизмом [219]. В 2013 г. в пересмотренных рекомендациях было подчеркнуто, что переломы позвонков могут происходить у пациентов с акромегалией вне зависимости от МПК, затрудняя выявление лиц с риском таких переломов, вследствие чего рекомендовано проведение боковой рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника для диагностики переломов в этой клинической ситуации [220]. Однако рентгенография была рекомендована лишь для пациентов с клинической симптоматикой (боли в позвоночнике). Стоит отметить, что предшествующие переломы тел позвонков, даже бессимптомные, могут predispose к переломам в дальнейшем как при акромегалии [199, 208], так и в общей популяции [221], в рамках которой подобные переломы ассоциированы со сниженной выживаемостью [222], повышенным риском низкотравматических переломов в будущем [223] и ухудшением качества жизни [224]. Переломы позвонков в грудном отделе могут снижать жизненную емкость легких, что сказывается на сердечно-легочной деятельности [225]. В связи с этим оправдано проведение боковой рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника для выявления компрессионных переломов у пациентов с акромегалией, несмотря на неустановленную экономическую эффективность этого скрининга. Существующие рекомендации не дают точных указаний относительно сроков повторной рентгенографии позвоночника в течение периода наблюдения [226]. Опираясь на данные проспективных исследований [199, 208], представляется обоснованным проведение рентгенографии позвоночника каждые 18-24 месяца у пациентов с акромегалией и наличием риска развития переломов тел позвонков (т.е. у пациентов с активной стадией заболевания, и/или нелеченым гипогонадизмом, и/или предшествующими переломами тел позвонков). Стоит отметить, что, по существующим данным [227], лишь рентгенологическая оценка переломов тел позвонков получила одобрение американского Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA),

чего нельзя сказать о денситометрии. В клинической практике возможно применение полуколичественной оценки позвонков (морфометрии) по боковому денситометрическому изображению у пациентов со снижением МПК в поясничных позвонках  $<-1,0$  SD по Т-критерию. В том случае, если позвонки не могут быть удовлетворительно визуализированы или имеются их деформации, необходимо применение стандартной рентгенографии с целью исключения асимптоматических переломов и уточнения кандидатов для терапевтического вмешательства [228, 229].

В ходе лечения акромегалии снижение/нормализация уровней СТГ и ИФР-1, как правило, соотносится с восстановлением нормального костного обмена [197]. Поэтому максимально раннее достижение ремиссии акромегалии может предупредить развитие переломов. Однако радикальные методы лечения (нейрохирургия и радиохирургия) у некоторых пациентов могут приводить к развитию гипопитуитаризма и дефициту СТГ, что может в последующем отрицательно сказаться на костном здоровье [230, 231]. С другой стороны, несмотря на гипотезу об улучшении состояния костей на фоне нормализации секреции СТГ/ИФР-1 [197], у некоторых пациентов с хорошо контролируемым течением акромегалии или даже в полной ремиссии могут по-прежнему происходить переломы, связанные с другими факторами риска. Таким образом, помимо лечения самой акромегалии, важно скорректировать и другие потенциальные факторы риска переломов, в особенности гипогонадизм, а также дефицит витамина D, избыточную заместительную терапию надпочечниковой недостаточности и гипотиреоза [220, 232, 233]. У пациентов с имеющимися переломами тел позвонков лечение акромегалии и коррекция модифицируемых факторов риска могут оказаться недостаточными для предотвращения новых переломов. Наконец, некоторые пациенты с акромегалией страдают от костных осложнений при наличии совершенно нормальной секреции СТГ/ИФР-1 и адекватной функции гипофиза после оперативного вмешательства. Поэтому можно предположить, что даже временный избыток СТГ/ИФР-1 может потенциально вызывать стойкие изменения в костной ткани.

Таким образом, ключевым звеном в лечении вторичного остеопороза на фоне акромегалии является компенсация основного заболевания. Вместе с тем при наличии низкотравматических переломов, а также установленного гипогонадизма, в том числе вследствие постменопаузы и возрастных инволютивных изменений у мужчин, может быть оправдано назначение препаратов для лечения остеопороза (бисфосфонаты, деносумаб, терипаратид). Однако достоверных литературных данных об эффективности препаратов для лечения остеопороза в отношении предотвращения низкотравматических переломов при акромегалии на сегодняшний день не существует.



## Глава 2. Материалы и методы

### 2.1. Пациенты, включенные в исследование

В соответствии с поставленными задачами исследование было разделено на два проходивших параллельно этапа:

1) одномоментное исследование эндокринной функции костной и мышечной ткани у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга и акромегалией с дизайном исследования «случай-контроль»;

2) проспективное когортное исследование динамики восстановления трабекулярного костного индекса в ходе реабилитации пациентов с БИК и одномоментное исследование трабекулярного костного индекса у пациентов с акромегалией.

Всего в исследовании приняли участие 194 человека – 74 пациента с БИК, 53 пациента с акромегалией и 67 условно здоровых лиц, вошедших в группу контроля, подобранную соответственно первым двум когортам по полу, возрасту и индексу массы тела (ИМТ). Из них на первом этапе, посвященном исследованию эндокринной функции костной и мышечной тканей, были задействованы 39 пациентов с БИК, 38 пациентов с акромегалией и 31 лицо из контрольной группы, на втором этапе (изучение трабекулярного индекса кости) – 44, 32 и 56 человек соответственно.

Все участники исследования проходили обследование в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ в период с ноября 2015 г. по декабрь 2017 г. в стационарных (пациенты с БИК и акромегалией) или амбулаторных (группа контроля) условиях на базе отделения нейроэндокринологии и остеопатий (зав. отделением д.м.н. Белая Ж.Е.).

Диагноз БИК устанавливался согласно существующим клиническим рекомендациям [234] на основании повышенного уровня свободного кортизола в суточной моче и свободного кортизола в вечерней слюне, нарушения ритма

секреции кортизола и АКТГ, отрицательного ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона, а также данных МРТ головного мозга или (при отсутствии визуализации при предыдущем методе) селективного забора венозной крови из нижних каменистых синусов, свидетельствующих о наличии в гипофизе объемного образования с патологически избыточной секрецией АКТГ. Диагноз акромегалии устанавливался также согласно действующим клиническим рекомендациям [235] на основании повышенного базального уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в сыворотке крови, отрицательной пробы с подавлением СТГ на фоне перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) и данных МРТ головного мозга, свидетельствующих о наличии в гипофизе объемного образования. У здоровых добровольцев лабораторными методами исключались оба эти диагноза.

После подтверждения диагноза все потенциальные участники заполняли анкеты, составленные исследователем для выяснения их соответствия критериям включения/исключения. Отдельно регистрировалось наличие низкотравматических переломов в анамнезе, то есть переломов, развившихся при падении с высоты собственного роста или даже меньшей травме [129].

## **2.2. Дизайн исследования**

Для выполнения поставленных задач согласно описанным этапам (разделам) все участники исследования были распределены по группам, что отображено в Таблице 2.

**Таблица 2 – Распределение участников по разделам исследования**

<b>Разделы исследования</b>	<b>Критерии включения</b>	<b>Критерии исключения</b>	<b>Тип исследования</b>	<b>Количество включенных</b>
<b>Изучение эндокринной функции костной ткани у пациентов с БИК и акромегалией в активной стадии</b>	Пациенты с установленным или верифицированным в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ диагнозом БИК и акромегалии в активной стадии заболевания и здоровые добровольцы	Ремиссия заболевания на фоне проведенного ранее хирургического лечения или получаемой на момент госпитализации медикаментозной терапии, применение глюкокортикоидов (в т.ч. вследствие надпочечниковой недостаточности в исходе оперативного вмешательства на гипофизе или надпочечниках), тяжелые,	Поперечное (одномоментное) исследование «случай-контроль»	78 человек: 29 пациентов с БИК, 22 пациентов с акромегалией и 27 контрольных лиц
<b>Изучение эндокринной функции мышечной ткани у пациентов с БИК и акромегалией в активной стадии</b>			Поперечное (одномоментное) исследование «случай-контроль»	88 человек: 30 пациентов с БИК, 28 пациентов с акромегалией и 30 контрольных лиц

Разделы исследования	Критерии включения	Критерии исключения	Тип исследования	Количество включенных
<b>Анализ изменений показателей стандартной остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника, а также ТКИ в поясничных позвонках на фоне эндогенной гиперпродукции кортизола при БИК в динамике после радикального лечения</b>	Пациенты с установленным или верифицированным в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ диагнозом БИК в активной стадии заболевания и здоровые добровольцы	угрожающие жизни состояния (в частности, острая почечная и печеночная недостаточность, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения), терминальные состояния, острые инфекции, обострение хронических заболеваний, тяжелые психиатрические заболевания, длительная	Проспективное когортное исследование	84 человека: 44 пациента с БИК и 40 контрольных лиц
<b>Анализ изменений показателей стандартной</b>	Пациенты с установленным или верифицированным в	(>1 недели) общая иммобилизация, беременность,	Поперечное (одномоментное)	67 человек: 32 пациента с акромегалией и

Разделы исследования	Критерии включения	Критерии исключения	Тип исследования	Количество включенных
<b>остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника и ТКИ в поясничных позвонках на фоне эндогенной гиперпродукции СТГ/ИФР-1</b>	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ диагнозом акромегалии в активной стадии заболевания и здоровые добровольцы	злоупотребление алкоголем, другие заболевания, приводящие к вторичному остеопорозу (помимо эндогенного гиперкортицизма и акромегалии), а также длительный прием (к моменту начала исследования) медикаментов, оказывающих значимое модифицирующее влияние на минеральный и костный обмен (препараты тестостерона, спортивные анаболики,	исследование «случай-контроль»	35 контрольных лиц

Разделы исследования	Критерии включения	Критерии исключения	Тип исследования	Количество включенных
		<p>экзогенный гормон роста), и прием препаратов для лечения остеопороза (антирезорбтивные и анаболические лекарственные средства) на момент включения в исследование</p>		

### **2.3. Методика забора биологического материала и проведения фармакологических проб**

У всех обследуемых в процессе и после подтверждения диагноза и активной стадии заболевания проводились следующие манипуляции:

- Забор крови из периферической вены производился утром натощак (08:00-10:00), за исключением исследования ритма кортизола и АКТГ в вечернее время. Образцы крови центрифугировались (лабораторная центрифуга Eppendorf 5810R с комплектом роторов (А-4-81, Ф-4-81-МТР/Flex, FA-45-30-11 и F-45-48-PCR)) однократно в течение 30 мин с частотой 3000 оборотов/мин при температуре -5°C, после чего часть из них замораживалась в аликвотах (эппендорфы объемом 2 мл) при температуре -40°C. Исследование содержания всех костноспецифических факторов (в т.ч. маркеров ремоделирования костной ткани) и миокинов, а также биохимических показателей проведено одномоментно во всех образцах по завершении сбора клинического материала.
- Забор вечерних образцов венозной крови для определения кортизола и АКТГ проводился только у стационарных пациентов с БИК в 23:00.
- Сбор суточной мочи на свободный кортизол проводился обследуемыми самостоятельно в единую емкость строго в течение 24 часов, начиная со 2-й порции с утра и заканчивая 1-й порцией на следующий день. После перемешивания и измерения общего объема мочи образец объемом 50-100 мл доставлялся в лабораторию. Обследуемым было рекомендовано соблюдать обычный питьевой режим, при этом исключались (по возможности) диуретики и другие препараты, способные повлиять на концентрацию кортизола в моче.
- Сбор слюны осуществлялся обследуемыми самостоятельно с помощью специальной системы Salivette Sarstedt в вечернее время (23:00). Пациенту настоятельно рекомендовалось не принимать пищу, не курить, не чистить зубы и не употреблять напитков, за исключением простой воды, в течение не менее 30 минут (спиртные напитки – не менее суток) до сбора слюны. После сбора слюны пробирка помещалась в холодильник при температуре +5 – +10°C.

- Ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона проводился стандартным способом: у пациента после приема 1 мг дексаметазона внутрь в 23:00 на следующее утро натощак производился забор крови на кортизол. При уровне кортизола в сыворотке  $<50$  нмоль/л тест считался положительным (эндогенный гиперкортицизм исключался),  $>50$  нмоль/л – отрицательным (нельзя исключить наличие эндогенного гиперкортицизма) [234].
- Проба с подавлением СТГ на фоне ОГТТ также проводилась стандартно: у пациента натощак производился забор крови на СТГ, после чего он принимал внутрь 82,5 г раствора моногидрата глюкозы (эквивалентно 75 г чистой безводной глюкозы) в 200 мл воды. Затем с интервалами через 30, 60, 90 и 120 мин забор крови на СТГ повторялся. Проба считалась положительной (акромегалия исключалась) при подавлении СТГ  $<1$  нг/мл в 2-х и более точках и отрицательной (нельзя исключить наличие акромегалии) при подавлении менее чем в 2-х точках [235].

## 2.4. Лабораторные методы исследования

- Рутинные биохимические исследования крови выполнены с использованием стандартных наборов на анализаторе Architect c4000 (Abbott, США): кальций общий (референсный интервал 2,15–2,55 ммоль/л), кальций ионизированный (референсный интервал 1,03–1,29 ммоль/л), фосфор (референсный интервал 0,74–1,52 ммоль/л), щелочная фосфатаза (референсный интервал 50–150 Ед/л), креатинин (референсный интервал 50–98 мкмоль/л), глюкоза (референсный интервал 3,1–6,1 ммоль/л). Расчет СКФ производился с помощью электронного онлайн-калькулятора (сайт [mdrd.com](http://mdrd.com)) для каждого участника исследования с использованием значений креатинина (мкмоль/л) и указанием возраста (полных лет), пола и расовой принадлежности; использовалась формула CKD-EPI.



- Свободный кортизол в суточной моче (референсный интервал 60–413 нмоль/сут) измерен иммунохемилюминесцентным методом, Vitros Eci 3600 (Johnson&Johnson, США/Великобритания).
- Свободный кортизол в вечерней слюне (референсный интервал 0,5–9,4 нмоль/л), кортизол в сыворотке крови вечером и утром (референсные интервалы 46–270 нмоль/л и 123–626 нмоль/л соответственно), АКТГ в плазме крови вечером и утром (референсные интервалы 0–30 пг/мл и 7–66 пг/мл соответственно), остеокальцин и С-концевой телопептид коллагена 1 типа (референсные интервалы 11–43 нг/мл и 0,01–0,69 нг/мл соответственно) определены электрохемилюминесцентным методом, Cobas 6000 Module e601 (Roche, Швейцария).
- Инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) (референсный интервал для возраста 18–20 лет: 127–584 нг/мл; 21–25 лет: 116–358 нг/мл; 26–30 лет: 117–329 нг/мл; 31–35 лет: 115–307 нг/мл; 36–40 лет: 109–284 нг/мл; 41–45 лет: 101–267 нг/мл; 46–50 лет: 94–252 нг/мл; 51–55 лет: 87–238 нг/мл; 56–60 лет: 81–225 нг/мл; 61–65 лет и старше: 75–212 нг/мл), соматотропный гормон (СТГ) (референсный интервал 0,10–5,00 нг/мл), 25(ОН)-витамин D (референсный интервал 30–100 нг/мл) в сыворотке крови исследовались иммунохемилюминесцентным методом, Liaison (DiaSorin, Италия/Германия).
- Определение уровня ФРФ23, рКлото, катепсина К, N-концевого пропептида проколлагена 1 типа (P1NP), иризина, ИЛ-6, миостатина, декорина проведено с использованием иммуноферментного анализа, VICTOR (PerkinElmer, США); применялись коммерчески доступные наборы ELISA kit FGF23 (C-terminal) BI-20702, ELISA kit Klotho SEH757Hu, ELISA kit Cathepsin K BI-20432, ELISA kit Procollagen I N-terminal Propeptide (PINP) SEA957Hu, Irisin E\_ENG.001.B ELISA kit, IL6 (eBioscience BMS 213HS), Myostatin ELISA kit Immundiagnostik AG, Human Decorin ELISA kit SK00641-01.

## 2.5. Инструментальные методы исследования

Рост обследуемых измерялся стадиометром (модель «Диакомс» РМ-1) в метрах, масса тела – электронными весами (модель TANITA WB-100 MA) в килограммах, ИМТ рассчитывался как отношение массы тела (в килограммах) к квадрату роста (в метрах).

Переломы тел позвонков диагностировались при проведении рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника на рентгеновском аппарате Axiom Icons R200 “Siemens”. Оценка компрессионных деформаций тел позвонков проводилась в соответствии с общепринятой классификацией [129, 236]: компрессионный перелом позвонка диагностировался на основании полуколичественного метода при визуальном осмотре снимка в случае снижения высоты тела позвонка в любой проекции (передней, средней, задней) на 20% и более от исходной.

Остеоденситометрия с расчетом МПК, Т- и Z-критериев проводилась на аппарате GE iDXA (GE Healthcare, Madison, Wisconsin, USA). ТКИ рассчитывался в поясничных позвонках (L1–L4) одномоментно по полученным денситометрическим снимкам с заслеплением клинических исходов при помощи программного обеспечения TBS iNsight software v2.1 (Medimaps, Merignac, France).

Сила сжатия кисти измерялась ручным динамометром (динамометр медицинский электронный ручной ДМЭР-120 с пределами измерения 2–120 деканьютонов (даН) и ценой деления 0,5 даН). Исследование проводилось двукратно с интервалом 5 сек последовательно на правой и левой руке путем максимально сильного сжатия корпуса динамометра отведенной на 90° и разогнутой в локтевом и лучезапястном суставах рукой (норма для мужчин – >35 даН, для женщин – >25 даН). В последующем вычислялось среднее арифметическое значение для каждой руки в отдельности, которое в дальнейшем и было использовано в расчетах.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга проводилась для выявления или подтверждения аденомы гипофиза на магнитно-резонансном томографе Magnetom Harmony (Siemens, Германия) с введением контрастных

веществ по показаниям.

## 2.6. Статистическая обработка данных

При статистическом анализе полученных данных за нулевую гипотезу было принято утверждение об отсутствии значимых различий в уровнях оценивавшихся исследователем остеогенных и миогенных факторов между группами пациентов и контроля и отсутствии какой-либо корреляции между уровнями факторов и активностью заболевания (болезни Иценко–Кушинга или акромегалии).

Анализ данных производился в пакете статистических программ IBM SPSS Statistics Base (SPSS, США).

Ввиду отсутствия пилотных исследований и в силу редкости данных заболеваний размер выборки были установлен эмпирически.

Для большинства изученных показателей (кроме костноспецифических факторов) оказалось возможным проведение анализа с помощью параметрических методов. Нормальность распределения устанавливалась тестом Колмогорова-Смирнова. Качественные параметры были представлены в процентах. Для сравнения качественных параметров в независимых группах использовался точный критерий Фишера.

### **Описательная статистика:**

1) Костноспецифические факторы: количественные значения признаков представлены как медианы (median, Me) и 25-й и 75-й перцентили ( $Q_{25\%}$ ;  $Q_{75\%}$ ). Для оценки различий по количественным параметрам в трех независимых выборках были использованы непараметрические варианты однофакторного дисперсионного анализа – тест Краскела-Уоллиса и в последующем, в случае выявления различий между группами, критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился также непараметрическим методом – применялся расчет коэффициента корреляции Спирмена ( $\rho$ ). С целью определения отрезной точки (cut-off point) диагностики БИК с использованием суррогатного маркера – P1NP – был

осуществлен ROC-анализ (построение кривой операционной характеристики) с определением чувствительности и специфичности метода (тот же метод был использован в отношении остеокальцина для сравнения P1NP с маркером, ранее показавшим свою диагностическую ценность при указанном заболевании [172]). В качестве оптимальной отрезной точки был принят уровень показателя, которому соответствовало максимальное значение суммы чувствительности (пропорция истинно положительных результатов, подтвержденных тестируемым методом, по отношению к золотому стандарту) и специфичности метода (пропорция истинно отрицательных результатов, подтвержденных тестируемым методом, по отношению к золотому стандарту), полученных в ходе ROC-анализа [237]. Прогностическая ценность положительного результата (количество истинно положительных результатов диагностического теста / (количество истинно положительных результатов диагностического теста + количество ложноположительных результатов диагностического теста)); прогностическая ценность отрицательного результата (количество истинно отрицательных результатов диагностического теста / (количество истинно отрицательных результатов диагностического теста + количество ложноотрицательных результатов диагностического теста)); отношение правдоподобия для положительного результата теста (чувствительность / (1 – специфичность)) – были рассчитаны согласно указаниям, приведенным в специализированных изданиях [238] и тематических публикациях [239]. Площади под кривыми операционных характеристик (AUC) были измерены для демонстрации возможностей диагностических тестов верно оценивать истинно положительные и истинно отрицательные результаты и для сравнения качества этих тестов [240, 241]. Расчет доверительных интервалов (ДИ) чувствительности и специфичности произведен с помощью онлайн-калькулятора Confidence Interval Calculator (<https://www.pedro.org.au/wp-content/uploads/Ccalculator/>, последнее обновление 24.03.2011 г.), основанного на методе Уилсона [242].

2) Миокины: количественные значения признаков представлены как средние (mean, M) и 95% доверительный интервал (ДИ). Для оценки различий по

количественным параметрам в трех независимых выборках был использован однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и в последующем, при выявлении различий между группами, апостериорный (post hoc) анализ с поправкой Бонферрони. Корреляционный анализ проводился с применением расчета коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ).

3) Оценка ТКИ при болезни Иценко-Кушинга: количественные значения признаков представлены как средние (mean,  $M$ ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Для оценки различий по маркеру активности БИК (кортизол в вечерней слюне) и стандартным показателям DXA (МПК, Т- и Z-критерии) и ТКИ в выборках пациентов с БИК (во всех отрезных точках) и здорового контроля был использован однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Значимость превышения референсных значений кортизола в слюне и моче у пациентов с БИК была подтверждена одновыборочным  $t$ -тестом (Стьюдента). Для определения различий в величине стандартных показателей DXA (МПК, Т- и Z-критерии) и ТКИ до и после радикального вмешательства и зависимости значений в отрезных точках (12 и 24 месяца) от факта наступления ремиссии и исходных значений использовался ковариационный анализ (ANCOVA). Для оценки связи показателей DXA и ТКИ исходно и в отрезных точках был проведен парный  $t$ -тест Стьюдента. Корреляционный анализ проводился с применением расчета коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ).

4) Оценка ТКИ при акромегалии: количественные значения признаков представлены как средние (mean,  $M$ ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Для оценки различий по количественным параметрам в двух независимых выборках был использован однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и в последующем, при выявлении различий между группами, апостериорный (post hoc) анализ с поправкой Бонферрони. Корреляционный анализ проводился с применением расчета коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ).

Все  $p$  исходно рассчитывались для всей выборки, при обнаружении статистической значимости для какого-либо из показателей – как двусторонние. Статистически значимым считался  $p < 0,05$ .

### **Этическая экспертиза**

Локальным Этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, согласно протоколу №12 Заседания Комитета от 28.10.2015 г., постановлено, что планируемая научная работа соответствует этическим стандартам добросовестной клинической практики и может быть проведена на базе отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

### Глава 3. Результаты собственных исследований

#### 3.1. Содержание костноспецифических факторов в крови при болезни Иценко-Кушинга и акромегалии

Суммарно в данный раздел были включены 78 обследуемых – 31 мужчина и 47 женщин, половозрастная структура групп и ИМТ были сопоставимы между собой. Медиана возраста обследуемых в целом по выборке составила 37,00 (25,00;48,00) лет, ИМТ – 26,92 (22,62;31,57) кг/м<sup>2</sup>.

Общая характеристика участников этого раздела исследования и биохимические показатели приведены в Таблице 3.

**Таблица 3 – Общая характеристика включенных в раздел лиц (приводятся медиана и 25-75 процентиля)**

Показатели	Me (Q <sub>25%</sub> ;Q <sub>75%</sub> )			p (тест Краскела- Уоллиса)
	БИК (n = 29)	Акромегалия (n = 22)	Контроль (n = 27)	
Возраст, лет	36,00 (28,00;53,00)	40,00 (25,75;44,00)	34,00 (24,00;42,00)	0,488
Пол, М:Ж (%)	9:20 (31,03;68,97)	9:13 (40,91;59,09)	13:14 (48,15;51,85)	0,426
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,57 (22,61;30,74)	29,66 (23,72;31,77)	25,69 (22,00;30,66)	0,531
Кортизол в вечерней слюне, нмоль/л	20,56 (12,18;43,91)	4,65 (1,85;6,35)	1,66 (0,69;3,92)	<0,001
ИФР-1, нг/мл	193,60 (157,05;305,90)	834,20 (612,08;1008,75)	219,05 (158,88;249,30)	<0,001

Показатели	Me (Q <sub>25%</sub> ;Q <sub>75%</sub> )			p (тест Краскела- Уоллиса)
	БИК (n = 29)	Акромегалия (n = 22)	Контроль (n = 27)	
Кальций общий, ммоль/л	2,42 (2,34;2,50)	2,40 (2,31;2,48)	2,36 (2,33;2,41)	0,345
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,15 (1,12;1,18)	1,12 (1,05;1,16)	1,10 (1,08;1,11)	0,001
Фосфор, ммоль/л	1,17 (0,99;1,29)	1,38 (1,24;1,52)	1,16 (1,12;1,29)	<0,001
Щелочная фосфатаза, Ед/л	62,00 (50,50;80,00)	76,00 (55,50;93,50)	52,00 (45,00;64,00)	0,002
Креатинин, мкмоль/л	74,80 (66,35;83,00)	64,10 (57,55;69,40)	70,40 (62,20;74,00)	0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	95,00 (69,50;114,00)	108,50 (105,75;116,50)	103,00 (99,00;110,75)	0,014
25(ОН)-витамин D, нг/мл	15,60 (12,80;19,55)	15,80 (12,50;17,50)	15,90 (12,00;21,40)	0,885

p – для попарных сравнений с поправкой Бонферрони

В группе пациентов с БИК отмечалось значимое повышение уровня кортизола в вечерней слюне по сравнению с остальными двумя группами; аналогичный результат получен для ИФР-1 в группе пациентов с акромегалией (оба  $p < 0,001$ ). Измерение свободного кортизола в суточной моче, проведенное дополнительно у пациентов с БИК, также свидетельствовало о наличии эндогенного гиперкортицизма: медиана составила 1332,00 нмоль/сут (584,80;3850,00), что значительно превышало референсные значения. Таким образом, активность БИК и акромегалии в соответствующих группах пациентов подтверждена лабораторными методами. Средняя продолжительность заболевания составила 1,55 года для пациентов с БИК, 1,14 лет для пациентов с акромегалией.



Наличие низкотравматических переломов было зафиксировано у 20 пациентов с БИК (10 случаев переломов тел позвонков и 14 внепозвоночных переломов – лучевой кости, лодыжки, ребер), 13 пациентов с акромегалией (8 переломов тел позвонков и 9 внепозвоночных переломов) и 2 контрольных лиц (1 перелом тела позвонка и 2 внепозвоночных перелома). Распределение пациентов с низкотравматическими переломами в зависимости от нозологии и сопутствующих факторов, предрасполагающих к развитию переломов, приведено в Таблице 4.

**Таблица 4 – Распределение пациентов по нозологиям в зависимости от факторов риска низкотравматических переломов**

<b>Пациенты</b>	<b>БИК</b>	<b>Акромегалия</b>
<b>Мужчины</b>	<b>7</b>	<b>7</b>
• Клинические признаки гипогонадизма*	7	4
➤ Старше 50 лет	2	2
➤ Моложе 50 лет	5	2
• Нет клинических признаков гипогонадизма	0	3
➤ Старше 50 лет	0	1
➤ Моложе 50 лет	0	2
<b>Женщины</b>	<b>13</b>	<b>6</b>
• Менопауза	6	3
➤ Аменорея	2	–
• Менструальный цикл сохранен	5	3
<b>Итого</b>	<b>20</b>	<b>13</b>

\*Эректильная дисфункция, снижение либидо, бесплодие, гинекомастия, гиноидное ожирение, атрофия мышц и кожи

При оценке биохимических показателей у пациентов с акромегалией было выявлено статистически значимое повышение уровня фосфора по сравнению с БИК и здоровым контролем (оба  $p < 0,001$ ), у них также была зафиксирована значимо бо́льшая концентрация щелочной фосфатазы в сыворотке крови ( $p < 0,001$  при сравнении с контрольной группой и  $p = 0,035$  – с пациентами с БИК), более низкое содержание сывороточного креатинина ( $p = 0,008$  и  $p < 0,001$  соответственно) и, как следствие, повышение СКФ ( $p = 0,036$  и  $p = 0,012$  соответственно). Уровень общего кальция в сыворотке крови был сопоставим во всех группах, однако, когда дополнительно оценивалось содержание ионизированного кальция, его концентрация в группе пациентов с БИК была значимо выше по сравнению с здоровым контролем ( $p < 0,001$ ). Почечная функция у всех обследованных была удовлетворительной (ХБП С1–С2 либо ее отсутствие) и не могла оказать существенного искажающего эффекта на полученные результаты.

Во всех трех группах был зафиксирован дефицит витамина D, причем его выраженность не различалась между пациентами обеих групп и здоровыми лицами. Таким образом, можно утверждать, что, несмотря на наличие дефицита витамина D, он не оказал существенного влияния на результаты биохимического анализа, в частности на показатели минерального обмена и в первую очередь – уровень фосфора.

Результаты исследования маркеров костного ремоделирования и сывороточной концентрации белков, вовлеченных в паракринную регуляцию костного обмена и реализующих эндокринную функцию костной ткани, сведены в Таблице 5.

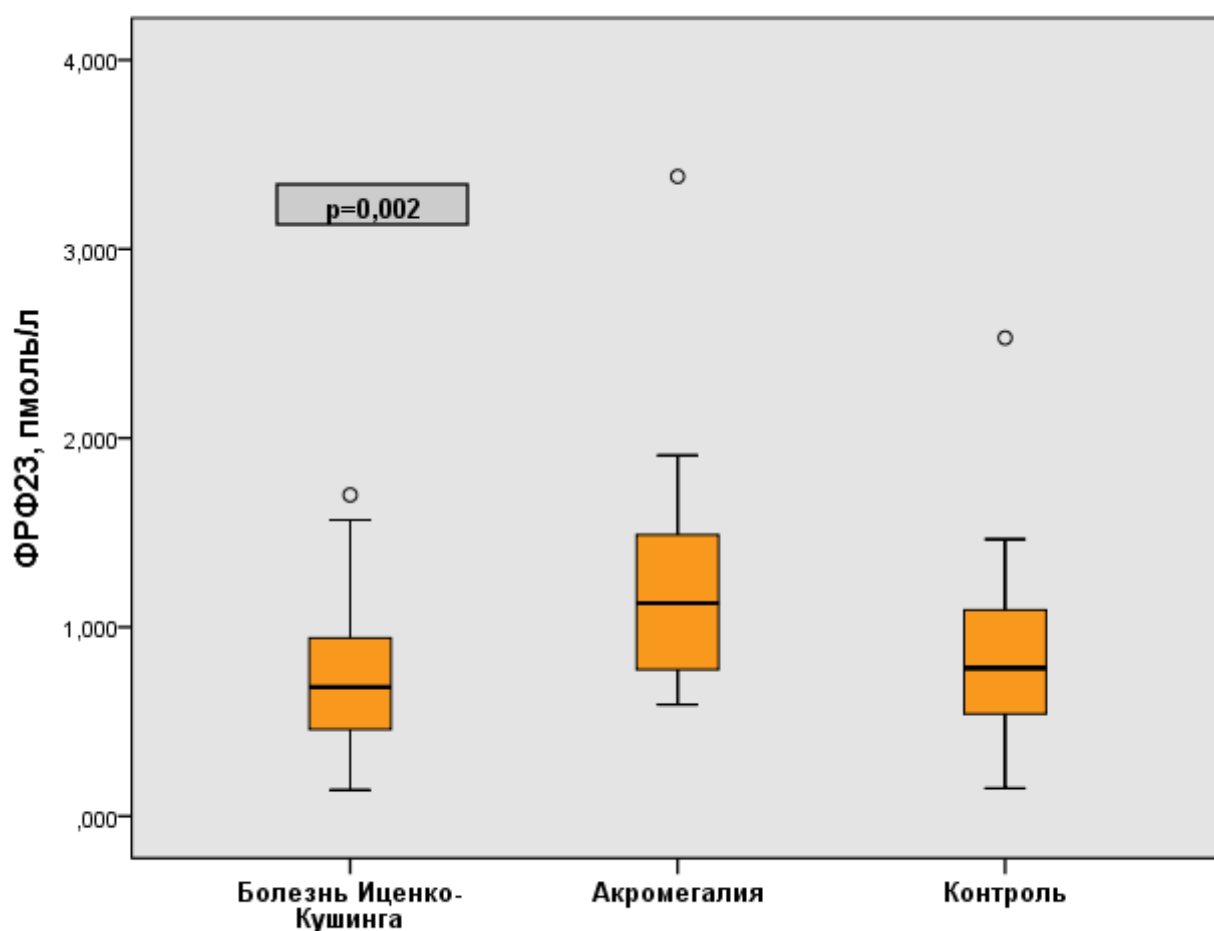
**Таблица 5 – Сравнение пациентов с болезнью Иценко-Кушинга и акромегалией и здоровых лиц по уровню костноспецифических факторов (приводятся медиана и 25-75 процентиля)**

Показатели	Me (Q <sub>25%</sub> ;Q <sub>75%</sub> )			p (тест Краскела- Уоллиса)
	БИК (n = 29)	Акромегалия (n = 22)	Контроль (n = 27)	
Катепсин К, пмоль/л	6,05 (5,51;7,36)	5,13 (6,12;8,85)	4,67 (5,21;6,51)	0,203
ФРФ23, пмоль/л	0,68 (0,46;0,94)	1,13 (0,78;1,49)	0,78 (0,54;1,09)	0,002
рКлото, нг/мл	0,24 (0,13;0,57)	0,18 (0,11;0,26)	0,15 (0,11;0,27)	0,124
P1NP, нг/мл	28,50 (18,00;44,00)	96,50 (76,50;176,50)	56,50 (39,50;65,50)	<0,001
Остеокальцин, нг/мл	8,53 (5,40;12,41)	40,53 (29,43;71,05)	22,45 (17,36;26,31)	<0,001
С-концевой телопептид, нг/мл	0,41 (0,27;0,53)	0,97 (0,55;1,34)	0,43 (0,33;0,64)	<0,001

Достаточно предсказуемым, учитывая патогенез глюкокортикоид-индуцированного остеопороза, явилось статистически значимое снижение остеокальцина и P1NP – основных маркеров костеобразования – у пациентов с БИК ( $p < 0,001$  при сравнении с контрольной группой и с пациентами с акромегалией); уровень же СТХ-1, отражающего интенсивность костной резорбции, не отличался от такового у здоровых лиц ( $p = 0,556$ ). У пациентов с акромегалией все три маркера костного ремоделирования были значимо выше по сравнению с остальными группами – ( $p < 0,001$ ). Обращает на себя внимание и тот факт, что у этих пациентов отмечались и более высокие абсолютные показатели маркеров: медиана

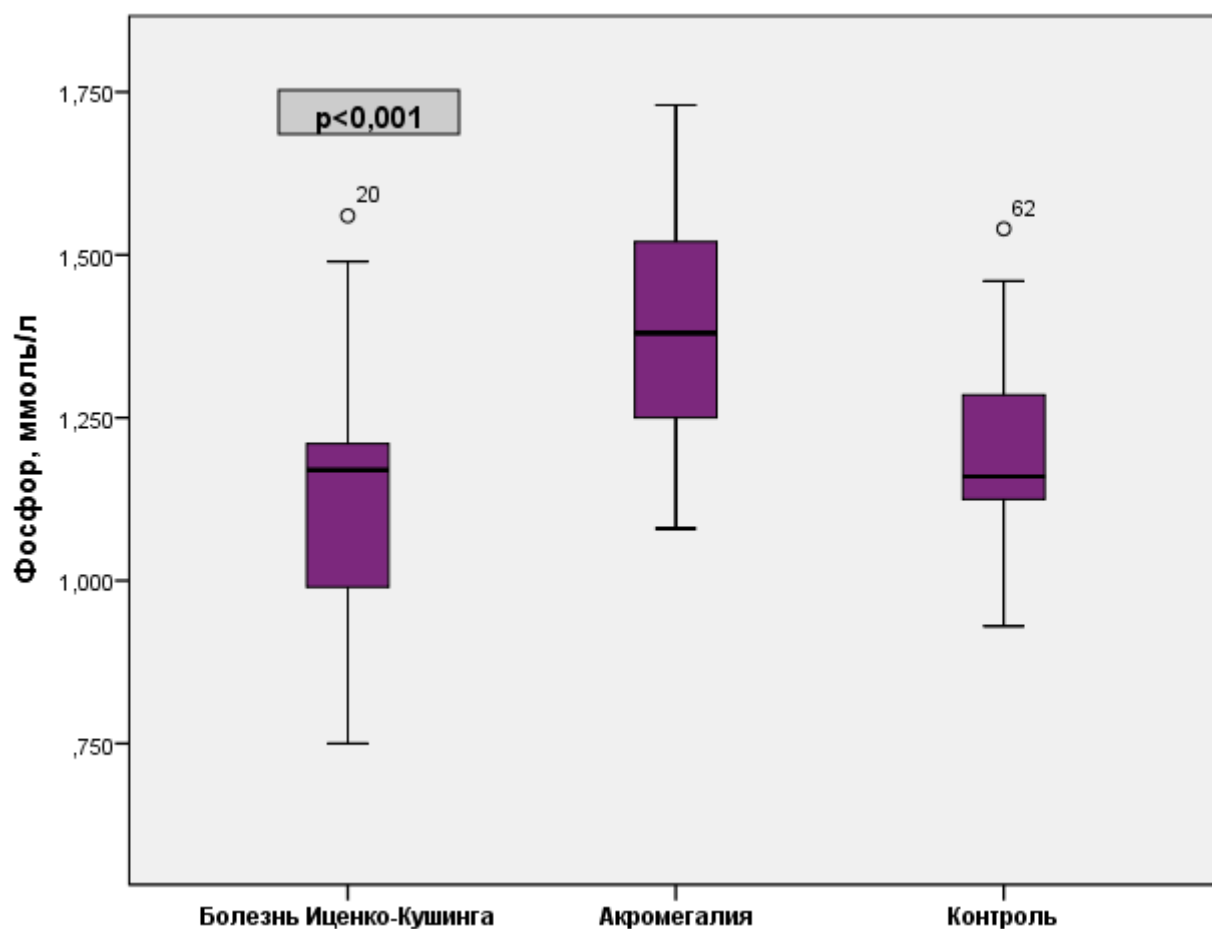
остеокальцина у них почти достигала верхней границы референсного интервала для примененного в исследовании набора, а медиана СТХ-1 превышала эту границу в 1,4 раза.

Важной находкой стало значимое повышение ФРФ23 у пациентов с акромегалией в сравнении с пациентами с БИК ( $p = 0,001$ ) и контрольной группой ( $p = 0,01$ ) (Рисунок 2). При этом концентрация рКлото была сходной во всех трех группах ( $p = 0,124$ ).



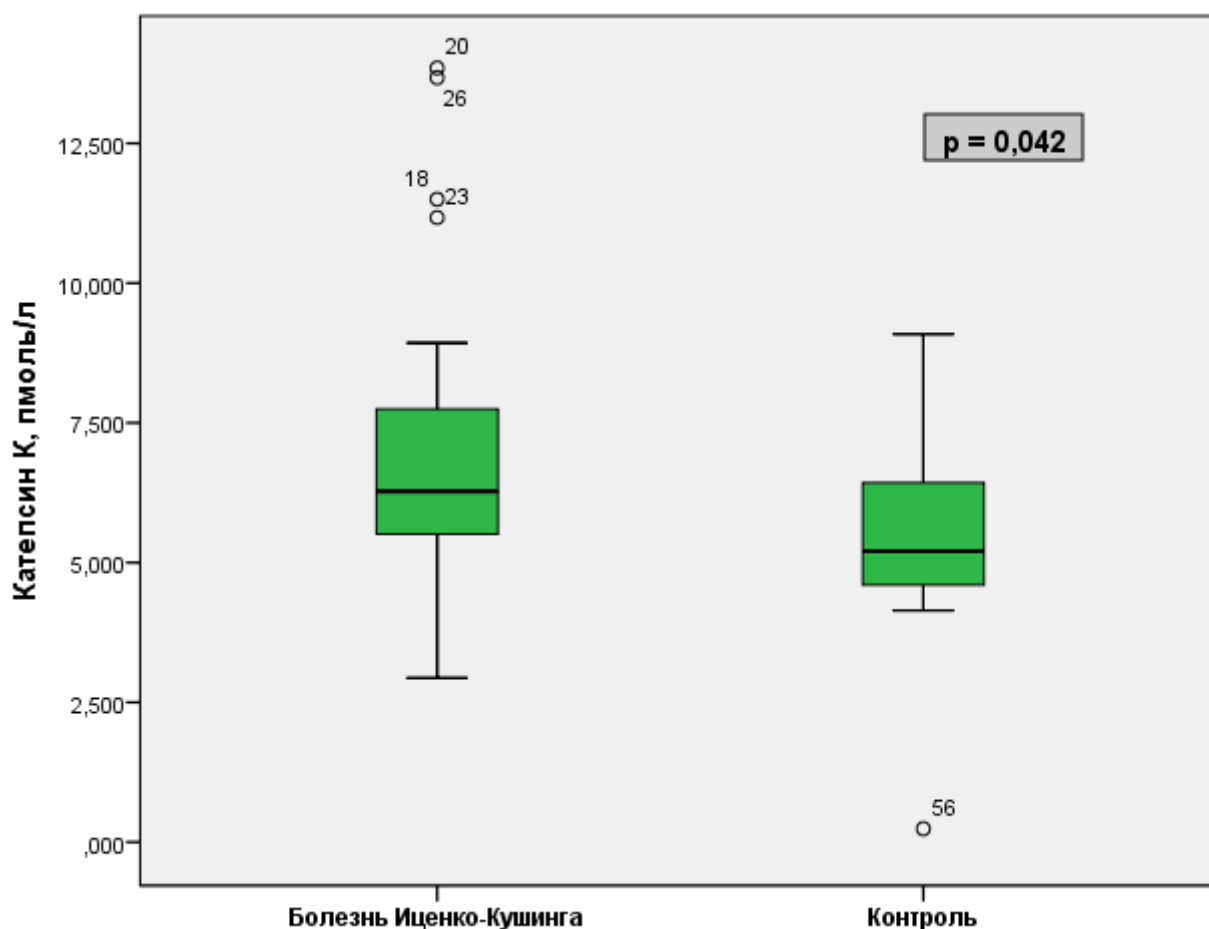
**Рисунок 2 – Уровни ФРФ23 у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга, акромегалией и здоровых лиц**

Уровень фосфора в сыворотке крови был статистически значимо выше у пациентов с акромегалией (Рисунок 3), что свидетельствует о развитии относительной резистентности к ФРФ23 и его компенсаторном повышении.



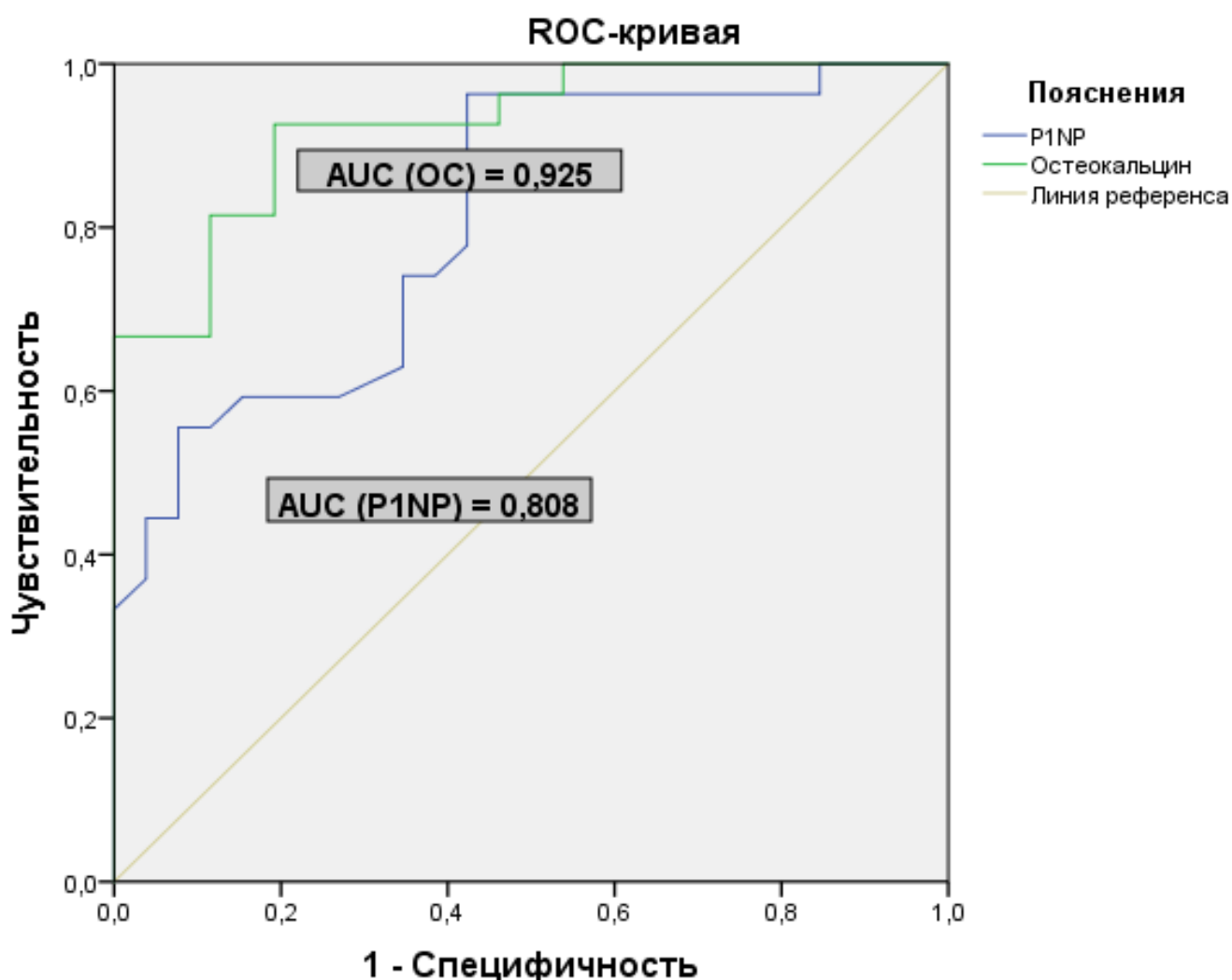
**Рисунок 3 – Уровни фосфора у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга, акромегалией и здоровых лиц**

Наблюдалась также тенденция к повышению уровня катепсина К у пациентов с БИК по сравнению со здоровым контролем. При сравнении между всеми тремя группами различие не было статистически значимым, вероятно, из-за некоторой тенденции к повышению катепсина К при акромегалии. Прямое же сравнение пациентов с БИК и подобранных к ним лиц из группы контроля позволило выявить статистически значимое различие (указаны медиана и 25-й и 75-й процентиля): 6,67 пмоль/л (5,77;8,02) у БИК против 5,20 пмоль/л (4,48;6,24) у здоровых лиц ( $p = 0,042$ ) (Рисунок 4). Результаты этой пилотной работы свидетельствуют о тенденции к повышенной инкреторной активности остеокластов при БИК и, как следствие, их способности к усиленной деградации коллагена.



**Рисунок 4 – Уровни катепсина К у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга и здоровых лиц**

Маркеры костного обмена различались у пациентов с БИК и акромегалией при сравнении как с результатами в контрольной группе, так и между собой. Оба исследованных маркера костеобразования (остеокальцин и P1NP) были снижены у пациентов с БИК. Остеокальцин был ранее рассмотрен в качестве диагностического маркера эндогенного гиперкортицизма [172] и продемонстрировал достаточно хорошие диагностические возможности. Однако остеокальцин относится к неколлагеновым белкам и в декарбоксилированной форме, вероятно, обладает гормоноподобной активностью. В связи с этим представлялось целесообразным проанализировать диагностические возможности продукта процессинга коллагена – P1NP, заведомо не обладающего биологической активностью. Был проведен ROC-анализ (Рисунок 5).



**Рисунок 5 – ROC-анализ для отрезных точек P1NP и остеокальцина при эндогенном гиперкортицизме (БИК)**

Площадь под кривой операционной характеристики была существенно меньше для P1NP – 0,808 (95% ДИ 0,693–0,924) – в сравнении с остеокальцином – 0,925 (95% ДИ 0,857–0,992), что свидетельствует о большей диагностической ценности остеокальцина для верификации БИК среди здорового контроля. Скорее всего, колебания сывороточной концентрации остеокальцина действительно имеют дополнительное биологическое значение помимо отражения активности костного ремоделирования.

На основании ROC-анализа были получены различные точки вмешательства, из которых выбраны оптимальные (максимальная сумма чувствительности и

специфичности). Отрезная точка (cut-off point) для P1NP – 53,4 нг/мл, значения ниже ее свойственны пациентам с БИК; чувствительность метода составила 96,55%, специфичность – 57,69%. Для остеокальцина в нашей выборке получены несколько иные результаты: чувствительность его оценки для подтверждения БИК при отрезной точке 15,285 нг/мл составила 92,59%, специфичность – 77,78%. Таким образом, можно заключить, что, хотя P1NP также может рассматриваться как потенциальный диагностический маркер при БИК, он все же несколько уступает в этом качестве остеокальцину (см. Таблицу 6).

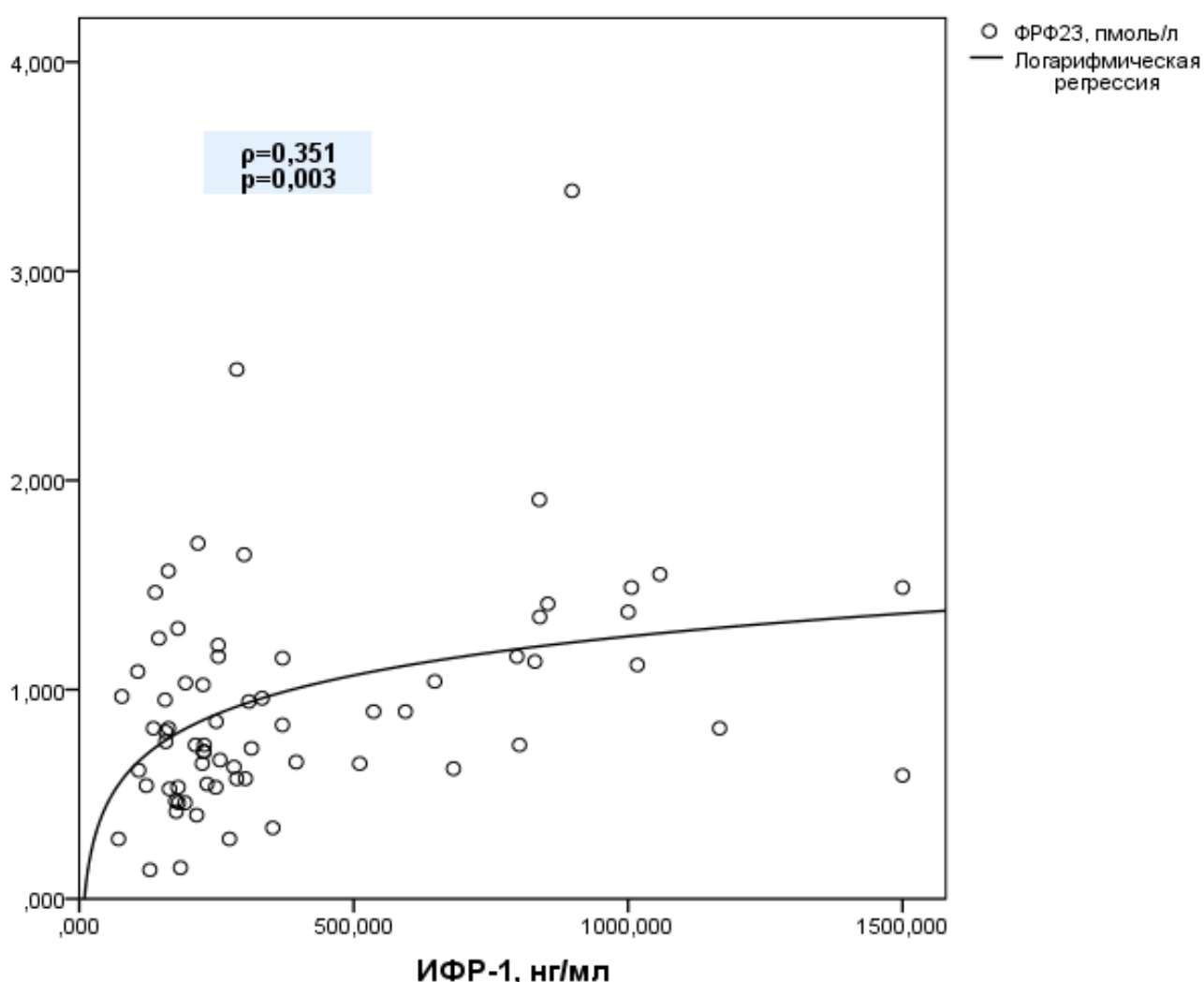
**Таблица 6 – Диагностические индексы для исследования остеокальцина и P1NP в сыворотке крови в целях выявления эндогенного гиперкортицизма (БИК)**

Диагностические индексы	Показатель (95% ДИ)	
	Остеокальцин	P1NP
Отрезная точка (нг/мл)	15,285	53,400
Чувствительность (%)	92,59 (76,63–97,94)	96,55 (82,82–99,39)
Специфичность (%)	77,78 (59,24–89,39)	57,69 (38,95–74,46)
Прогностическая ценность положительного результата	4,167 (2,041–8,506)	2,282 (1,449–3,594)
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,095 (0,025–0,367)	0,060 (0,008–0,422)
Отношение правдоподобия для положительного результата теста	43,750 (7,975–240,018)	38,182 (4,488–324,856)

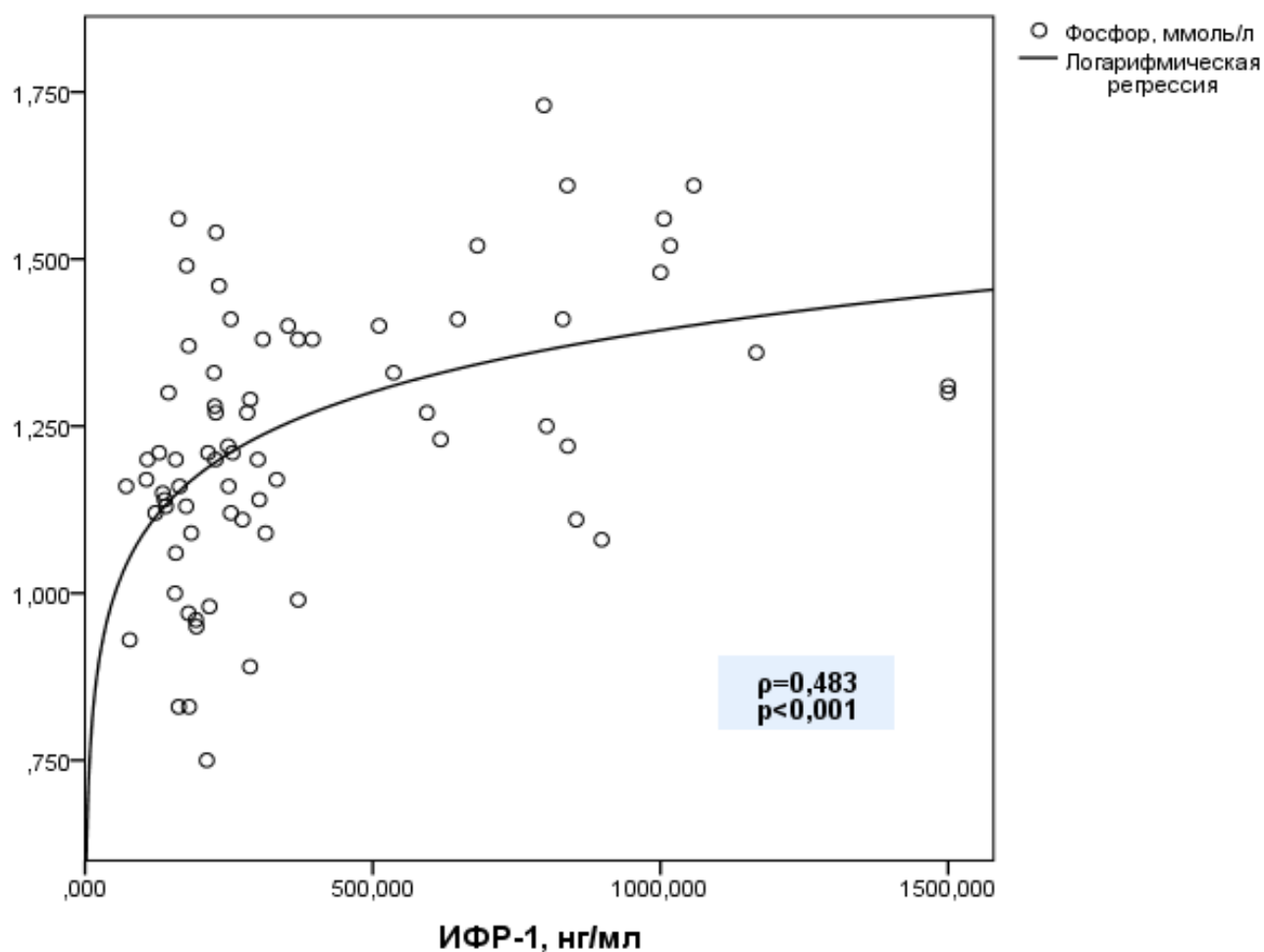
При проведении корреляционного анализа по Спирмену для показателей со значительными различиями между группами установлена их зависимость от активности основного заболевания: так, статистически значима корреляция ИФР-1



с ФРФ23 (см. Рисунок 6), фосфором (см. Рисунок 7), остеокальцином, С-концевым телопептидом, P1NP, щелочной фосфатазой и креатинином; кортизола в вечерней слюне с ионизированным кальцием и P1NP. Между ФРФ23 и рКлото корреляционная связь отсутствовала, как и между рКлото и ионизированным кальцием. Кроме того, обнаружена ожидавшаяся очень сильная положительная корреляция между содержанием P1NP и остеокальцина и положительная средней силы – фосфора и щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Значимой корреляции между ФРФ23 и фосфором не было установлено. Корреляционный анализ проводился для всей выборки в целом, его результаты представлены в Таблице 7.



**Рисунок 6 – Корреляционная зависимость уровней ИФР-1 и ФРФ23 в общей выборке участников исследования**



**Рисунок 7 – Корреляционная зависимость уровней ИФР-1 и фосфора в общей выборке участников исследования**

**Таблица 7 – Корреляция уровней костноспецифических факторов и биохимических показателей с маркерами активности заболевания и между собой у пациентов с БИК и акромегалией**

Параметры		$\rho$ (коэффициент Спирмена)	$P$ (корреляционный анализ)
ИФР-1	ФРФ23	0,351	0,003
	Фосфор	0,483	<0,001
	Остеокальцин	0,625	<0,001
	СТХ-1	0,491	<0,001

	P1NP	0,654	<0,001
	Щелочная фосфатаза	0,289	0,015
	Креатинин	-0,329	0,005
Кортизол в вечерней слюне	Кальций ионизированный	0,291	0,023
	P1NP	-0,651	<0,001
ФРФ23	рКлото	-0,131	0,262
	Фосфор	0,201	0,085
рКлото	Кальций ионизированный	0,071	0,543
P1NP	Остеокальцин	0,915	<0,001
Фосфор	Щелочная фосфатаза	0,308	0,007

### 3.1.1. Обсуждение полученных результатов

В нашем исследовании был проведен анализ содержания в сыворотке крови белков-регуляторов и цитокинов, отражающих эндокринную и паракринную функцию костной и мышечной тканей в условиях БИК и акромегалии.

Выявленное повышение уровня ФРФ23 в сочетании с повышением содержания фосфора говорит о развитии относительной резистентности к эффектам ФРФ23 у пациентов с акромегалией. Это положение подтверждается наличием зависимости уровня как ФРФ23, так и фосфора от сывороточной концентрации ИФР-1, доказывая прямое влияние заболевания на степень повышения ФРФ23 и интенсивность реабсорбции фосфора в проксимальных почечных канальцах [56]. При этом не было обнаружено корреляционной зависимости непосредственно между уровнями ФРФ23 и фосфора. Сходные

результаты были получены и в других исследованиях [53, 243], в которых это объяснялось малой вариабельностью показателей. Кроме того, при наличии резистентности к действию ФРФ23 у этих пациентов значимого влияния фактора на сывороточную концентрацию фосфора наблюдаться не должно. Удовлетворительная фильтрационная и даже усиленная функция почек, установленная в настоящем и других исследованиях [245], позволила исключить недостаточность мКлото, вырабатываемого преимущественно в почечной паренхиме и снижающегося при ХБП [244].

При акромегалии описано повышение кальцитриола [53], что косвенно свидетельствует об усилении не только фильтрационной, но и эндокринной функции почек (в данном случае – возрастание активности  $1\alpha$ -гидроксилазы, участвующей в образовании кальцитриола) [53]. Факт стимуляции продукции кальцитриола почками в условиях гиперсекреции СТГ/ИФР-1 на фоне высоких значений ФРФ23 сам по себе свидетельствует о развитии резистентности к ФРФ23, т.к. последний способен ингибировать  $1\alpha$ -гидроксилазу [26]. В исследованиях Bianda et al. и Schmid & Meili максимальная канальцевая реабсорбция фосфора (в сравнении с физиологическим раствором) в пересчете на СКФ ( $TmP/GFR$ ) повышалась при действии СТГ, но не ИФР-1; иначе говоря, ИФР-1 не повторяет (и, возможно, не опосредует) стимулирующее действие СТГ на реабсорбцию фосфора почками, несмотря на сравнимый эффект на СКФ [51, 246]. Состояние почечной ФРФ23-резистентности, возникающее вследствие прямого действия СТГ на мКлото, может объяснять все эти изменения [243].

Несмотря на исходное предположение, согласно которому уровень рКлото может прямо коррелировать с содержанием СТГ/ИФР-1 [54] в сыворотке крови и отражать интенсивность воздействия ИФР-1 на внеклеточный домен мКлото, ожидавшегося повышения рКлото в полученных результатах не было зафиксировано. Как уже было сказано, не имелось оснований предполагать дефицит субстрата, т.е. мКлото, ввиду сохранной функции почек в нашей выборке. Корреляционный анализ также показал отсутствие значимой взаимосвязи между ИФР-1 и рКлото –  $\rho = -0,065$  ( $p = 0,592$ ). Стоит отметить, что высокие значения

рКлото, выявленные ранее у пациентов с акромегалией [57], не всегда соответствуют столь же высоким уровням мКлото (в почках, околощитовидных железах и в других локализациях). Есть гипотеза, согласно которой несоразмерное повышение рКлото может быть вызвано усилением энзиматического отщепления внеклеточного эктодомена без сопутствующего изменения экспрессии мКлото [247]. Нельзя исключать, что при акромегалии происходит именно этот процесс (под влиянием СТГ), что и приводит к ФРФ23-резистентности по причине интенсивной деградации молекулы мКлото. Корреляция ФРФ23 с рКлото не была получена, т.к. последний, в отличие от ФРФ23, не был изменен у пациентов с акромегалией и, по всей видимости, не отражает степень возможной деградации мКлото в почках в рассматриваемой выборке. Кроме того, отсутствие значимых изменений концентрации рКлото может быть связано с коротким периодом полураспада этого белка в сыворотке крови – 20-30 мин [31]. Для выяснения молекулярной основы резистентности почек и околощитовидных желез к ФРФ23 у пациентов, больных акромегалией, требуется изучить экспрессию комплекса Клото–ФРФ-Р1 в указанных органах, а также активность секретаз (отщепляющих эктодомен от цельной молекулы мКлото).

Помимо отсутствия ожидавшейся в группе пациентов с акромегалией гиперпродукции рКлото, в этой когорте были отмечены и неизменные в сравнении с таковыми у контрольных лиц значения ионизированного кальция. При гиперкортицизме повышение уровня ионизированного кальция скорее можно объяснить ослаблением связывания кальция в сыворотке крови с альбумином [248]. Интересен тот факт, что, несмотря на обнаружение значимых различий в уровнях ионизированного кальция, фосфора и щелочной фосфатазы между группами, ни в одной из них не было зафиксировано превышения референсных интервалов, т.е. их нельзя зарегистрировать у индивидуального пациента. Вместе с тем в исследовании было описано стойкое повышение маркеров костного обмена у пациентов с акромегалией, что было продемонстрировано и в более ранних исследованиях [196, 203, 249], и, по-видимому, повышенные цифры справедливы для всех видов маркеров костного обмена, как давно используемых, так и самых

современных P1NP и СТХ-1, измеренных электрохемилюминесцентным методом. Значимая корреляция с уровнем ИФР-1 получена и для маркеров костеобразования (остеокальцина, P1NP), и, пусть и в гораздо меньшей степени – для маркера резорбции СТХ-1, что подтверждает влияние заболевания на уровни маркеров костного ремоделирования. Длительное время было неясно, почему при столь высокой скорости костного обмена у пациентов с акромегалией сохраняется нормальная и даже повышенная МПК. Одно из объяснений этого феномена было предложено при анализе экспрессии генов в костной ткани пациентов с акромегалией [250]. По всей видимости, повышение маркеров костного обмена не связано с истинным возрастанием активности остеобластов и остеокластов и частоты активации ремоделирующей костной единицы, а объясняется процессами эндохондральной оссификации/периостальным ростом костной ткани, подобными тем, что наблюдаются во время роста и набора пика костной массы или после произошедшего перелома и его заживления.

У пациентов с БИК было выявлено некоторое повышение уровня катепсина К, которое, однако, не достигло статистической значимости при сравнении между всеми тремя группами. Ранее таких работ не проводилось. Вместе с тем тенденция к повышению уровня катепсина К предполагает возможное выявление различий у пациентов с БИК при расчете выборки на основании данных этого пилотного исследования. Также у пациентов с БИК не было выявлено повышения маркера костного разрушения, СТХ-1. Маркеры костеобразования были подавлены: как ранее описанный остеокальцин [251, 252], потенциально обладающий гормональной активностью, так и маркер костеобразования коллагеновой природы – P1NP. Последний также может рассматриваться как потенциальный диагностический биомаркер эндогенного гиперкортицизма (точнее говоря, БИК), но его диагностические возможности уступают таковым остеокальцина при прямом сравнении по площади под кривой операционной характеристики. Может ли это быть связано с эндокринной функцией неколлагенового белка или является лишь особенностью лабораторных методов определения этих молекул, остается предметом для дальнейшего изучения. Как и ранее с остеокальцином, обнаружена

отрицательная корреляция между P1NP и кортизолом в вечерней слюне. Это очередное подтверждение подавления костеобразования при эндогенном гиперкортицизме, в частности при БИК. При этом очень высока взаимосвязь остеокальцина и P1NP. В отличие от остеокальцина, P1NP является непосредственным индикатором формирования коллагена 1 типа, составляющего основу органического матрикса костной ткани. Клинические ситуации, при которых измерение P1NP нерационально ввиду ложно завышенных значений – терминальная почечная недостаточность (ХБП С5Д) [46] и метастатическое поражение костей [253], – были исключены в нашем исследовании на этапе формирования групп, поэтому достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Несмотря на наличие некомпенсированного дефицита витамина D у всех участников исследования, мы не могли связывать с ним обнаруженные изменения уровней ионизированного кальция и фосфора, так как статистически значимых различий между группами в степени выраженности дефицита витамина D выявлено не было. Кроме того, у пациентов с акромегалией определить наличие истинного дефицита витамина D затруднительно ввиду активации  $1\alpha$ -гидроксилазы и усиления превращения измеряемого в крови колекальциферола в кальцитриол, а также образования комплекса свободной формы  $25(\text{OH})\text{-D}_3$  с витамин D-связывающим белком (VDBP) [254, 255].

### **3.2. Содержание миокинов в крови при болезни Иценко-Кушинга и акромегалии**

Общая характеристика участников данного раздела исследования и биохимические показатели приведены в Таблице 8.

**Таблица 8 – Общая характеристика включенных в раздел лиц (данные представлены в виде средних (М) и 95% доверительного интервала (ДИ))**

Параметры	М (95% ДИ)			Р (ANOVA)
	БИК (n = 30)	Акромегалия (n = 28)	Контроль (n = 30)	
Возраст, лет	38,43 (31,43–45,43)	41,72 (35,84–47,60)	37,33 (31,93–42,74)	0,062
Пол, М:Ж (%)	10:20 (33,33:66,67)	13:15 (46,43:53,57)	14:16 (46,67:53,33)	0,492
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,83 (24,79–30,86)	28,99 (26,57–31,40)	29,70 (25,92–33,47)	0,174
Кальций общий, ммоль/л	2,41 (2,37–2,46)	2,40 (2,35–2,44)	2,38 (2,34–2,41)	0,421
Фосфор, ммоль/л	1,19 (1,12–1,25)	1,41 (1,35–1,46)	1,18 (1,12–1,25)	<0,001
Щелочная фосфатаза, Ед/л	67,14 (56,32–77,96)	79,17 (67,32–91,02)	54,43 (48,37–60,49)	0,002
Креатинин, мкмоль/л	78,64 (72,81–84,47)	63,94 (60,79–67,09)	72,45 (68,14–76,75)	<0,001
Кортизол в вечерней слюне, нмоль/л	53,33 (22,75–83,91)	5,12 (3,42–6,82)	2,71 (1,08–4,34)	0,002
ИФР-1, нг/мл	210 (162–259)	803 (688–917)	176 (150–202)	<0,001
Лица с жалобами на мышечную слабость	19	9	2	<0,001
Лица с зафиксированными за последний год падениями	17	12	6	0,014



Параметры	М (95% ДИ)			Р (ANOVA)
	БИК (n = 30)	Акромегалия (n = 28)	Контроль (n = 30)	
Лица с низкотравматичес- кими переломами в анамнезе	20	13	2	<0,001
Лица с гипогонадизмом, выявленным в ходе обследования	11	8	0	0,04
Лица с сахарным диабетом	9	7	1	0,09
Динамометрия (правая рука), даН	32,00 (27,86–36,14)	40,18 (34,42–45,93)	40,07 (32,02–48,12)	0,042
Динамометрия (левая рука), даН	31,70 (27,85–35,55)	38,16 (32,67–43,64)	38,13 (31,52–44,75)	0,09

Суммарно в этот раздел были включены 88 человек – из них 37 мужчин и 51 женщина. Средний возраст участников составил 38 лет (35–41), ИМТ – 27 кг/м<sup>2</sup> (26–28). Существенных различий по полу, возрасту и ИМТ между группами обнаружено не было. Средняя продолжительность заболевания с момента установки диагноза у пациентов с БИК составила 2,0 года (0,63–3,37), у пациентов с акромегалией – 2,4 года (0,89–3,82), т.е. была сопоставима в обеих группах.

В отношении показателей фосфорно-кальциевого обмена справедливы все наблюдения, описанные нами при анализе сывороточных концентраций костноспецифических факторов.

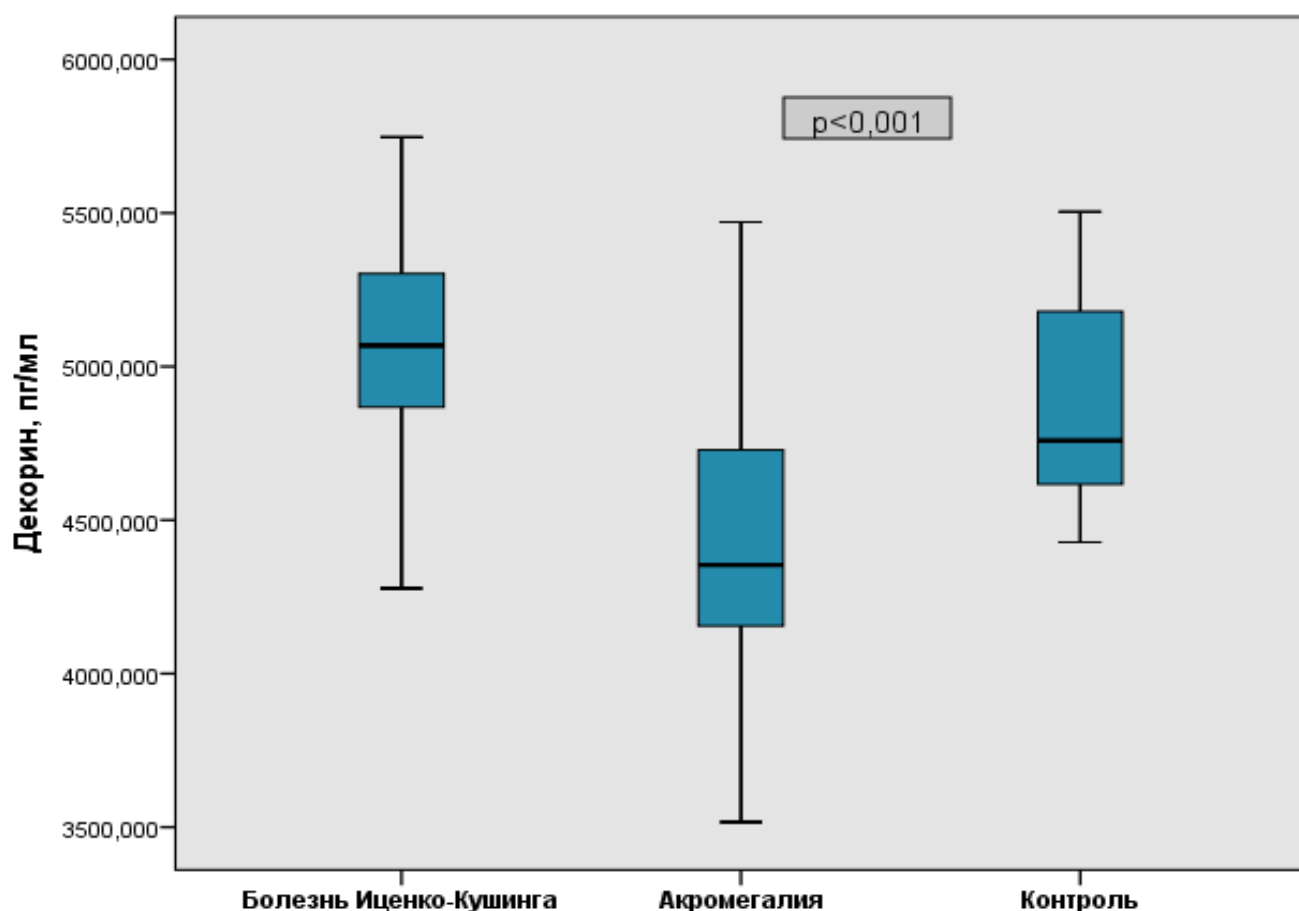
По результатам анкетирования, проведенного перед лабораторным исследованием уровня миокинов, 30 участников отметили признаки мышечной

слабости, из них 19 пациентов – с БИК (63,3% от их общего числа). Локализация мышечной слабости – преимущественно мышцы конечностей: нижнего пояса и бедра (проксимальная миопатия) и частично верхнего пояса и плеча. В то же время 30% обследованных (9 человек) с указанными проявлениями мышечной слабости составили пациенты с акромегалией, что также значительно превысило количество здоровых лиц, указавших на наличие упомянутых признаков – 6,7% (2 человека). При этом проявления саркопении в виде мышечной слабости в группе пациентов с акромегалией были лишь отчасти схожи с таковыми у пациентов с БИК; гораздо чаще отмечались жалобы на чувство онемения и снижение проприоцептивной чувствительности в кистях, что, возможно, обусловлено субклиническими проявлениями синдрома карпального канала. Среди обследованных с самопроизвольными падениями в течение года почти половину (17 из 35 человек, 48,57%) составили пациенты с БИК. На преобладание миопатии именно в этой когорте обследованных указывали и результаты измерения силы сжатия кистевого динамометра последовательно на обеих руках: статистически значимо более низкие данные были получены при определении силы правой руки (как правило, рабочей) ( $p = 0,042$ ); однако при сравнении группы пациентов с БИК с другими группами участников исследования попарно различия оказались недостаточно значимыми как для пациентов, страдающих акромегалией ( $p = 0,068$ ), так и для здоровых лиц ( $p = 0,173$ ).

Несмотря на описанные выше нарушения локомоторной функции мышц, сывороточная концентрация ни одного из исследованных миокинов, кроме декорина, не имела статистически значимых различий между группами. Декорин же оказался существенно ниже в условиях гиперпродукции СТГ/ИФР-1, нежели при БИК ( $p < 0,001$ ) или в контрольной группе ( $p = 0,017$ ) (см. Таблицу 9, Рисунок 8).

**Таблица 9 – Содержание миокинов в сыворотке крови пациентов с БИК, пациентов с акромегалией и здоровых лиц (данные представлены в виде средних (М) и 95% доверительного интервала (ДИ))**

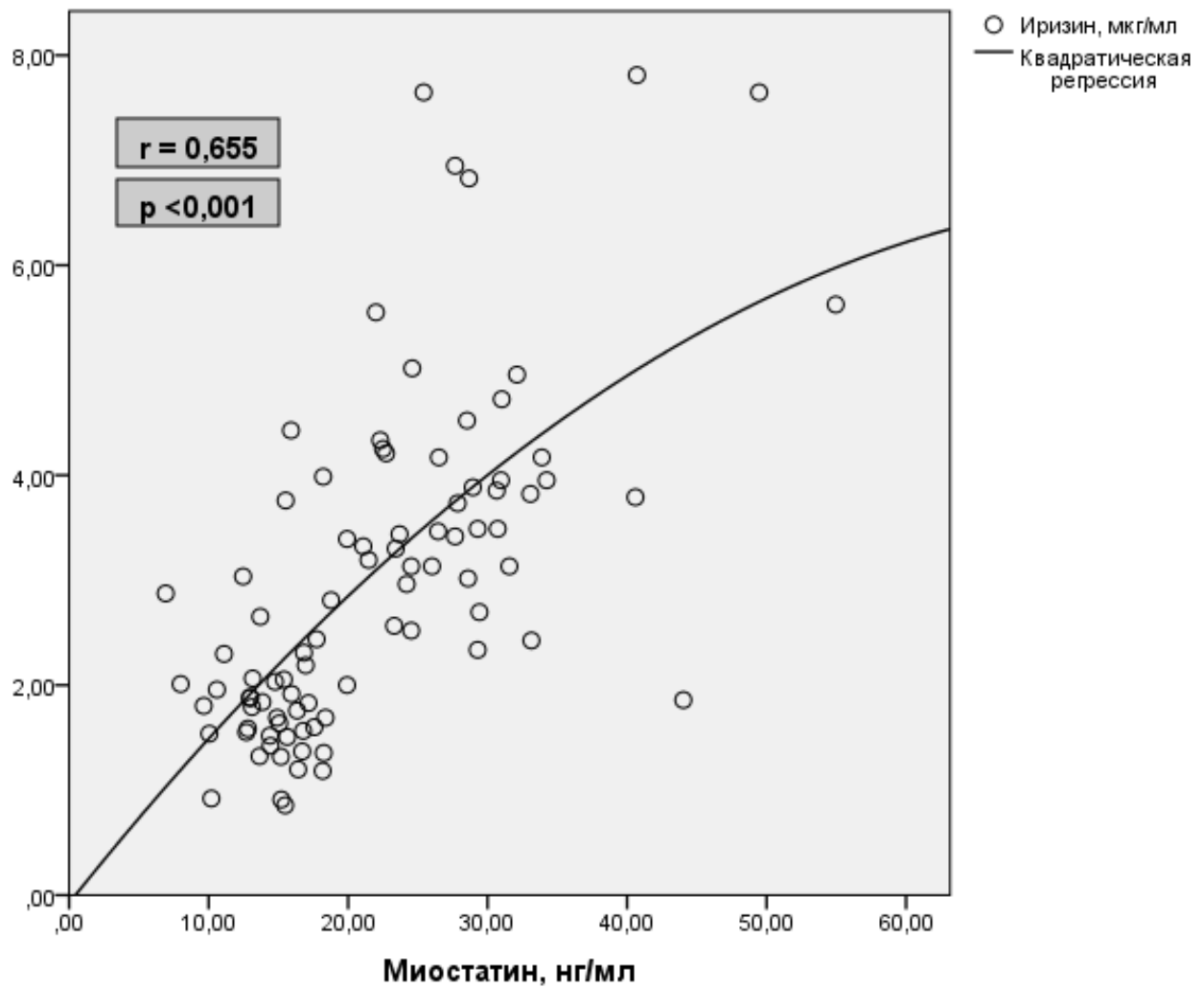
Параметры	М (95% ДИ)			p (ANOVA)
	БИК (n = 30)	Акромегалия (n = 28)	Контроль (n = 30)	
Иризин, мкг/мл	3,02 (2,54–3,50)	2,88 (2,07–3,69)	3,79 (2,55–5,03)	0,146
Миостатин, нг/мл	22,60 (18,62–26,58)	21,25 (18,11–24,38)	24,04 (17,66–30,42)	0,501
Интерлейкин-6, пг/мл	1,87 (0,48–3,26)	0,76 (0,49–1,03)	1,56 (0,20–3,31)	0,343
Декорин, пг/мл	5030,64 (4873,48–5187,79)	4469,89 (4285,85–4653,94)	4841,29 (4633,86–5048,71)	<0,001



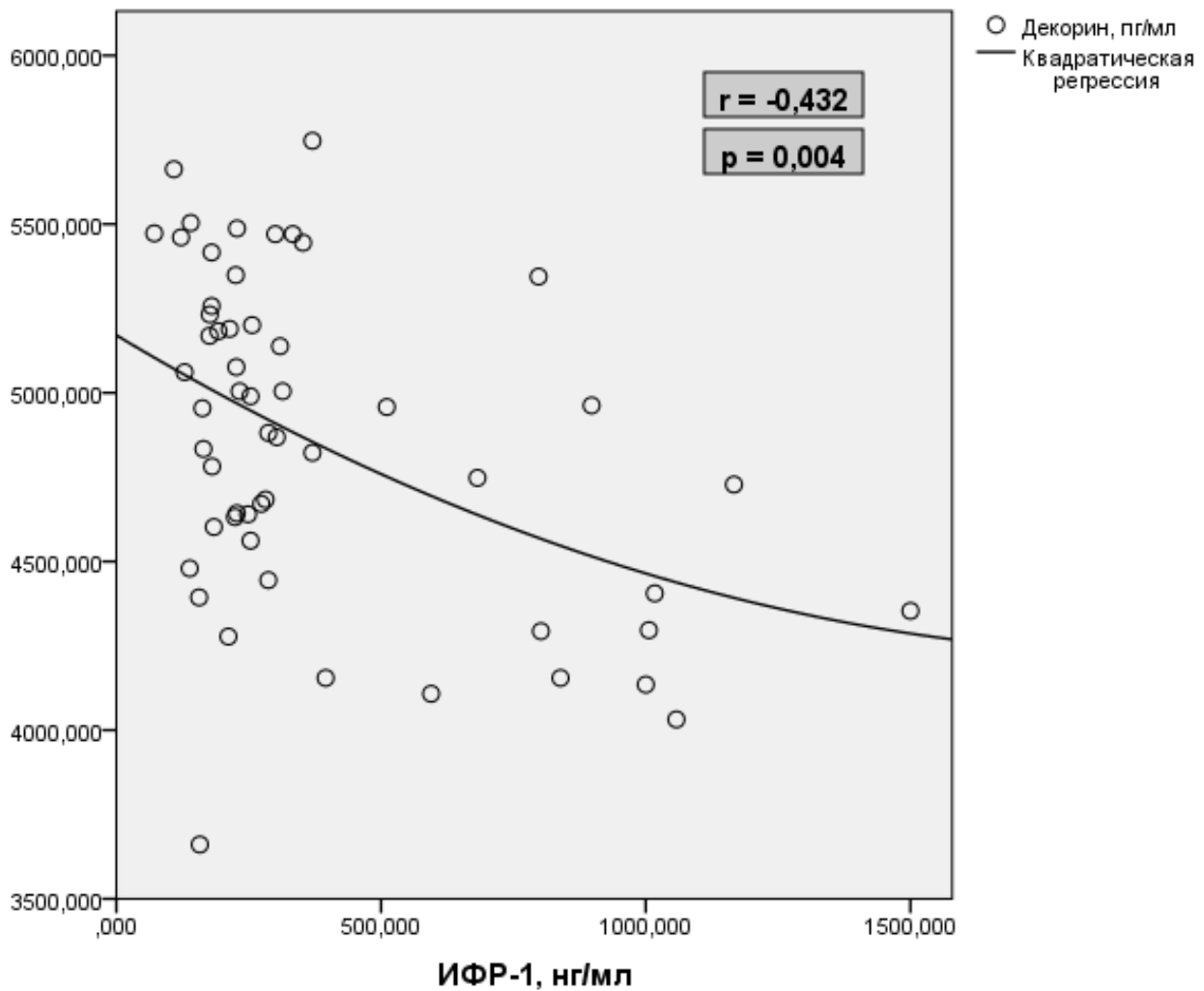
**Рисунок 8 – Концентрация декорина в сыворотке крови у пациентов с БИК, акромегалией и здоровых лиц**

При проведении корреляционного анализа не было выявлено зависимости сывороточной концентрации миокинов от уровня свободного кортизола в суточной моче или ИФР-1 в сыворотке крови, что указывает на отсутствие значимого влияния гиперпродукции кортизола и СТГ/ИФР-1 на эндокринную функцию мышечной ткани. Вместе с тем была обнаружена положительная корреляционная зависимость между уровнями миостатина и иризина во всех трех группах участников: сильная в группе пациентов с акромегалией –  $r = 0,726$  ( $p < 0,001$ ) и у лиц контрольной группы –  $r = 0,731$  ( $p < 0,001$ ); средней силы у пациентов с БИК –  $r = 0,457$  ( $p = 0,011$ ), а также в рассматриваемой нами выборке в целом –  $r = 0,655$  ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 9). В общей выборке выявлена значимая отрицательная корреляция средней силы между декорином и ИФР-1 –  $r = -0,432$  ( $p = 0,001$ ) (Рисунок 10). Между декорином и миостатином, несмотря на имевшиеся ожидания, установлена лишь очень слабая отрицательная незначимая связь –  $r = -0,120$  ( $p = 0,384$ ).

Полученные нами в данном разделе результаты были частично опубликованы автором диссертационной работы в 2016 г. [256].



**Рисунок 9 – Корреляционная зависимость уровня миостатина и иризина в общей выборке участников исследования ( $n = 88$ ).** Выявлена статистически значимая корреляционная зависимость иризина и миостатина в целом в исследуемой когорте и по группам пациентов/контроля.



**Рисунок 10 – Корреляционная зависимость уровня декорина и ИФР-1 в общей выборке участников исследования (n = 88).** Выявлена статистически значимая корреляционная зависимость декорина и ИФР-1 в целом в исследуемой когорте.

### 3.2.1. Обсуждение полученных результатов

В настоящем исследовании проведен анализ функциональных возможностей мышц и сывороточных уровней отдельных миокинов, т.е. эндокринной функции мышц у пациентов с БИК и акромегалией, которые имеют яркую клиническую картину изменений опорно-двигательного аппарата. Хотя клиническое влияние этих нейроэндокринных заболеваний на состояние опорно-двигательного аппарата достаточно очевидно, различий по сывороточному содержанию исследованных миокинов, за исключением декорина, между пациентами с эндогенной

гиперпродукцией кортизола вследствие влияния избыточного АКТГ и соматотропного гормона, с одной стороны, и здоровыми лицами из контрольной группы, с другой – не было выявлено.

Следует отметить, что это первое исследование, посвященное содержанию миокинов при БИК и акромегалии. Те исследования, которые имели место ранее, в основном проводились в лабораторных условиях *in vitro* или *in vivo* на лабораторных животных. В клинической практике метаболические эффекты миокинов (иризин) изучались у лиц с ожирением [257, 258] и/или сахарным диабетом [259]. В результате этих работ были выявлены некоторые положительные взаимосвязи между уровнем миокинов и массой тела.

Как пациенты с БИК, так и (хотя и в меньшей степени) пациенты с акромегалией, отмечали развитие мышечной слабости. Эти субъективные жалобы соотносились с объективными данными, полученными при проведении кистевой динамометрии (у пациентов с БИК) и анализе статистики самопроизвольных падений за последний год. СТГ и ИФР-1 традиционно считаются анаболиками для мышечной ткани, однако их постоянная гиперпродукция у взрослых лиц по-видимому утрачивает свои анаболические эффекты, так как частота падений у пациентов с акромегалией была выше, субъективно они ощущали слабость, а объективно результаты оценки силы мышц кисти не отличались от контрольной группы. Учитывая наличие клинических признаков мышечной атрофии почти у 2/3 пациентов с БИК и менее чем у 1/3 пациентов с акромегалией, наиболее вероятным результатом исследования могло бы стать обнаружение повышенного уровня миостатина и сниженных — иризина и ИЛ-6 у лиц с БИК и акромегалией. Вместе с тем значения уровней ИЛ-6, иризина и миостатина никак не соотносились со степенью выраженности метаболических нарушений. Что касается миостатина, стимуляция его синтеза в мышечных волокнах под действием ИФР-1 не достигала статистически значимых величин даже у пациентов с активной стадией акромегалии. Корреляционный анализ лишь подтвердил полученные результаты, не показав зависимости сывороточной концентрации миокинов от степени активности заболевания (определенной по уровню свободного кортизола в

суточной моче или сывороточного ИФР-1 для БИК и акромегалии соответственно). Более того, была обнаружена положительная корреляционная зависимость между миостатином и иризином во всех группах участников исследования (см. Рисунок 9), что в имеющихся условиях представляется довольно парадоксальным исходом. По всей видимости, повышенное содержание кортизола или соматотропного гормона вследствие гормонально-активных новообразований гипофиза у людей в условиях сходных физических нагрузок, ограниченных повседневной активностью, не приводит к изменению образования миостатина, ИЛ-6 или иризина, даже несмотря на выявленные нарушения углеводного обмена у пациентов с нейроэндокринной патологией, в то время как у больных сахарным диабетом 2 типа уровни миокинов изменяются [260], а корреляционная зависимость миостатина и иризина приобретает отрицательный характер [261].

Исследованные нами миокины были выбраны ввиду известных значительных изменений, в том числе в объеме мышечной и жировой ткани, описанных у больных с БИК и акромегалией, а также изменений иммунологического статуса и, следовательно, воспалительных реакций у пациентов с БИК, что могло бы найти отражение в изменении уровня цитокина ИЛ-6. Относительно последнего имеются также сведения о способности некоторых клеток гипофиза к экспрессии гена ИЛ-6 и его секреции [74]. Синтез миостатина, как было показано Gaussin et al. [97] и Shyu et al. [98], стимулируется ИФР-1, что приводит к реализации механизма отрицательной обратной связи и ингибированию ИФР-1. Однако нам не удалось подтвердить это у пациентов с патологической продукцией ИФР-1.

Отдельного внимания заслуживает установленное снижение уровня декорина у пациентов с акромегалией. Связь снижения декорина с активностью заболевания была подтверждена выявленной прямой корреляционной зависимостью уровня декорина с ИФР-1. Декорин, как мы указывали, традиционно считается антагонистом миостатина. Так, его содержание значительно повышается после физических нагрузок, и это необходимо для нивелирования эффектов миостатина и обеспечения роста мышечной ткани [262]. Существуют также



исследования, демонстрирующие способность декорина связывать миостатин, выделяемый злокачественной опухолью при раковой кахексии [263]. Таким образом, выраженное снижение декорина при неизменном уровне миостатина у пациентов с акромегалией может объяснять отсутствие прироста мышечной силы, субъективные ощущения слабости мышц и склонность к падениям у пациентов с акромегалией. Однако необходимо также учесть результаты исследований в течение последних 20 лет, суммированных в недавнем обзоре литературы [264]. Согласно этим работам, декорин является важным антагонистом опухолевого роста: инактивация экспрессии его гена ведет к спонтанному развитию опухолей, а в препаратах неопластических тканей человека экспрессия гена декорина, как правило, снижена. Декорин способен нивелировать негативные эффекты трансформирующего фактора роста- $\beta$ , является антагонистом пан-рецептора тирозинкиназы, а также подавляет развитие ангиогенеза в опухолевых тканях. Возможно, снижение его уровня у пациентов с акромегалией является дополнительным фактором, обуславливающим склонность этих пациентов к опухолевому росту.

### **3.3. Диагностическая ценность трабекулярного костного индекса для оценки микроархитектоники кости при болезни Иценко-Кушинга и акромегалии**

#### **3.3.1. Трабекулярный костный индекс в условиях болезни Иценко-Кушинга и его динамика после проведения радикального лечения**

Суммарно в настоящий раздел были включены 84 человека (25 мужчин и 59 женщин), из них 44 пациента с БИК (12 мужчин и 32 женщины) с подтвержденной активностью заболевания и 40 условно здоровых лиц (13 мужчин и 27 женщин), вошедших в группу контроля. Средний возраст участников составил 36,55 лет (34,21–38,89), средний ИМТ – 27,09 кг/м<sup>2</sup> (26,12–28,05). Всем обследуемым (как было указано в главе «Материалы и методы») была проведена оценка минеральной

плотности кости (МПК), Т- и Z-критериев в поясничном отделе позвоночника с одномоментной оценкой ТКИ. В исходной точке денситометрия была проведена всем пациентам с БИК, через 12 месяцев – 36 из них, через 24 месяца – 29 (см. Таблицу 10). Во всех трех запланированных отрезных точках удалось обследовать лишь 21 пациента с БИК. Для каждого эпизода отслеживалось наличие или отсутствие ремиссии у пациентов, денситометрия проводилась всем вне зависимости от результатов гормонального исследования.

**Таблица 10 – Общая характеристика включенных в раздел лиц (данные представлены в виде средних (М) и 95% доверительного интервала (ДИ))**

Параметры		М (95% ДИ)		p (ANOVA)
		БИК	Контроль	
Количество больных	0 месяцев	44	40	—
	12 месяцев	36		
	24 месяца	29		
Возраст, лет (0 месяцев)		35,25 (32,06–38,44)	37,98 (34,43–41,52)	0,250
Пол, М:Ж (%) (0 месяцев)		12:32 (27,27:72,73)	13:27 (32,50:67,50)	0,606
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (0 месяцев)		27,63 (26,25–29,01)	26,49 (25,11–27,87)	0,241
Кортизол в вечерней слюне, нмоль/л (0 месяцев)		27,18 (19,08–35,27)	2,98 (2,31–3,65)	<0,001

На момент включения в исследование у пациентов с БИК уровень свободного кортизола в суточной моче составил 1025,56 нмоль/сут (542,06–1509,06). Ожидаемым явилось значимое превышение верхней границы референсного интервала для кортизола в слюне и моче у пациентов с БИК ( $p < 0,001$  и  $p = 0,014$  соответственно). При динамическом наблюдении наступление ремиссии устанавливалось прежде всего по клиническим признакам, свидетельствующим об

отсутствии гиперкортицизма (к ним отнесена и сохраняющаяся потребность в приеме препаратов глюкокортикостероидов в качестве заместительной терапии надпочечниковой недостаточности), однако в некоторых случаях, требующих уточнения (30 пациентам через 12 месяцев и 20 пациентам через 24 месяца), проводилась повторная оценка экскреции свободного кортизола с мочой.

При ковариационном анализе (ANCOVA) в качестве ковариат рассматривались значения денситометрических индексов до проведения вмешательства на гипофизе (в «нулевой» точке). Выбор данного метода анализа обусловлен предварительно установленной с помощью корреляционного анализа по Пирсону статистически значимой связью всех показателей (ТКИ, МПК, Т- и Z-критерии) в исходной точке и через 12 и 24 месяца (см. Таблицу 11).

**Таблица 11 – Взаимосвязь значений DXA и ТКИ у пациентов с БИК после проведения радикального лечения с их исходными показателями**

Параметры		г (коэффициент Пирсона)	Р (корреляционный анализ)
МПК	0 – 12 месяцев	0,909	<0,001
	12 – 24 месяца	0,943	<0,001
	0 – 24 месяца	0,877	<0,001
Т-критерий	0 – 12 месяцев	0,904	<0,001
	12 – 24 месяца	0,936	<0,001
	0 – 24 месяца	0,871	<0,001
Z-критерий	0 – 12 месяцев	0,874	<0,001
	12 – 24 месяца	0,888	<0,001
	0 – 24 месяца	0,836	<0,001
ТКИ	0 – 12 месяцев	0,580	<0,001
	12 – 24 месяца	0,813	<0,001
	0 – 24 месяца	0,606	<0,001

В результате ковариационного анализа было обнаружено значимое воздействие факта наступления ремиссии (или, напротив, сохранения активности заболевания) на величины ТКИ, МПК и Т-критерия через 12 месяцев после радикального лечения. Для Z-критерия, а также показателей через 24 месяца не выявлено статистически значимого влияния достижения ремиссии БИК (см. Таблицу 12). Корреляции между исходными ТКИ, МПК и Т-критерием и активностью заболевания через 12 месяцев ожидаемо не было определено (все  $p > 0,05$ ). Отдельно стоит отметить, что величина вклада ковариаты, отображаемая показателем SS (Sum of Squares), во всех случаях многократно превышает величину вклада эффекта, т.е. степени активности заболевания.

**Таблица 12 – Зависимость изменения денситометрических индексов после радикального лечения БИК от активности заболевания (факта наступления ремиссии) с учетом их исходных показателей**

Параметры		SS (Sum of Squares) эффекта	SS (Sum of Squares) ковариаты	p (ANCOVA)
МПК // Активность заболевания	0 – 12 месяцев	0,014	0,513	0,046
	12 – 24 месяца	0,011	0,472	0,060
	0 – 24 месяца	0,003	0,429	0,453
Т-критерий // Активность заболевания	0 – 12 месяцев	0,940	33,605	0,048
	12 – 24 месяца	0,723	29,029	0,061
	0 – 24 месяца	0,155	27,809	0,509
Z-критерий // Активность заболевания	0 – 12 месяцев	0,130	25,298	0,472
	12 – 24 месяца	0,697	19,237	0,109
	0 – 24 месяца	0,462	22,301	0,258

ТКИ //	0 – 12 месяцев	0,054	0,257	0,039
Активность	12 – 24 месяца	0,003	0,272	0,543
заболевания	0 – 24 месяца	0,027	0,184	0,116

При анализе данных с помощью парного t-теста Стьюдента с целью определения различий в величине показателей DXA и ТКИ до и после радикального вмешательства выявлен статистически значимый прирост всех исследуемых показателей за период в 24 месяца после операции, причём обращает на себя внимание, что ТКИ увеличивается преимущественно в 1-й год после радикального лечения, в то время как МПК, Т- и Z-критерии изменяются с запозданием, начиная значимо прирастать лишь на 2-м году (см. Таблицу 13).

**Таблица 13 – Динамика денситометрических индексов у пациентов с БИК в течение 2 лет после проведения радикального вмешательства на гипофизе**

Параметры		Прирост показателя (95% ДИ)	Р (парный t-тест Стьюдента)
ΔМПК	0 – 12 месяцев	-0,004 (-0,024 ; 0,016)	0,670
	12 – 24 месяца	0,054 (0,029 ; 0,078)	<0,001
	0 – 24 месяца	0,040 (0,013 ; 0,067)	0,005
ΔТ-критерий	0 – 12 месяцев	-0,03 (-0,20 ; 0,13)	0,673
	12 – 24 месяца	0,44 (0,24 ; 0,65)	<0,001
	0 – 24 месяца	0,33 (0,11 ; 0,55)	0,005
ΔZ-критерий	0 – 12 месяцев	0,06 (-0,10 ; 0,23)	0,452
	12 – 24 месяца	0,55 (0,32 ; 0,78)	<0,001
	0 – 24 месяца	0,54 (0,31 ; 0,77)	<0,001
ΔТКИ	0 – 12 месяцев	0,096 (0,048 ; 0,144)	<0,001

	12 – 24 месяца	0,028 (-0,015 ; 0,071)	0,190
	0 – 24 месяца	0,107 (0,054 ; 0,160)	<0,001

Однако, несмотря на явную положительную динамику всех денситометрических индексов, включая ТКИ, ни один из них не достиг в течение 2 лет после радикального вмешательства значений, сопоставимых с таковыми у контрольных лиц (см. Таблицу 14).

**Таблица 14 – Значения показателей денситометрии и ТКИ до и после проведения радикального лечения БИК**

Параметры		М (95% ДИ)		р (ANOVA)
		БИК (n = 44)	Контроль (n = 40)	
МПК, г/см <sup>2</sup>	0 месяцев (n = 44)	1,014 (0,974 ; 1,053)	1,199 (1,144 ; 1,255)	<0,001
	12 месяцев (n = 36)	1,012 (0,965 ; 1,060)		<0,001
	24 месяца (n = 29)	1,061 (1,006 ; 1,116)		0,001
Т- критерий, SD	0 месяцев (n = 44)	-1,48 (-1,81 ; -1,15)	0,19 (-0,30 ; 0,68)	<0,001
	12 месяцев (n = 36)	-1,49 (-1,88 ; -1,10)		<0,001
	24 месяца (n = 29)	-1,07 (-1,51 ; -0,63)		<0,001
Z- критерий, SD	0 месяцев (n = 44)	-1,53 (-1,84 ; -1,23)	0,00 (-0,41 ; 0,42)	<0,001
	12 месяцев (n = 36)	-1,41 (-1,75 ; -1,07)		<0,001

	24 месяца (n = 29)	-0,95 (-1,35 ; -0,55)		0,002
ТКИ	0 месяцев (n = 44)	1,196 (1,148 ; 1,244)	1,480 (1,452 ; 1,508)	<0,001
	12 месяцев (n = 36)	1,290 (1,243 ; 1,336)		<0,001
	24 месяца (n = 29)	1,296 (1,248 ; 1,345)		<0,001

### 3.3.2. Трабекулярный костный индекс в условиях гиперсекреции СТГ/ИФР-1

Суммарно в данный раздел были включены 67 человек (21 мужчина и 46 женщин). Средний возраст в группах составил 44,87 лет (42,83–46,90), средний ИМТ – 27,56 кг/м<sup>2</sup> (26,56–28,56). Диагноз акромегалии у пациентов был подтвержден по результатам исследования уровня ИФР-1 в сыворотке крови, значимо превысив показатели в группе контроля. Клиническая характеристика задействованных участников представлена в Таблице 15.

**Таблица 15 – Общая характеристика включенных в раздел лиц (данные представлены в виде средних (М) и 95% доверительного интервала (ДИ))**

Параметры	М (95% ДИ)		p (ANOVA)
	Акромегалия (n = 32)	Контроль (n = 35)	
Возраст, лет	45,09 (41,30–48,89)	44,66 (42,66–46,66)	0,832
Пол, М:Ж (%)	11:21 (34,38:65,62)	10:25 (28,57:71,43)	0,615
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,53 (27,12–29,93)	26,68 (25,25–28,11)	0,065
ИФР-1, нг/мл	673,06 (569,09–777,03)	186,15 (161,33–210,96)	<0,001

В ходе анализа данных у пациентов с акромегалией не было обнаружено значимых различий с контрольной группой ни по одному из денситометрических показателей, а также по ТКИ (см. Таблицу 16).

**Таблица 16 – Показатели стандартной денситометрии и ТКИ у пациентов с акромегалией и здоровых лиц (данные представлены в виде средних (М) и 95% доверительного интервала (ДИ))**

Параметры	М (95% ДИ)		p (ANOVA)
	Акромегалия (n = 32)	Контроль (n = 35)	
МПК, г/см <sup>2</sup>	1,158 (1,101–1,216)	1,203 (1,130–1,275)	0,336
Т-критерий, SD	-0,30 (-0,77 – 0,17)	0,11 (-0,49 – 0,70)	0,285
Z-критерий, SD	-0,33 (-0,76 – 0,11)	0,00 (-0,55 – 0,54)	0,350
ТКИ	1,404 (1,357–1,451)	1,452 (1,416–1,488)	0,101

Статистически значимая корреляция между ИФР-1 и ТКИ в L1–L4 не обнаружена (как и с МПК, Т- и Z-критериями):  $r = 0,326, 0,303, 0,275$  и  $0,121$  соответственно ( $p = 0,069, 0,092, 0,128$  и  $0,509$  соответственно).

### 3.3.3. Обсуждение полученных результатов

Как уже было установлено ранее [265], значимых различий в уровне ТКИ при глюкокортикоид-индуцированном остеопорозе между пациентами, имевшими в анамнезе низкотравматические переломы, и пациентами без переломов не было выявлено. Это позволило сопоставить показатели ТКИ в группе пациентов с БИК и у контрольных лиц без выделения подгрупп по признаку наличия переломов.

Полученные нами результаты позволяют утверждать, что ТКИ, МПК, ее Т- и Z-критерии значимо возрастают в первые два года после радикального вмешательства на гипофизе, причем первым на изменение гормонального фона реагирует ТКИ и лишь затем, с запозданием – остальные денситометрические



показатели. Аналогичные выводы имеются и в статье Kim et al. [195], однако в их работе был описан клинический случай применения терипаратида у одного молодого мужчины после трансанзальной аденомэктомии с оценкой динамики МПК и ТКИ в течение 2 лет, в то время как наши результаты получены на выборке пациентов, которые не получали антирезорбтивную или анаболическую терапию остеопороза после проведения радикального лечения. По-видимому, костная микроструктура обладает большей чувствительностью к колебанию содержания глюкокортикостероидов в биологических средах организма, нежели плотность костной ткани. Значимое воздействие на все показатели (кроме Z-критерия), измеренные через 12 месяцев, оказывает факт наступления ремиссии БИК, причем вклад этого фактора в изменение ТКИ в сравнении с влиянием исходных значений индекса больше, чем для МПК и T-критерия. Однако с течением времени наличие нормокортизолемии перестает играть большую роль в процессах восстановления костной массы; так, уже через 24 месяца после операции статистически значимая связь всех оценивавшихся денситометрических индексов со степенью активности заболевания утрачивалась, причем существенный прирост ТКИ прекращался уже начиная со 2-го года после операции (как и у Kim et al. [195], несмотря на применение терипаратида). Тем не менее одно только достижение даже стойкой ремиссии БИК не позволяет добиться в первые 2 года количественных и качественных рентгенологических показателей костной ткани, характерных для здоровых лиц, что предполагает необходимость более внимательного отношения к лечению остеопороза у пациентов с БИК вне зависимости от результатов радикального лечения заболевания.

В исследовании Koumakis et al. [194], более приближенном по условиям к нашему, также были получены сходные результаты, однако стоит подчеркнуть, что авторами в протокол наравне с пациентами, перенесшими хирургическое вмешательство по поводу БИК, включались и лица, получавшие консервативное лечение гиперкортицизма. Помимо этого, хотя прирост ТКИ в относительном выражении превышал таковой МПК, в т.ч. в первый год, не было продемонстрировано падения интенсивности увеличения индекса со временем.

Таким образом, данные литературы [194, 195] и наши результаты позволяют предположить, что повреждения костной микроструктуры, возникающие при БИК, носят скорее качественный, нежели количественный характер, так как изменения ТКИ как в активной стадии заболевания, так и по достижении ремиссии намного более выражены по частоте встречаемости, амплитуде и предсказательной силе в отношении риска переломов в сравнении с МПК.

Что касается пациентов с гиперсекрецией СТГ и ИФР-1 на фоне акромегалии, то уже в исходной точке (в активной стадии заболевания) мы не получили никаких различий в значениях показателей денситометрии, в том числе ТКИ, между группами пациентов и контроля, что противоречило результатам, приведенным в работе Hong et al. [218] (с учетом сопоставимости размеров выборки в обоих случаях). В нашем исследовании денситометрические индексы в группе больных акромегалией в целом соответствовали нормальным значениям. Отсутствие корреляции между ИФР-1 и ТКИ указывает на наличие иных причин развития сниженной прочности костного скелета у обследованной нами когорты больных и определяет необходимость поиска дополнительных суррогатных маркеров для выделения пациентов с повышенным риском переломов. Возможно, применение более точных методов оценки костной микроархитектоники, таких как пККТ-ВР, позволит достичь искомой цели. Тем не менее, требуются дополнительные исследования ТКИ у пациентов с акромегалией на больших выборках, учитывающие наличие различных осложнений заболевания и/или сопутствующих патологий, способных повлиять на результат исследования.

### **Ограничения исследования**

Мы допускаем, что на полученные результаты определенное влияние мог оказать недостаточный объем произведенной выборки (все рассмотренные нами группы представляли собой малые выборки количеством не более 50 человек каждая). Однако следует иметь в виду, что подобные исследования (оценка уровня

миокинов и костноспецифических факторов, а также изменения состояния костной микроархитектоники, отображаемого ТКИ, в условиях БИК и в особенности акромегалии, в т.ч. на фоне радикального лечения) проводятся впервые или были первыми на этапе планирования исследования, поэтому имело место эмпирическое формирование групп, без предварительного расчета размера выборки. Кроме того, данные заболевания являются достаточно редкими, что также оказывает влияние на формирование выборки.

## Глава 4. Заключение

В проведенном нами исследовании была впервые изучена эндокринная функция костной и мышечной тканей в условиях болезни Иценко-Кушинга и акромегалии у человека.

Результатом исследования стало установление ряда особенностей эндокринной активности костей и мышц при этих заболеваниях. Мы выявили формирование ФРФ23-резистентности вследствие гиперпродукции СТГ/ИФР-1 при акромегалии. Вывод о развитии резистентности к ФРФ23 был сделан на основании наличия повышенного уровня ФРФ23 в сочетании с повышением уровня фосфора при отсутствии увеличения рКлото и каких-либо нарушений функции почек. Повышение ФРФ23 и фосфора наблюдается у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек и считается важным предиктором сердечно-сосудистых осложнений и летального исхода [266, 267]. Роль этих значительно менее выраженных изменений ФРФ23/фосфора для сердечно-сосудистой системы у пациентов с акромегалией может стать предметом следующих исследований. У пациентов с БИК уровни ФРФ23 и фосфора не отличались от контрольной группы.

Интересно, что, несмотря на значимое снижение функциональных возможностей мышц у пациентов с БИК, не удалось выявить каких-либо различий по уровню миокинов в сыворотке крови. По всей видимости, физические нагрузки имеют большее значение для их изменения по сравнению с повышением уровня кортизола. У пациентов с акромегалией ожидалось повышение функциональных возможностей из-за анаболических эффектов ИФР-1. Однако частота падений была даже выше в группе пациентов с акромегалией, а сила сжатия динамометра статистически значимо не отличалась от таковой в группе контроля. Среди исследованных миокинов удалось выявить различия только по уровню декорина, который был значимо снижен у пациентов с акромегалией по сравнению как с контрольной группой, так и с пациентами с БИК. Снижение продукции декорина

прямо коррелировало с активностью акромегалии (уровнем ИФР-1), но не зависело от функционального состояния скелетных мышц. С одной стороны, снижение декорина могло приводить к относительному повышению миостатина, так как этот миокин способен связывать миостатин, что приводит к росту мышц после физической нагрузки [103, 262]. С другой стороны, декорин расценивается как протектор развития опухолевого роста [264], и его снижение также может вносить вклад в повышение риска развития онкологических заболеваний при акромегалии.

Уровень катепсина К (фермент, выделяемый остеокластами для лизиса коллагенового матрикса костной ткани [35]) не был значимо изменен при акромегалии. Однако наблюдалась тенденция к повышению содержания катепсина К у пациентов с БИК, что может косвенно свидетельствовать о повышенной способности зрелых остеокластов к лизису органической составляющей костной ткани при данной патологии.

Интересное наблюдение было связано с маркерами костного обмена при акромегалии. Их увеличение коррелировало с уровнем ИФР-1. Однако это повышение не отражалось на показателях прочности костной ткани (МПК). В связи с этим было предположено, что маркеры повышаются вследствие интенсификации эндохондральной/периостальной оссификации, вероятнее всего, за счет утолщения и минерализации надкостницы. У пациентов с БИК ожидаемо были подавлены маркеры костеобразования – остеокальцин и P1NP, причем касательно последнего подтверждена возможность его использования в качестве диагностического теста для выявления БИК, хотя он и уступает остеокальцину по специфичности.

В ходе динамического наблюдения пациентов с БИК установлено возрастание основных показателей рентгеновской денситометрии (МПК, ее Т- и Z-критериев) и трабекулярного костного индекса в период двухлетнего наблюдения после радикального лечения БИК. Весьма ценным фактом является опережающее восстановление ТКИ по сравнению с минерализацией новой кости, которая оценивается с помощью МПК. Положительные изменения наступали без какого-либо медикаментозного вмешательства, подтверждая имеющиеся данные литературы [194, 195] о благотворном влиянии ремиссии БИК на костную ткань.

Трабекулярный костный индекс косвенно отражает состояние микроархитектоники костной ткани [144], поэтому можно предположить, что трабекулярная микроструктура сначала восстанавливается и лишь затем минерализуется. Таким образом, ТКИ может быть использован в качестве маркера для динамического наблюдения при глюкокортикоид-индуцированном остеопорозе. Вместе с тем установлено, что спустя 2 года после радикального вмешательства прирост денситометрических показателей замедляется, из-за чего у обследованных нами пациентов не были достигнуты значения МПК и ТКИ, сопоставимые с таковыми в группе контроля. Этот феномен может объясняться по-разному, в т.ч. постепенным нивелированием эффекта «низкой базы», имеющего место в случаях тяжелого ГКО с выраженной деградацией трабекулярной кости. Кроме того, пациенты достаточно часто получают заместительную терапию глюкокортикостероидами, особенно в течение первых двух лет наблюдения. Возможно, эпизоды их передозировки также оказывают негативное воздействие на ТКИ. Необходимы исследования динамики ТКИ после операции на гипофизе на более длительном временном интервале.

В ходе проведения DXA у пациентов с акромегалией нам не удалось выявить значимого снижения МПК и ТКИ. По всей видимости, эти показатели рентгеновской денситометрии не отражают нарушений костной ткани у пациентов с акромегалией, или же эти нарушения столь минимальны, что их не удалось выявить в небольшой выборке. Возможно, периферическая количественная компьютерная томография высокого разрешения (пККТ-ВР) или МРТ костной ткани позволят выявлять изменения у больных с акромегалией, но очень сомнительно, что эти технологии станут рутинными методами в обозримой перспективе.

## Выводы

- 1) У пациентов с акромегалией отмечается статистически значимое увеличение содержания фосфора и ФРФ23, но не уровня рКлото в сыворотке крови, что указывает на формирование ФРФ23-резистентности при этой патологии; уровень катепсина К не изменен по сравнению с контрольной группой. У пациентов с болезнью Иценко-Кушинга отмечается тенденция к повышению катепсина К, но уровни ФРФ23, рКлото не изменены.
- 2) Изменение уровня остеокальцина, потенциально обладающего гормоноподобной активностью у человека, было сопоставимо с изменениями маркеров костного обмена коллагеновой природы у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга и акромегалией. Однако диагностические возможности остеокальцина ( $AUC = 0,925$ ) для выявления болезни Иценко-Кушинга в популяции выше в сравнении с P1NP ( $AUC = 0,808$ ).
- 3) Высокие значения ИФР-1 способствуют снижению сывороточной концентрации декорина, что может объяснять отсутствие ожидаемого прироста мышечной силы у пациентов с акромегалией. Акромегалия и болезнь Иценко-Кушинга не оказывают влияния на содержание в сыворотке крови других исследованных нами миокинов (интерлейкина-6, миостатина, иризина).
- 4) Трабекулярный костный индекс у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга снижен в большей степени, чем минеральная плотность кости, и в отличие от нее быстрее восстанавливается в ответ на достижение ремиссии. Тем не менее оба параметра не достигают уровня здорового контроля за 2 года наблюдения у лиц, перенесших болезнь Иценко-Кушинга.
- 5) Трабекулярный костный индекс и минеральная плотность кости у пациентов с акромегалией не отличаются от здорового контроля и не связаны с повышением маркера активности заболевания – ИФР-1.

### **Практические рекомендации**

1. Определение маркеров костного обмена у пациентов с акромегалией малоинформативно, так как их повышение не отражает потерю МПК и/или снижение трабекулярного костного индекса.
2. Трабекулярный костный индекс рекомендуется использовать у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга для оценки динамики восстановления костной ткани после проведенного радикального лечения.
3. Двухлетний период наблюдения недостаточно для полного восстановления минеральной плотности кости и трабекулярного костного индекса после радикального лечения болезни Иценко-Кушинга, что определяет необходимость большей длительности наблюдения и профилактики низкотравматических переломов при этом заболевании.



### Список сокращений и условных обозначений

АКТГ – адренокортикотропный гормон

АМФ – аденозинмонофосфат

БИК – болезнь Иценко-Кушинга

ГКО – глюкокортикоид-индуцированный остеопороз

ГПП-1 – глюкагонподобный пептид-1

ДИ – доверительный интервал

ИЛ-1 $\alpha$  – интерлейкин-1-альфа

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИЛ-8 – интерлейкин-8

ИЛ-15 – интерлейкин-15

ИМТ – индекс массы тела

ИФА – иммуноферментный анализ

ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1

ККТ – количественная компьютерная томография

мКлото – (транс)мембранный кофактор Клото

мРНК – матричная РНК

МНФ – мозговой нейротрофический фактор

МПК – минеральная плотность кости

МРТ – магнитно-резонансная томография

оМПК – объемная минеральная плотность кости

ОР – отношение рисков

пККТ-ВР – периферическая количественная компьютерная томография высокого разрешения

пМПК – плоскостная минеральная плотность кости

ППТ – первичный гиперпаратиреоз

рКлото – растворимый кофактор Клото

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СТГ – соматотропный гормон

ТКИ – трабекулярный костный индекс

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухолей- $\alpha$

ФРФ23 – фактор роста фибробластов-23

ФРФ-R1 – рецептор к фактору роста фибробластов 1 типа

ХБП – хроническая болезнь почек

APUD – amine precursor uptake and decarboxylation [system] / [система] захват(а) и декарбоксилирование(-я) предшественников аминов

AUC – area under curve / площадь под кривой операционной характеристики

CTX-1 – collagen 1 type C-terminal telopeptide / C-концевой телопептид коллагена 1 типа ( $\beta$ -кросс-лапс)

DXA – double-energy X-ray absorptiometry / двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (остеоденситометрия)

FDA – Food and Drug Administration / Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов

FNDC5 – fibronectin type III domain-containing protein 5 / 5-белок, содержащий домен фибронектина III типа

IFCC – International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine / Международная федерация клинической химии и лабораторной медицины

IOF – International Osteoporosis Foundation / Международный фонд по изучению остеопороза

ISCD – International Society for Clinical Densitometry / Международное общество по клинической денситометрии

P1NP – procollagen 1 type N-terminal propeptide / N-концевой пропептид проколлагена 1 типа

PGC-1 $\alpha$  – PPAR- $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$  / 1 $\alpha$ -коактиватор PPAR- $\gamma$

PPAR- $\gamma$  – peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  /  $\gamma$ -рецептор, активируемый пероксисомными пролифераторами

RANK – receptor activator of nuclear factor kappa-Beta ( $\kappa$ B) / рецептор-активатор ядерного фактора каппа-бета

RANKL – receptor activator of nuclear factor kappa-Beta (κB) ligand / лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-бета

SD – standard deviation / стандартное отклонение

Tb.N – trabecular number / трабекулярное число

TBS – trabecular bone score / трабекулярный костный индекс

Tb.Sp – trabecular separation / трабекулярная разобщенность

Tb.Th – trabecular thickness / толщина трабекул

UCP1 – uncoupling protein 1 / разобщающий белок-1 (термогенин)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vervloet MG, Massy ZA, Brandenburg VM, et al.; CKD-MBD Working Group of ERA-EDTA. // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2014. – Vol. 2(5). – pp. 427–436. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70059-2.
2. Fukumoto S, Martin TJ. Bone as an endocrine organ. // *Trends Endocrinol Metab.* – 2009. – Vol. 20(5). – pp. 230–236. doi: 10.1016/j.tem.2009.02.001.
3. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. // *Physiol Rev.* – 2008. – Vol. 88(4). – pp. 1379–1406. doi: 10.1152/physrev.90100.2007.
4. Kanazawa I. Osteocalcin as a hormone regulating glucose metabolism. // *World J Diabetes.* – 2015. – Vol. 6(18). – pp. 1345–1354. doi: 10.4239/wjd.v6.i18.1345.
5. Mizokami A, Kawakubo-Yasukochi T, Hirata M. Osteocalcin and its endocrine functions. // *Biochem Pharmacol.* – 2017. – Vol. 132. – pp. 1–8. doi: 10.1016/j.bcp.2017.02.001.
6. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Цориев Т.Т., и др. Эндокринная функция костной ткани. [Текст] / Т.А. Гребенникова, Ж.Е. Белая, Т.Т. Цориев, и др. // *Остеопороз и остеопатии.* – 2015. – № 1. – С. 28–37.
7. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. // *Nat Rev Endocrinol.* – 2012. – Vol. 8(8). – pp. 457–465. doi: 10.1038/nrendo.2012.49.
8. Белая Ж.Е. Ранняя диагностика эндогенного гиперкортицизма. Канонический wnt-сигнальный путь и изменение костного метаболизма при глюкокортикоидном остеопорозе [Текст]: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук: 14.01.02: защищена 19.03.2014 / Белая Жанна Евгеньевна. – М., 2013. – 49 с.  
Доступно по:  
<https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/belya.pdf>. Ссылка активна на 18.09.2018.

9. Драгунова Н.В., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Состояние костно-мышечной системы при эндогенном гиперкортицизме. [Текст] / Н.В. Драгунова, Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская. // Остеопороз и остеопатии. – 2012. – № 3. – С. 18–24.
10. Silva BC, Leslie WD, Resch H, et.al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. // J Bone Miner Res. – 2014. – Vol. 29(3). – pp. 518–530. doi: 10.1002/jbmr.2176.
11. Pearse AG. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. // J Histochem Cytochem. – 1969. – Vol. 17(5). – pp. 303–313. doi: 10.1177/17.5.303.
12. Andrew A. APUD cells, apudomas and the neural crest. // S Afr Med J. – 1976. – Vol. 50(23). – pp. 890–898.
13. Andrew A. The APUD concept: where has it led us? // Br Med Bull. – 1982. – Vol. 38(3). – pp. 221–225. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a071764.
14. Fujita T. Concept of paraneurons. // Arch Histol Jpn. – 1977. – Vol. 40 Suppl. – pp. 1–12. doi: 10.1679/aohc1950.40.supplement\_1.
15. Raikhlin NT, Kvetnoy IM, Tolkachev VN. Melatonin may be synthesised in enterochromaffin cells. // Nature. – 1975. – Vol. 255(5506). – pp. 344–345. doi: 10.1038/255344a0.
16. Raikhlin NT, Kvetnoy IM. Melatonin and enterochromaffine cells. // Acta Histochem. – 1976. – Vol. 55(1). – pp. 19–24. doi: 10.1016/s0065-1281(76)80092-x.
17. Kvetnoy IM, Sandvik AK, Waldum HL. The diffuse neuroendocrine system and extrapineal melatonin. // J Mol Endocrinol. – 1997. – Vol. 18(1). – pp. 1–3. doi: 10.1677/jme.0.0180001.
18. Яглов В.В., Лоцилов Ю.А. Эндокринный аппарат дыхательной системы и перспективы его изучения (обзор литературы). [Текст] / В.В. Яглов, Ю.А. Лоцилов. // Гигиена труда и профессиональных заболеваний. – 1988. – №6. – С. 38–41.

19. Яглов В.В., Яглова Н.В. Итоги и перспективы изучения диффузной эндокринной эпителиальной системы. [Текст] / В.В. Яглов, Н.В. Яглова. // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2012. – №3. – С. 4–10.
20. Guntur AR, Rosen CJ. Bone as an endocrine organ. // *Endocr Pract.* – 2012. – Vol. 18(5). – pp. 758–762. doi: 10.4158/EP12141.RA.
21. Schwetz V, Pieber T, Obermayer-Pietsch B. The endocrine role of the skeleton: background and clinical evidence. // *Eur J Endocrinol.* – 2012. – Vol. 166(6). – pp. 959–967. doi: 10.1530/EJE-12-0030.
22. Chapurlat RD, Confavreux CB. Novel biological markers of bone: from bone metabolism to bone physiology. // *Rheumatology (Oxford).* – 2016. – Vol. 55(10). – pp. 1714–1725. doi: 10.1093/rheumatology/kev410.
23. Shimada T, Urakawa I, Yamazaki Y, et al. FGF-23 transgenic mice demonstrate hypophosphatemic rickets with reduced expression of sodium phosphate cotransporter type IIa. // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2004. – Vol. 314(2). – pp. 409–414. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.12.102.
24. Segawa H, Yamanaka S, Ohno Y, et al. Correlation between hyperphosphatemia and type II Na-Pi cotransporter activity in klotho mice. // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2007. – Vol. 292(2). – pp. F769–779. doi: 10.1152/ajprenal.00248.2006.
25. Gattineni J, Bates C, Twombly K, et al. FGF23 decreases renal NaPi-2a and NaPi-2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor 1. // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2009. – Vol. 297(2). – pp. F282–291. doi: 10.1152/ajprenal.90742.2008.
26. Saito H, Kusano K, Kinosaki M, et al. Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na<sup>+</sup>-dependent phosphate co-transport activity and 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 production. // *J Biol Chem.* – 2003. – Vol. 278(4). – pp. 2206–2211. doi: 10.1074/jbc.M207872200.
27. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. // *J Bone Miner Res.* – 2004. – Vol. 19(3). – pp. 429–435. doi: 10.1359/JBMR.0301264.

28. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. // *Nature*. – 1997. – Vol. 390(6655). – pp. 45–51. doi: 10.1038/36285.
29. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by *Klotho*. // *J Biol Chem*. – 2006. – Vol. 281(10). – pp. 6120–6123. doi: 10.1074/jbc.C500457200.
30. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. *Klotho* converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. // *Nature*. – 2006. – Vol. 444(7120). – pp. 770–774. doi: 10.1038/nature05315.
31. Imura A, Tsuji Y, Murata M, et al.  $\alpha$ -*Klotho* as a regulator of calcium homeostasis. // *Science*. – 2007. – Vol. 316(5831). – pp. 1615–1618. doi: 10.1126/science.1135901.
32. Nabeshima Y, Imura H.  $\alpha$ -*Klotho*: a regulator that integrates calcium homeostasis. // *Am J Nephrol*. – 2008. – Vol. 28(3). – pp. 455–464. doi: 10.1159/000112824.
33. Kuro-o M. *Klotho*. // *Pflugers Arch*. – 2010. – Vol. 459(2). – pp. 333–343. doi: 10.1007/s00424-009-0722-7.
34. Mathies JC, Palm L, Gaebler OH. Effects of hypophysectomy, growth hormone, thyroxin and food intake on cathepsin activity of rat tissues. // *Endocrinology*. – 1951. – Vol. 49(5). – pp. 571–578. doi: 10.1210/endo-49-5-571.
35. Chapurlat RD. Treatment of postmenopausal osteoporosis with odanacatib. // *Expert Opin Pharmacother*. – 2014. – Vol. 15(4). – pp. 559–564. doi: 10.1517/14656566.2014.881470.
36. Цориев Т.Т., Гребенникова Т.А., Ильин А.В., и др. Уровень катепсина К у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга как новый маркер активности остеокластов. [Текст] / Т.Т. Цориев, Т.А. Гребенникова, А.В. Ильин, и др. // Достижения персонализированной медицины сегодня – результат практического здравоохранения завтра: Сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов. – М., 2016. – С. 348.
37. Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. // *J Clin Invest*. – 2006. – Vol. 116(5). – pp. 1202–1209. doi: 10.1172/JCI28551.

38. Baron R, Kneissel M. Wnt signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. // *Nat Med.* – 2013. – Vol. 19(2). – pp. 179–192. doi: 10.1038/nm.3074.
39. Glass DA II, Bialek P, Ahn JD, et al. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. // *Dev Cell.* – 2005. – Vol. 8(5). – pp. 751–764. doi: 10.1016/j.devcel.2005.02.017.
40. Hill TP, Später D, Taketo MM, et al. Canonical Wnt/b catenin signaling prevents osteoblasts from differentiating into chondrocytes. // *Dev Cell.* – 2005. – Vol. 8(5). – pp. 727–738. doi: 10.1016/j.devcel.2005.02.013.
41. Hu H, Hilton MJ, Tu X, et al. Sequential roles of Hedgehog and Wnt signaling in osteoblast development. // *Development.* – 2005. – Vol. 132(1). – pp. 49–60. doi: 10.1242/dev.01564.
42. Mödder UI, Hoey KA, Amin S, et al. Relation of age, gender, and bone mass to circulating sclerostin levels in women and men. // *J Bone Miner Res.* – 2011. – Vol. 26(2). – pp. 373–379. doi: 10.1002/jbmr.217.
43. Brandt J, Krogh TN, Jensen CH, et al. Thermal instability of the trimeric structure of the N-terminal propeptide of human procollagen type I in relation to assay technology. // *Clin Chem.* – 1999. – Vol. 45(1). – pp. 47–53.
44. Stokes FJ, Ivanov P, Bailey LM, Fraser WD. The effects of sampling procedures and storage conditions on short-term stability of blood-based biochemical markers of bone metabolism. // *Clin Chem.* – 2011. – Vol. 57(1). – pp. 138–140. doi: 10.1373/clinchem.2010.157289.
45. Song L. Calcium and bone metabolism indices. // *Adv Clin Chem.* – 2017. – Vol. 82. – pp. 1–46. doi: 10.1016/bs.acc.2017.06.005.
46. Koivula M-K, Risteli L, Risteli J. Measurement of aminoterminal propeptide of type I procollagen (PINP) in serum. // *Clin Biochem.* – 2012. – Vol. 45(12). – pp. 920–927. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.03.023.
47. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, et al. for the IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. //



- Osteoporos Int. – 2011. – Vol. 22(2). – pp. 391–420. doi: 10.1007/s00198-010-1501-1.
48. Brown JP, Albert C, Nassar BA, et al. Bone turnover markers in the management of osteoporosis. // Clin Biochem. – 2009. – Vol. 42(10-11). – pp. 929–942. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.04.001.
  49. Hlaing TT, Compston JE. Biochemical markers of bone turnover - uses and limitations. // Ann Clin Biochem. – 2014. – Vol. 51(Pt 2). – pp. 189–202. doi: 10.1177/0004563213515190.
  50. Потешкин Ю.Е., Пронин В.С., Мельниченко Г.А., и др. Влияние избытка гормона роста и ИФР-1 на костно-суставную систему при акромегалии. [Текст] / Ю.Е. Потешкин, В.С. Пронин, Г.А. Мельниченко, и др. // *Актуальная эндокринология*. – 2015. – № 10. – С. 1–30. doi: 10.18508/endo3539. Доступно по: <http://actendocrinology.ru/archives/3539>. Ссылка активна на 18.09.2018.
  51. Bianda T, Hussain MA, Glatz Y, et al. Effects of short-term insulin-like growth factor-I or growth hormone treatment on bone turnover, renal phosphate reabsorption and 1,25 dihydroxyvitamin D3 production in healthy man. // J Intern Med. – 1997. – Vol. 241(2). – pp. 143–150. doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.94101000.x.
  52. Bianda T, Glatz Y, Bouillon R, et al. Effects of short-term insulin-like growth factor-I (IGF-I) or growth hormone (GH) treatment on bone metabolism and on production of 1,25-dihydroxycholecalciferol in GH-deficient adults. // J Clin Endocrinol Metab. – 1998. – Vol. 83(1). – pp. 81–87. doi: 10.1210/jcem.83.1.4484.
  53. Zoidis E, Gosteli-Peter M, Ghirlanda-Keller C, et al. IGF-I and GH stimulate Phex mRNA expression in lungs and bones and 1,25-dihydroxyvitamin D(3) production in hypophysectomized rats. // Eur J Endocrinol. – 2002. – Vol. 146(1). – pp. 97–105. doi: 10.1530/eje.0.1460097.
  54. Sze L, Bernays RL, Zwimpfer C, et al. Excessively high soluble Klotho in patients with acromegaly. // J Intern Med. – 2012. – Vol. 272(1). – pp. 93–97. doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.02542.x.
  55. Kohler S, Tschopp O, Sze L, et al. Monitoring for potential residual disease activity by serum insulin-like growth factor 1 and soluble Klotho in patients with acromegaly

- after pituitary surgery: is there an impact of the genomic deletion of exon 3 in the growth hormone receptor (d3-GHR) gene on “safe” GH cut-off values? // *Gen Comp Endocrinol.* – 2013. – Vol. 188. – pp. 282–287. doi: 10.1016/j.ygcen.2013.04.024.
56. Schmid C, Neidert MC, Tschopp O, et al. Growth hormone and Клото. // *J Endocrinol.* – 2013. – Vol. 219(2). – pp. R37–57. doi: 10.1530/JOE-13-0285.
57. Neidert MC, Sze L, Zwimpfer C, et al. Soluble  $\alpha$ -Klotho: a novel serum biomarker for the activity of GH-producing pituitary adenomas. // *Eur J Endocrinol.* – 2013. – Vol. 168(4). – pp. 575–583. doi: 10.1530/EJE-12-1045.
58. Pedersen BK, Åkerström TC, Nielsen AR, et al. Role of myokines in exercise and metabolism. // *J Appl Physiol* (1985). – 2007. – Vol. 103(3). – pp. 1093–1098. doi: 10.1152/japplphysiol.00080.2007.
59. Prantesi A, Tarantini F, Di Bari M. Skeletal muscle: an endocrine organ. // *Clin Cases Miner Bone Metab.* – 2013. – Vol. 10(1). – pp. 11–14. doi: 10.11138/ccmbm/2013.10.1.011.
60. So B, Kim HJ, Kim J, et al. Exercise-induced myokines in health and metabolic diseases. // *Integr Med Res.* – 2014. – Vol. 3(4). – pp. 172–179. doi: 10.1016/j.imr.2014.09.007.
61. Eckardt K, Görgens SW, Raschke S, et al. Myokines in insulin resistance and type 2 diabetes. // *Diabetologia.* – 2014. – Vol. 57(6). – pp. 1087–1099. doi: 10.1007/s00125-014-3224-x.
62. Ciaraldi TP, Ryan AJ, Mudaliar SR, Henry RR. Altered myokine secretion is an intrinsic property of skeletal muscle in type 2 diabetes. // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11(7). – p. e0158209. doi: 10.1371/journal.pone.0158209.
63. Stanford KI, Goodyear LJ. Exercise regulation of adipose tissue. // *Adipocyte.* – 2016. – Vol. 5(2). – pp. 153–162. doi: 10.1080/21623945.2016.1191307.
64. Carson BP. The potential role of contraction-induced myokines in the regulation of metabolic function for the prevention and treatment of type 2 diabetes. // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2017. – Vol. 8. – p. 97. doi: 10.3389/fendo.2017.00097.

65. Ouchi N, Ohashi K, Shibata R, et al. Protective roles of adipocytokines and myokines in cardiovascular disease. // *Circ J.* – 2016. – Vol. 80(10). – pp. 2073–2080. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0663.
66. Di Raimondo D, Miceli G, Musiari G, et al. New insights about the putative role of myokines in the context of cardiac rehabilitation and secondary cardiovascular prevention. // *Ann Transl Med.* – 2017. – Vol. 5(15). – p. 300. doi: 10.21037/atm.2017.07.30.
67. Phillips C, Baktir MA, Srivatsan M, et al. Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. // *Front Cell Neurosci.* – 2014. – Vol. 8. – p. 170. doi: 10.3389/fncel.2014.00170.
68. Wrann CD. FNDC5/irisin - their role in the nervous system and as a mediator for beneficial effects of exercise on the brain. // *Brain Plast.* – 2015. – Vol. 1(1). – pp. 55–61. doi: 10.3233/BPL-150019.
69. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. // *J Nutr.* – 2002. – Vol. 132 Suppl. – pp. 3456–3464.
70. Holick CN, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, et al. Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2008. – Vol. 17(2). – pp. 379–386. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0771.
71. Hojman P, Dethlefsen C, Brandt C, et al. Exercise-induced muscle-derived cytokines inhibit mammary cancer cell growth. // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 301(3). – pp. E504–510. doi: 10.1152/ajpendo.00520.2010.
72. Белая Ж.Е., Смирнова О.М., Дедов И.И. Роль физических нагрузок в норме и при сахарном диабете. [Текст] / Ж.Е. Белая, О.М. Смирнова, И.И. Дедов. // *Проблемы эндокринологии.* – 2005. – Т.51. – №2. – С. 28–37.
73. Pedersen BK. The diseasome of physical inactivity and the role of myokines in muscle-fat cross talk. // *J Physiol.* – 2009. – Vol. 587(Pt 23). – pp. 5559–5568. doi: 10.1113/jphysiol.2009.179515.
74. Borg SA, Kerry KE, Baxter L, et al. Expression of interleukin-6 and its effects on growth of HP75 pituitary tumor cells. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2003. – Vol.

- 88(10). – pp. 4938–4944. doi: 10.1210/jc.2002-022044.
75. Plomgaard P, Penkowa M, Pedersen BK. Fiber type specific expression of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-18 in human skeletal muscles. // *Exerc Immunol Rev.* – 2005. – Vol. 11. – pp. 53–63.
  76. van Hall G, Steensberg A, Sacchetti M, et al. Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2003. – Vol. 88(7). – pp. 3005–3010. doi: 10.1210/jc.2002-021687.
  77. Kelly M, Keller C, Avilucea PR, et al. AMPK activity is diminished in tissues of IL-6 knockout mice: the effect of exercise. // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2004. – Vol. 320(2). – pp. 449–454. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.05.188.
  78. Wallenius V, Wallenius K, Ahrén B, et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. // *Nat Med.* – 2002. – Vol. 8(1). – pp. 75–79. doi: 10.1038/nm0102-75.
  79. Febbraio MA, Hiscock N, Sacchetti M, et al. Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction. // *Diabetes.* – 2004. – Vol. 53(7). – pp. 1643–1648. doi: 10.2337/diabetes.53.7.1643.
  80. Banzet S, Koulmann N, Simler N, et al. Control of gluconeogenic genes during intense/prolonged exercise: hormone-independent effect of muscle-derived IL-6 on hepatic tissue and PEPCK mRNA. // *J Appl Physiol.* – 2009. – Vol. 107(6). – pp. 1830–1839. doi: 10.1152/japplphysiol.00739.2009.
  81. Bouzakri K, Plomgaard P, Berney T, et al. Bimodal effect on pancreatic  $\beta$ -cells of secretory products from normal or insulin-resistant human skeletal muscle. // *Diabetes.* – 2011. – Vol. 60(4). – pp. 1111–1121. doi: 10.2337/db10-1178.
  82. Gopurappilly R, Bhonde R. Can multiple intramuscular injections of mesenchymal stromal cells overcome insulin resistance offering an alternative mode of cell therapy for type 2 diabetes? // *Med Hypotheses.* – 2012. – Vol. 78(3). – pp. 393–395. doi: 10.1016/j.mehy.2011.11.021.
  83. Ellingsgaard H, Hauselmann I, Schuler B, et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. // *Nat Med.* – 2011. – Vol. 17(11). – pp. 1481–1489. doi: 10.1038/nm.2513.

84. Nehlsen-Cannarella SL, Fagoaga OR, Nieman DC, et al. Carbohydrate and the cytokine response to 2.5 h of running. // *J Appl Physiol.* – 1997. – Vol. 82(5). – pp. 1662–1667. doi: 10.1152/jappl.1997.82.5.1662.
85. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? // *J Muscle Res Cell Motil.* – 2003. – Vol. 24(2-3). – pp. 113–119.
86. Pedersen L, Pilegaard H, Hansen J, et al. Exercise-induced liver chemokine CXCL-1 expression is linked to muscle-derived interleukin-6 expression. // *J Physiol.* – 2011. – Vol. 589(Pt 6). – pp. 1409–1420. doi: 10.1113/jphysiol.2010.200733.
87. Pedersen L, Hojman P. Muscle-to-organ cross talk mediated by myokines. // *Adipocyte.* – 2012. – Vol. 1(3). – pp. 164–167. doi: 10.4161/adip.20344.
88. Yoshitake F, Itoh S, Narita H, Ishihara K, Ebisu S. Interleukin-6 directly inhibits osteoclasts differentiation by suppressing receptor activator of NF- $\kappa$ B signaling pathway. // *J Biol Chem.* – 2008. – Vol. 283(17). – pp. 11535–11540. doi: 10.1074/jbc.M607999200.
89. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. // *Nature.* – 2012. – Vol. 481(7382). – pp. 463–468. doi: 10.1038/nature10777.
90. Uldry M, Yang W, St-Pierre J, et al. Complementary action of the PGC-1 coactivators in mitochondrial biogenesis and brown fat differentiation. // *Cell Metab.* – 2006. – Vol. 3(5). – pp. 333–341. doi: 10.1016/j.cmet.2006.04.002.
91. Arany Z, He H, Lin J, et al. Transcriptional coactivator PGC-1  $\alpha$  controls the energy state and contractile function of cardiac muscle. // *Cell Metab.* – 2005. – Vol. 1(4). – pp. 259–271. doi: 10.1016/j.cmet.2005.03.002.
92. Lin J, Wu PH, Tarr PT, et al. Defects in adaptive energy metabolism with CNS-linked hyperactivity in PGC-1 $\alpha$  null mice. // *Cell.* – 2004. – Vol. 119(1). – pp. 121–135. doi: 10.1016/j.cell.2004.09.013.
93. Cui S, Tanabe O, Lim KC, et al. PGC-1 coactivator activity is required for murine erythropoiesis. // *Mol Cell Biol.* – 2014. – Vol. 34(11). – pp. 1956–1965. doi: 10.1128/MCB.00247-14.
94. Ma D, Li S, Lucas EK, et al. Neuronal inactivation of peroxisome proliferator-

- activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) protects mice from diet-induced obesity and leads to degenerative lesions. // *J Biol Chem.* – 2010. – Vol. 285(50). – pp. 39087–39095. doi: 10.1074/jbc.M110.151688.
95. Rana KS, Arif M, Hill EJ, et al. Plasma irisin levels predict telomere length in healthy adults. // *Age (Dordr).* – 2014. – Vol. 36(2). – pp. 995–1001. doi: 10.1007/s11357-014-9620-9.
  96. Crujeiras AB, Pardo M, Casanueva FF. Irisin: “fat” or artefact. // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2015. – Vol. 82(4). – pp. 467–474. doi: 10.1111/cen.12627.
  97. Gaussin V, Depre C. Myostatin, the cardiac chalone of insulin-like growth factor-1. // *Cardiovasc Res.* – 2005. – Vol. 68(3). – pp. 347–349. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.09.007.
  98. Shyu KG, Ko WH, Yang WS, et al. Insulin-like growth factor-1 mediates stretch-induced upregulation of myostatin expression in neonatal rat cardiomyocytes. // *Cardiovasc Res.* – 2005. – Vol. 68(3). – pp. 405–414. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.06.028.
  99. McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. // *Nature.* – 1997. – Vol. 387(6628). – pp. 83–90. doi: 10.1038/387083a0.
  100. Sharma M, Kambadur R, Matthews K, et al. Myostatin, a transforming growth factor-beta superfamily member, is expressed in heart muscle and is upregulated in cardiomyocytes after infarct. // *J Cell Physiol.* – 1999. – Vol. 180(1). – pp. 1–9. doi: 10.1002/(SICI)1097-4652(199907)180:1<1::AID-JCP1>3.0.CO;2-V.
  101. Allen DL, Hittel DS, McPherron AC. Expression and function of myostatin in obesity, diabetes, and exercise adaptation. // *Med Sci Sports Exerc.* – 2011. – Vol. 43(10). – pp. 1828–1835. doi: 10.1249/MSS.0b013e3182178bb4.
  102. Cohen S, Nathan JA, Goldberg AL. Muscle wasting in disease: molecular mechanisms and promising therapies. // *Nat Rev Drug Disc.* – 2015. – Vol. 14(1). – pp. 58–74. doi: 10.1038/nrd4467.

103. Kanzleiter T, Rath M, Görgens SW, et al. The myokine decorin is regulated by contraction and involved in muscle hypertrophy. // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2014. – Vol. 450(2). – pp. 1089–1094. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.06.123.
104. Karstoft K, Pedersen BK. Skeletal muscle as a gene regulatory endocrine organ. // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* – 2016. – Vol. 19(4). – pp. 270–275. doi: 10.1097/MCO.0000000000000283.
105. Seidler DG, Mohamed NA, Bocian C, et al. The role for decorin in delayed-type hypersensitivity. // *J Immunol.* – 2011. – Vol. 187(11). – pp. 6108–6119. doi: 10.4049/jimmunol.1100373.
106. Kalamajski S, Oldberg A. The role of small leucine-rich proteoglycans in collagen fibrillogenesis. // *Matrix Biol.* – 2010. – Vol. 29(4). – pp. 248–253. doi: 10.1016/j.matbio.2010.01.001.
107. Järveläinen H, Puolakkainen P, Pakkanen S, et al. A role for decorin in cutaneous wound healing and angiogenesis. // *Wound Repair Regen.* – 2006. – Vol. 14(4). – pp. 443–452. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00150.x
108. Merline R, Lazaroski S, Babelova A, et al. Decorin deficiency in diabetic mice: aggravation of nephropathy due to overexpression of profibrotic factors, enhanced apoptosis and mononuclear cell infiltration. // *J Physiol Pharmacol.* – 2009. – Vol. 60 Suppl 4. – pp. 5–13.
109. Nielsen AR, Pedersen BK. The biological roles of exercise-induced cytokines: IL-6, IL-8, and IL-15. // *Appl Physiol Nutr Metab.* – 2007. – Vol. 32(5). – pp. 833–839. doi: 10.1139/H07-054.
110. Nielsen AR, Mounier R, Plomgaard P, et al. Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle effect of exercise and muscle fibre type composition. // *J Physiol.* – 2007. – Vol. 584(Pt 1). – pp. 305–312. doi: 10.1113/jphysiol.2007.139618.
111. Nielsen AR, Hojman P, Erikstrup C, et al. Association between interleukin-15 and obesity: interleukin-15 as a potential regulator of fat mass. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2008. – Vol. 93(11). – pp. 4486–4493. doi: 10.1210/jc.2007-2561.
112. Quinn LS, Anderson BG, Strait-Bodey L, et al. Oversecretion of interleukin-15 from skeletal muscle reduces adiposity. // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2009. –

- Vol. 296(1). – pp. 191–202. doi: 10.1152/ajpendo.90506.2008.
113. Mattson MP, Maudsley S, Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. // *Trends Neurosci.* – 2004. – Vol. 27(10). – pp. 589–594. doi: 10.1016/j.tins.2004.08.001.
  114. Tyler WJ, Alonso M, Bramham CR, et al. From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning. // *Learn Mem.* – 2002. – Vol. 9(5). – pp. 224–237. doi: 10.1101/lm.51202.
  115. Connor B, Young D, Yan Q, et al. Brain-derived neurotrophic factor is reduced in Alzheimer's disease. // *Brain Res Mol Brain Res.* – 1997. – Vol. 49(1-2). – pp. 71–81. doi: 10.1016/s0169-328x(97)00125-3.
  116. Laske C, Stransky E, Leyhe T, et al. Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease. // *J Neural Transm (Vienna).* – 2006. – Vol. 113(9). – pp. 1217–1224. doi: 10.1007/s00702-005-0397-y.
  117. Manni L, Nikolova V, Vyagova D. Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes. // *Int J Cardiol.* – 2005. – Vol. 102(1). – pp. 169–171. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.10.041.
  118. Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. // *Diabetologia.* – 2007. – Vol. 50(2). – pp. 431–438. doi: 10.1007/s00125-006-0537-4.
  119. Karege F, Perret G, Bondolfi G, et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. // *Psychiatry Res.* – 2002. – Vol. 109(2). – pp. 143–148. doi: 10.1016/s0165-1781(02)00005-7.
  120. Matthews VB, Aström MB, Chan MH, et al. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. // *Diabetologia.* – 2009. – Vol. 52(7). – pp. 1409–1418. doi: 10.1007/s00125-009-1364-1.
  121. Nieman DC, Henson DA, Smith LL, et al. Cytokine changes after a marathon race. // *J Appl Physiol.* – 2001. – Vol. 91(1). – pp. 109–114. doi: 10.1152/jappl.2001.91.1.109.
  122. Åkerström TC, Steensberg A, Keller P, et al. Exercise induces interleukin-8



- expression in human skeletal muscle. // *J Physiol.* – 2005. – Vol. 563 (Pt 2). – pp. 507–516. doi: 10.1113/jphysiol.2004.077610.
123. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В., и др. Метаболические осложнения эндогенного гиперкортицизма. Выбор пациентов для скрининга. [Текст] / Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская, Н.В. Драгунова, и др. // *Ожирение и метаболизм.* – 2013. – Т. 10. – № 1. – С. 26–31. doi: 10.14341/2071-8713-5068.
124. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. [Текст] / Г.А. Мельниченко, Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская, и др. // *Проблемы эндокринологии.* – 2017. – Т. 63. – №6. – С. 392–426. doi: 10.14341/probl2017636392-426.
125. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American association of clinical endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. // *Endocr Pract.* – 2016. – Vol. 22(Suppl 4). – pp. 1–42. doi: 10.4158/Ep161435.Gl.
126. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al.; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. // *Osteoporos Int.* – 2013. – Vol. 24(1). – pp. 23–57. doi: 10.1007/s00198-012-2074-y.
127. Odén A, McCloskey EV, Johansson H, Kanis JA. Assessing the impact of osteoporosis on the burden of hip fractures. // *Calcif Tissue Int.* – 2013. – Vol. 92(1). – pp. 42–49. doi: 10.1007/s00223-012-9666-6.
128. Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, Cummings SR. Mortality following fractures in older women. The study of osteoporotic fractures. // *Arch Intern Med.* – 1996. – Vol. 156(14). – pp. 1521–1525. doi: 10.1001/archinte.1996.00440130053006.
129. Hannan EL, Magaziner J, Wang JJ, et al. Mortality and locomotion 6 months after hospitalization for hip fracture: risk factors and risk-adjusted hospital outcomes. // *JAMA.* – 2001. – Vol. 285(21). – pp. 2736–2742. doi: 10.1001/jama.285.21.2736.

130. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. // *Osteoporos Int.* – 2006. – Vol. 17(12). – pp. 1726–1733. doi: 10.1007/s00198-006-0172-4.
131. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. // *Am J Med.* – 1993. – Vol. 94(6). – pp. 646–650. doi: 10.1016/0002-9343(93)90218-E.
132. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, et al. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. // *J Clin Densitom.* – 2013. – Vol. 16(4). – pp. 455–466. doi: 10.1016/j.jocd.2013.08.004.
133. Цориев Т.Т., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Трабекулярный костный индекс – неинвазивный метод оценки качества костной ткани на основании рутинной двухэнергетической денситометрии. Перспективы использования в клинической практике. [Текст] / Т.Т. Цориев, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко. // *Альманах Клинической Медицины.* – 2016. – Т. 44. – № 4. – С. 462–476. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-462-476.
134. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Краткое изложение клинических рекомендаций по диагностике и лечению остеопороза Российской ассоциации эндокринологов. [Текст] / Г.А. Мельниченко, Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская, и др. // *Остеопороз и остеопатии.* – 2016. – №3. – С. 28–36.
135. Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. // *J Bone Miner Res.* – 2005. – Vol. 20(7). – pp. 1185–1194. doi: 10.1359/JBMR.050304.
136. Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, et al. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. // *Bone.* – 2003. – Vol. 32(1). – pp. 78–85. doi: 10.1016/S8756-3282(02)00919-5.
137. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. // *Bone.* – 2004. – Vol. 35(5). – pp. 1029–1037. doi: 10.1016/j.bone.2004.06.017.
138. Kanis JA, Johnell O, de Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and

- subsequent fracture risk. // *Bone*. – 2004. – Vol. 35(2). – pp. 375–382. doi: 10.1016/j.bone.2004.03.024.
139. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Падения – важная социальная проблема пожилых людей. Основные механизмы развития и пути предупреждения. [Текст] / Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская. // *Русский медицинский журнал*. – 2009. – Т. 17. – №24. – С. 1614–1619.
140. Boutroy S, Buxsein ML, Munoz F, et al. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2005. – Vol. 90(12). – pp. 6508–6515. doi: 10.1210/jc.2005-1258.
141. Genant HK, Engelke K, Prevrhal S. Advanced CT bone imaging in osteoporosis. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2008. – Vol. 47 Suppl 4. – pp. iv9–16. doi: 10.1093/rheumatology/ken180.
142. Bredella MA, Misra M, Miller KK, et al. Distal radius in adolescent girls with anorexia nervosa: trabecular structure analysis with high-resolution flat-panel volume CT. // *Radiology*. – 2008. – Vol. 249(3). – pp. 938–946. doi: 10.1148/radiol.2492080173.
143. Krug R, Carballido-Gamio J, Banerjee S, et al. In vivo ultra-high-field magnetic resonance imaging of trabecular bone microarchitecture at 7 T. // *J Magn Reson Imaging*. – 2008. – Vol. 27(4). – pp. 854–859. doi: 10.1002/jmri.21325.
144. Bousson V, Bergot C, Sutter B, et al.; Scientific Committee of the Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses. Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects. // *Osteoporos Int*. – 2012. – Vol. 23(5). – pp. 1489–1501. doi: 10.1007/s00198-011-1824-6.
145. Pothuaud L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. // *Bone*. – 2008. – Vol. 42(4). – pp. 775–787. doi: 10.1016/j.bone.2007.11.018.
146. Winzenrieth R, Michelet F, Hans D. Three-dimensional (3D) microarchitecture correlations with 2D projection image gray-level variations assessed by trabecular

- bone score using high-resolution computed tomographic acquisitions: effects of resolution and noise. // J Clin Densitom. – 2013. – Vol. 16(3). – pp. 287–296. doi: 10.1016/j.jocd.2012.05.001.
147. Hans D, Barthe N, Boutroy S, et al. Correlations between trabecular bone score, measured using anteroposterior dual-energy X-ray absorptiometry acquisition, and 3-dimensional parameters of bone microarchitecture: an experimental study on human cadaver vertebrae. // J Clin Densitom. – 2011. – Vol. 14(3). – pp. 302–312. doi: 10.1016/j.jocd.2011.05.005.
148. Cormier C, Lamy O, Poriau S. TBS in routine clinical practice: proposals of use [Internet]. / Plan-les-Outes, Switzerland: Medimaps Group; 2012. URL: <http://www.medimapsgroup.com/upload/MEDIMAPS-UK-WEB.pdf>.
149. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, et al. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX®. // J Bone Miner Res. – 2016. – Vol. 31(5). – pp. 940–948. doi: 10.1002/jbmr.2734.
150. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., и др. Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX–XXI века. / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Ж.Е. Белая, и др. // Проблемы эндокринологии. – 2011. – Т. 57. – №1. – С. 35–45.
151. Silva BC, Boutroy S, Zhang C, et al. Trabecular bone score (TBS) – a novel method to evaluate bone microarchitectural texture in patients with primary hyperparathyroidism. // J Clin Endocrinol Metab. – 2013. – Vol. 98(5). – pp. 1963–1970. doi: 10.1210/jc.2012-4255.
152. Silva BC, Walker MD, Abraham A, et al. Trabecular bone score is associated with volumetric bone density and microarchitecture as assessed by central QCT and HRpQCT in Chinese American and white women. // J Clin Densitom. – 2013. – Vol. 16(4). – pp. 554–561. doi: 10.1016/j.jocd.2013.07.001.
153. Simonelli C, Leib E, McClung M, et al. Creation of the age-related TBS curve at lumbar spine in US Caucasian women derived from DXA [abstract]. // J Clin Densitom. – 2013. – Vol. 16 Suppl. – pp. 272–273. doi: 10.1016/j.jocd.2013.05.034.
154. Leslie WD, Krieg MA, Hans D; Manitoba Bone Density Program. Clinical factors

- associated with trabecular bone score. // *J Clin Densitom.* – 2013. – Vol. 16(3). – pp. 374–379. doi: 10.1016/j.jocd.2013.01.006.
155. El Hage R, Khairallah W, Bachour F, et al. Influence of age, morphological characteristics, and lumbar spine bone mineral density on lumbar spine trabecular bone score in Lebanese women. // *J Clin Densitom.* – 2014. – Vol. 17(3). – pp. 434–435. doi: 10.1016/j.jocd.2013.03.012.
  156. Dufour R, Winzenrieth R, Heraud A, et al. Generation and validation of a normative, age-specific reference curve for lumbar spine trabecular bone score (TBS) in French women. // *Osteoporos Int.* – 2013. – Vol. 24(11). – pp. 2837–2846. doi: 10.1007/s00198-013-2384-8.
  157. Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, et al. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. // *J Bone Miner Res.* – 2011. – Vol. 26(11). – pp. 2762–2769. doi: 10.1002/jbmr.499.
  158. Briot K, Paternotte S, Kolta S, et al. Added value of trabecular bone score to bone mineral density for prediction of osteoporotic fractures in postmenopausal women: the OPUS study. // *Bone.* – 2013. – Vol. 57(1). – pp. 232–236. doi: 10.1016/j.bone.2013.07.040.
  159. Popp AW, Guler S, Lamy O, et al. Effects of zoledronate versus placebo on spine bone mineral density and microarchitecture assessed by the trabecular bone score in postmenopausal women with osteoporosis: a three-year study. // *J Bone Miner Res.* – 2013. – Vol. 28(3). – pp. 449–454. doi: 10.1002/jbmr.1775.
  160. Pothuau L, Barthe N, Krieg MA, et al. Evaluation of the potential use of trabecular bone score to complement bone mineral density in the diagnosis of osteoporosis: a preliminary spine BMD-matched, case-control study. // *J Clin Densitom.* – 2009. – Vol. 12(2). – pp. 170–176. doi: 10.1016/j.jocd.2008.11.006.
  161. Winzenrieth R, Dufour R, Pothuau L, et al. A retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score in postmenopausal Caucasian women with osteopenia: analyzing the odds of vertebral fracture. // *Calcif Tissue Int.* – 2010. – Vol. 86(2). – pp. 104–109. doi: 10.1007/s00223-009-9322-y.
  162. Rabier B, Héraud A, Grand-Lenoir C, et al. A multicentre, retrospective case-

- control study assessing the role of trabecular bone score (TBS) in menopausal Caucasian women with low areal bone mineral density (BMDa): Analysing the odds of vertebral fracture. // *Bone*. – 2010. – Vol. 46(1). – pp. 176–181. doi: 10.1016/j.bone.2009.06.032.
163. Del Rio LM, Winzenrieth R, Cormier C, et al. Is bone microarchitecture status of the lumbar spine assessed by TBS related to femoral neck fracture? A Spanish case-control study. // *Osteoporos Int*. – 2013. – Vol. 24(3). – pp. 991–998. doi: 10.1007/s00198-012-2008-8.
164. Krueger D, Fidler E, Libber J, et al. Spine trabecular bone score subsequent to bone mineral density improves fracture discrimination in women. // *J Clin Densitom*. – 2014. – Vol. 17(1). – pp. 60–65. doi: 10.1016/j.jocd.2013.05.001.
165. Lamy O, Krieg MA, Stoll D, et al. The Osteo Laus Cohort Study: bone mineral density, micro-architecture score and vertebral fracture assessment extracted from a single DXA device in combination with clinical risk factors improve significantly the identification of women at high risk of fracture. // *Osteologie*. – 2012. – Vol. 21. – pp. 77–82.
166. Silva BC, Bilezikian JP. Trabecular bone score: perspectives of an imaging technology coming of age. // *Arq Bras Endocrinol Metabol*. – 2014. – Vol. 58(5). – pp. 493–503. doi: 10.1590/0004-2730000003456.
167. Boutroy S, Hans D, Sornay-Rendu E, et al. Trabecular bone score improves fracture risk prediction in non-osteoporotic women: the OFELY study. // *Osteoporos Int*. – 2013. – Vol. 24(1). – pp. 77–85. doi: 10.1007/s00198-012-2188-2.
168. Iki M, Tamaki J, Kadowaki E, et al. Trabecular bone score (TBS) predicts vertebral fractures in Japanese women over 10 years independently of bone density and prevalent vertebral deformity: the Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) cohort study. // *J Bone Miner Res*. – 2014. – Vol. 29(2). – pp. 399–407. doi: 10.1002/jbmr.2048.
169. Krieg MA, Aubry-Rozier B, Hans D, et al. Manitoba Bone Density Program. Effects of anti-resorptive agents on trabecular bone score (TBS) in older women. // *Osteoporos Int*. – 2013 – Vol. 24(3). – pp. 1073–1078. doi: 10.1007/s00198-012-2155-y.

170. Günther B, Popp A, Stoll D, et al. Beneficial effect of PTH on spine BMD and microarchitecture (TBS) parameters in postmenopausal women with osteoporosis. A 2-year study [abstract]. // *Osteoporos Int.* – 2012. – Vol. 23 Suppl 2. – pp. S332–333. doi: 10.1007/s00198-012-1928-7.
171. McClung M, Lippuner K, Brandi M, et al. Denosumab significantly improved trabecular bone score (TBS), an index of trabecular microarchitecture, in postmenopausal women with osteoporosis [abstract]. // *J Bone Miner Res.* – 2012. – Vol. 27 Suppl 1. – pp. S58–59.
172. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., и др. Возможности маркера костного обмена – остеокальцина – для диагностики эндогенного гиперкортицизма и вторичного остеопороза. [Текст] / Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская, Г.А. Мельниченко, и др. // *Остеопороз и остеопатии.* – 2011. – №2. – С. 7–10.
173. Белая Ж.Е., Драгунова Н.В., Рожинская Л.Я., и др. Низкотравматичные переломы у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. Предикторы и факторы риска, влияние на качество жизни. [Текст] / Ж.Е. Белая, Н.В. Драгунова, Л.Я. Рожинская, и др. // *Остеопороз и остеопатии.* – 2013. – №1. – С. 7–13.
174. de Liefde II, van der Klift M, de Laet CE, et al. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. // *Osteoporos Int.* – 2005. – Vol. 16(12). – pp. 1713–1720. doi: 10.1007/s00198-005-1909-1.
175. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, et al. Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults: the health, aging, and body composition study. // *Arch Intern Med.* – 2005. – Vol. 165(14). – pp. 1612–1617. doi: 10.1001/archinte.165.14.1612.
176. Ялочкина Т.О., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Распространенность переломов и факторы риска их возникновения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, наблюдаемых в амбулаторном медицинском учреждении города Москвы. [Текст] / Т.О. Ялочкина, Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская, и др. // *Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий. Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса.* – М., 2015. – С. 334–335.

177. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Влияние манифестного и субклинического тиреотоксикоза на костную систему взрослых. [Текст] / Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская, Г.А. Мельниченко. // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т. 53. – №2. – С. 9–15.
178. Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. Остеопороз в практике врача-эндокринолога: современные методы лечения. [Текст] / Л.Я. Рожинская, Ж.Е. Белая. // Фарматека. – 2010. – №3. – С. 39–45.
179. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, et al.; Manitoba Bone Density Program. // J Clin Endocrinol Metab. – 2013. – Vol. 98(2). – pp. 602–609. doi: 10.1210/jc.2012-3118.
180. Bréban S, Briot K, Kolta S, et al. Identification of rheumatoid arthritis patients with vertebral fractures using bone mineral density and trabecular bone score. // J Clin Densitom. – 2012. – Vol. 15(3). – pp. 260–266. doi: 10.1016/j.jocd.2012.01.007.
181. Romagnoli E, Cipriani C, Nofroni I, et al. "Trabecular Bone Score" (TBS): an indirect measure of bone micro-architecture in postmenopausal patients with primary hyperparathyroidism. // Bone. – 2013. – Vol. 53(1). – pp. 154–159. doi: 10.1016/j.bone.2012.11.041.
182. Eller-Vainicher C, Filopanti M, Palmieri S, et al. Bone quality, as measured by trabecular bone score, in patients with primary hyperparathyroidism. // Eur J Endocrinol. – 2013. – Vol. 169(2). – pp. 155–162. doi: 10.1530/EJE-13-0305.
183. Eller-Vainicher C, Morelli V, Ulivieri FM, et al. Bone quality, as measured by trabecular bone score in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism. // J Bone Miner Res. – 2012. – Vol. 27(10). – pp. 2223–2230. doi: 10.1002/jbmr.1648.
184. Colson F, Picard A, Rabier B, et al. Trabecular bone microarchitecture alteration in glucocorticoids treated women in clinical routine. A TBS evaluation [abstract]. // J Bone Miner Res. – 2009. – Vol. 24 Suppl 1. – p. 129.
185. Leib E, Stoll D, Winzenrieth R, et al. Lumbar spine microarchitecture impairment evaluation in chronic kidney disease: a TBS study [abstract]. // J Clin Densitom. – 2013. – Vol. 16(3). – p. 266. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2013.05.015>.



186. Belaya ZE, Hans D, Rozhinskaya LY, et al. The risk factors for fractures and trabecular bone-score value in patients with endogenous Cushing's syndrome. // Arch Osteoporos. – 2015. – Vol. 10. – p. 44. doi: 10.1007/s11657-015-0244-1.
187. Драгунова Н.В., Белая Ж.Е., Сазонова Н.И., и др. Исследование трабекулярного индекса кости как один из новых способов неинвазивной оценки микроархитектоники костной ткани у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. [Текст] / Н.В. Драгунова, Ж.Е. Белая, Н.И. Сазонова, и др. // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61. – №4. – С. 9–16. doi: 10.14341/probl20156149-16.
188. Aaron JE, Makins NB, Sagreiya K. The microanatomy of trabecular bone loss in normal aging men and women. // Clin Orthop Relat Res. – 1987. – №215. – pp. 260–271.
189. Khosla S, Riggs BL, Atkinson EJ, et al. Effects of sex and age on bone microstructure at the ultradistal radius: a population-based noninvasive in vivo assessment. // J Bone Miner Res. – 2006. – Vol. 21(1). – pp. 124–131. doi: 10.1359/JBMR.050916.
190. Laplante BL, DePalma MJ. Spine osteoarthritis. // PM R. – 2012. – Vol. 4(5 Suppl). – pp. S28–36. doi: 10.1016/j.pmrj.2012.03.005.
191. Peel NF, Barrington NA, Blumsohn A, et al. Bone mineral density and bone turnover in spinal osteoarthritis. // Ann Rheum Dis. – 1995. – Vol. 54(11). – pp. 867–871. doi: 10.1136/ard.54.11.867.
192. Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. // Bone. – 2015. – Vol. 78. – pp. 216–224. doi: 10.1016/j.bone.2015.05.016.
193. Vinolas H, Grouthier V, Mehseu-Cetre N, et al. Assessment of vertebral microarchitecture in overt and mild Cushing's syndrome using trabecular bone score. // Clin Endocrinol (Oxf). – 2018. doi: 10.1111/cen.13743. [Epub ahead of print]
194. Koumakis E, Guignat L. Cushing disease: gain in bone mineral density and also bone texture assessed by trabecular bone score after cure of Cushing disease. // Presented at: ASBMR 2014 Annual Meeting. – 2014, Sep 12-15. Houston, USA. –

Abstracts from the American Society for Bone and Mineral Research 2014 Annual Meeting. URL: <http://www.asbmr.org/education/AbstractDetail?aid=6cc6b3bf-2a4c-4389-8757-5052f8a96de2>. (Ссылка активна на 18.09.2018)

195. Kim SY, Davydov O, Hans D, et al. Insights on accelerated skeletal repair in Cushing's disease. // Bone Rep. – 2015. – Vol. 2. – pp. 32–35. doi: 10.1016/j.bonr.2015.03.001.
196. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. // Endocr Rev. – 2008. – Vol. 29(5). – pp. 535–559. doi: 10.1210/er.2007-0036.
197. Mazziotti G, Biagioli E, Maffezzoni F, et al. Bone turnover, bone mineral density, and fracture risk in acromegaly: a meta-analysis. // J Clin Endocrinol Metab. – 2015. – Vol. 100(2). – pp. 384–394. doi: 10.1210/jc.2014-2937.
198. Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S, et al. Prevalence of vertebral fractures in men with acromegaly. // J Clin Endocrinol Metab. – 2008. – Vol. 93(12). – pp. 4649–4655. doi: 10.1210/jc.2008-0791.
199. Claessen KM, Kroon HM, Pereira AM, et al. Progression of vertebral fractures despite long-term biochemical control of acromegaly: a prospective follow-up study. // J Clin Endocrinol Metab. – 2013. – Vol. 98(12). – pp. 4808–4815. doi: 10.1210/jc.2013-2695.
200. Tuzcu S, Durmaz ŞA, Carlioğlu A, et al. The effects of high serum growth hormone and IGF-1 levels on bone mineral density in acromegaly. // Z Rheumatol. – 2017. – Vol. 76(8). – pp. 716–722. doi: 10.1007/s00393-016-0171-6.
201. Kotzmann H, Bernecker P, Hubsch P, et al. Bone mineral density and parameters of bone metabolism in patients with acromegaly. // J Bone Miner Res. – 1993. – Vol. 8(4). – pp. 459–465. doi: 10.1002/jbmr.5650080410.
202. Scillitani A, Chiodini I, Carnevale V, et al. Skeletal involvement in female acromegalic subjects: the effects of growth hormone excess in amenorrheal and menstruating patients. // J Bone Miner Res. – 1997. – Vol. 12(10). – pp. 1729–1736. doi: 10.1359/jbmr.1997.12.10.1729.

203. Kaji H, Sugimoto T, Nakaoka D, et al. Bone metabolism and body composition in Japanese patients with active acromegaly. // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2001. – Vol. 55(2). – pp. 175–181. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01280.x.
204. Bolanowski M, Daroszewski J, Medraś M, et al. Bone mineral density and turnover in patients with acromegaly in relation to sex, disease activity, and gonadal function. // *J Bone Miner Metab*. – 2006. – Vol. 24(1). – pp. 72–78. doi: 10.1007/s00774-005-0649-9.
205. Ueland T, Ebbesen EN, Thomsen JS, et al. Decreased trabecular bone biomechanical competence, apparent density, IGF-II and IGFBP-5 content in acromegaly. // *Eur J Clin Invest*. – 2002. – Vol. 32(2). – pp. 122–128. doi: 10.1046/j.1365-2362.2002.00944.x.
206. Ueland T, Fougner SL, Godang K, et al. Serum GH and IGF-I are significant determinants of bone turnover but not mineral density in active acromegaly: a prospective study of more than 70 consecutive patients. // *Eur J Endocrinol*. – 2006. – Vol. 155(5). – pp. 709–715. doi: 10.1530/eje.1.02285.
207. Holzer G, von Skrebensky G, Holzer LA, et al. Hip fractures and the contribution of cortical versus trabecular bone to femoral neck strength. // *J Bone Miner Res*. – 2009. – Vol. 24(3). – pp. 468–474. doi: 10.1359/jbmr.081108.
208. Mazziotti G, Bianchi A, Porcelli T, et al. Vertebral fractures in patients with acromegaly: a 3-year prospective study. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2013. – Vol. 98(8). – pp. 3402–3410. doi: 10.1210/jc.2013-1460.
209. Valassi E, Crespo I, Malouf J, et al. Reduction of trabecular and cortical volumetric bone mineral density at the proximal femur in patients with acromegaly. // *Eur J Endocrinol*. – 2016. – Vol. 174(2). – pp. 107–114. doi: 10.1530/EJE-15-0931.
210. Madeira M, Neto LV, de Paula Paranhos Neto F, et al. Acromegaly has a negative influence on trabecular bone, but not on cortical bone, as assessed by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2013. – Vol. 98(4). – pp. 1734–1741. doi: 10.1210/jc.2012-4073.
211. Martens M, van Audekercke R, De Meester P, et al. The geometrical properties of human femur and tibia and their importance for the mechanical behaviour of these bone

- structures. // *Arch Orthop Trauma Surg.* – 1981. – Vol. 98(2). – pp. 113–120. doi: 10.1007/BF00460798.
212. Frost HM. Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians. // *Angle Orthod.* – 1994. – Vol. 64(3). – pp. 175–188. doi: 10.1043/0003-3219(1994)064<0175:WLABSA>2.0.CO;2.
213. Skedros JG & Baucom SL. Mathematical analysis of trabecular ‘trajectories’ in apparent trajectorial structures: the unfortunate historical emphasis on the human proximal femur. // *J Theor Biol.* – 2007. – Vol. 244(1). – pp. 15–45. doi: 10.1016/j.jtbi.2006.06.029.
214. Vestergaard P & Mosekilde L. Fracture risk is decreased in acromegaly: a potential beneficial effect of growth hormone. // *Osteoporos Int.* – 2004. – Vol. 15(2). – pp. 155–159. doi: 10.1007/s00198-003-1531-z.
215. Lim SV, Marenzana M, Hopkinson M, et al. Excessive growth hormone expression in male GH transgenic mice adversely alters bone architecture and mechanical strength. // *Endocrinology.* – 2015. – Vol. 156(4). – pp. 1362–1371. doi: 10.1210/en.2014-1572.
216. Battista C, Chiodini I, Muscarella S, et al. Spinal volumetric trabecular bone mass in acromegalic patients: a longitudinal study. // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2009. – Vol. 70(3). – pp. 378–382. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03322.x.
217. Scillitani A, Battista C, Chiodini I, et al. Bone mineral density in acromegaly: the effect of gender, disease activity and gonadal status. // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2003. – Vol. 58(6). – pp. 725–731. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01777.x.
218. Hong AR, Kim JH, Kim SW, et al. Trabecular bone score as a skeletal fragility index in acromegaly patients. // *Osteoporos Int.* – 2016. – Vol. 27(3). – pp. 1123–1129. doi: 10.1007/s00198-015-3344-2.
219. Giustina A, Casanueva FF, Cavagnini F, et al. Diagnosis and treatment of acromegaly complications. // *J Endocrinol Invest.* – 2003. – Vol. 26(12). – pp. 1242–1247. doi: 10.1007/bf03349164.
220. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. // *Pituitary.* – 2013. – Vol. 16(3). – pp. 294–302. doi: 10.1007/s11102-012-0420-x.

221. Lindsay R, Pack S, Li Z. Longitudinal progression of fracture prevalence through a population of postmenopausal women with osteoporosis. // *Osteoporos Int.* – 2005. – Vol. 16(3). – pp. 306–312. doi: 10.1007/s00198-004-1691-5.
222. Jalava T, Sarna S, Pylkkänen L, et al. Association between vertebral fracture and increased mortality in osteoporotic patients. // *J Bone Miner Res.* – 2003. – Vol. 18(7). – pp. 1254–1260. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.7.1254.
223. Cauley JA, Hochberg MC, Lui LY, et al. Long-term risk of incident vertebral fractures. // *JAMA.* – 2007. – Vol. 298(23). – pp. 2761–2767. doi: 10.1001/jama.298.23.2761.
224. Oleksik A, Lips P, Dawson A, et al. Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral fractures. // *J Bone Miner Res.* – 2000. – Vol. 15(7). – pp. 1384–1392. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.7.1384.
225. Mazziotti G, Baracca M, Doga M, et al. Prevalence of thoracic vertebral fractures in hospitalized elderly patients with heart failure. // *Eur J Endocrinol.* – 2012. – Vol. 167(6). – pp. 865–872. doi: 10.1530/EJE-12-0566.
226. Brzana J, Yedinak CG, Hameed N, et al. FRAX<sup>®</sup> score in acromegaly: does it tell the whole story? // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2014. – Vol. 80(4). – pp. 614–616. doi: 10.1111/cen.12262.
227. Diacinti D, Guglielmi G. Vertebral morphometry. // *Radiol Clin North Am.* – 2010. – Vol. 48(3). – pp. 561–575. doi: 10.1016/j.rcl.2010.02.018.
228. Vosse D, Heijckmann C, Landewé R, et al. Comparing morphometric X-ray absorptiometry and radiography in defining vertebral wedge fractures in patients with ankylosing spondylitis. // *Rheumatology (Oxford).* – 2007. – Vol. 46(11). – pp. 1667–1671. doi: 10.1093/rheumatology/kem135.
229. Schousboe JT, Vokes T, Broy SB, et al. Vertebral Fracture Assessment: the 2007 ISCD Official Positions. // *J Clin Densitom.* – 2008. – Vol. 11(1). – pp. 92–108. doi: 10.1016/j.jocd.2007.12.008.

230. Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Long-term follow-up results of postoperative radiotherapy in 36 patients with acromegaly. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2000. – Vol. 85(7). – pp. 2476–2482. doi: 10.1210/jcem.85.7.6699.
231. Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S, et al. Increased prevalence of radiological spinal deformities in adult patients with GH deficiency: influence of GH replacement therapy. // *J Bone Miner Res.* – 2006. – Vol. 21(4). – pp. 520–528. doi: 10.1359/jbmr.060112.
232. Mazziotti G, Porcelli T, Bianchi A, et al. Glucocorticoid replacement therapy and vertebral fractures in hypopituitary adult males with GH deficiency. // *Eur J Endocrinol.* – 2010. – Vol. 163(1). – pp. 15–20. doi: 10.1530/EJE-10-0125.
233. Mazziotti G, Mormando M, Cristiano A, et al. Association between l-thyroxine treatment, GH deficiency, and radiological vertebral fractures in patients with adult-onset hypopituitarism. // *Eur J Endocrinol.* – 2014. – Vol. 170(6). – pp. 893–899. doi: 10.1530/EJE-14-0097.
234. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е., и др. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. [Текст] / Г.А. Мельниченко, И.И. Дедов, Ж.Е. Белая, и др. // *Проблемы эндокринологии.* – 2015. – Т. 61. – №2. – С. 55–77. doi: 10.14341/probl201561255-77.
235. Дедов И.И., Молитвословова Н.Н., Рожинская Л.Я., и др. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии. [Текст] / И.И. Дедов, Н.Н. Молитвословова, Л.Я. Рожинская, и др. // *Проблемы эндокринологии.* – 2013. – Т. 59. – №6. – С. 4–18. doi: 10.14341/probl20135964-18.
236. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. // *J Bone Miner Res.* – 1993. – Vol. 8(9). – pp. 1137–1148. doi: 10.1002/jbmr.5650080915.
237. Zou KH, O'Malley AJ, Mauri L. Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models. // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115(5). – pp. 654–657. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.594929.

238. Kramer MS. Clinical epidemiology and biostatistics: A primer for clinical investigators and decision-makers. – 1st ed. – Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1988. – pp. 201–219.
239. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. // *Caspian J Intern Med.* – 2013. – Vol. 4(2). – pp. 627–635.
240. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. // *Radiology.* – 1982. – Vol. 143(1). – pp. 29–36. doi: 10.1148/radiology.143.1.7063747.
241. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. // *Radiology.* – 1983. – Vol. 148(3). – pp. 839–843. doi: 10.1148/radiology.148.3.6878708.
242. Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. // *Stat Med.* – 1998. – Vol. 17(8). – pp. 857–872. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(19980430)17:8<857::aid-sim777>3.0.co;2-e.
243. Ito N, Fukumoto S, Taguchi M, et al. Fibroblast growth factor (FGF)23 in patients with acromegaly. // *Endocr J.* – 2007. – Vol. 54(3). – pp. 481–484. doi: 10.1507/endocrj.K06-217.
244. Hu MC, Shi M, Zhang J, et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. // *J Am Soc Nephrol.* – 2011. – Vol. 22(1). – pp. 124–136. doi: 10.1681/ASN.2009121311.
245. Fujio S, Takano K, Arimura H, et al. Treatable glomerular hyperfiltration in patients with active acromegaly. // *Eur J Endocrinol.* – 2016. – Vol. 175(4). – pp. 325–333. doi: 10.1530/EJE-16-0242.
246. Schmid C, Meili E. Acromegaly in a hemophilic patient infected with the hepatitis C and human immunodeficiency viruses. // *Am J Med.* – 2000. – Vol. 108(9). – pp. 757–758. doi: 10.1016/S0002-9343(00)00421-6.
247. Lau WL, Leaf EM, Hu MC, et al. Vitamin D receptor agonists increase Klotho and osteopontin while decreasing aortic calcification in mice with chronic kidney disease

- fed a high phosphate diet. // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 82(12). – pp. 1261–1270. doi: 10.1038/ki.2012.322.
248. Leme CE, Wajchenberg BL, Leme PR, et al. Cushing's syndrome and serum calcium-albumin interaction. // *Horm Metab Res.* – 1977. – Vol. 9(2). – p. 166. doi: 10.1055/s-0028-1095554.
249. Halupczok-Żyła J, Jawiarczyk-Przybyłowska A, Bolanowski M. Patients with active acromegaly are at high risk of 25(OH)D deficiency. // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2015. – Vol. 6. – p. 89. doi: 10.3389/fendo.2015.00089.
250. Belaya Z, Grebennikova T, Melnichenko G, et al. Effects of active acromegaly on bone mRNA and microRNA expression patterns. // *Eur J Endocrinol.* – 2018. – Vol. 178(4). – pp. 353–364. doi: 10.1530/EJE-17-0772.
251. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В., и др. Сывороточные концентрации белков регуляторов остеобластогенеза и остеокластогенеза у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. [Текст] / Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская, Н.В. Драгунова, и др. // *Остеопороз и остеопатии.* – 2012. – №2. – С. 3–8.
252. Belaya ZE, Iljin AV, Melnichenko GA, et al. Diagnostic performance of osteocalcin measurements in patients with endogenous Cushing's syndrome. // *Bonekey Rep.* – 2016. – Vol. 5. – p. 815. doi: 10.1038/bonekey.2016.42.
253. Marin L, Koivula M-K, Jukkola-Vuorinen A, et al. Comparison of total and intact aminoterminal propeptide of type 1 procollagen assays in patients with breast cancer with or without bone metastases. // *Ann Clin Biochem.* – 2011. – Vol. 48(Pt 5). – pp. 447–451. doi: 10.1258/acb.2011.011040.
254. Ciresi A, Giordano C. Vitamin D across growth hormone (GH) disorders: From GH deficiency to GH excess. // *Growth Horm IGF Res.* – 2017. – Vol. 33. – pp. 35–42. doi: 10.1016/j.ghir.2017.02.002.
255. Altinova AE, Ozkan C, Akturk M, et al. Vitamin D-binding protein and free vitamin D concentrations in acromegaly. // *Endocrine.* – 2016. – Vol. 52(2). – pp. 374–379. doi: 10.1007/s12020-015-0789-1.



256. Цориев Т.Т., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Содержание миокинов в сыворотке крови у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом и акромегалией: одномоментное исследование "случай-контроль". [Текст] / Т.Т. Цориев, Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская, и др. // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т. 71. – №3. – С. 240–247. doi: 10.15690/vramn659.
257. Polyzos SA, Kountouras J, Anastasilakis AD, et al. Irisin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. // *Metabolism*. – 2014. – Vol. 63(2). – pp. 207–217. doi: 10.1016/j.metabol.2013.09.013.
258. Demirpence M, Yilmaz H, Colak A, et al. The effect of sleeve gastrectomy on serum irisin levels in patients with morbid obesity. // *Endokrynol Pol*. – 2016. – Vol. 67(5). – pp. 481–486. doi: 10.5603/EP.a2016.0029.
259. Li L, Rampersad S, Wang X, et al. Serum irisin concentrations were increased after transient continuous subcutaneous insulin infusion in type 2 diabetes mellitus patients. // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2016. – Vol. 113. – pp. 44–47. doi: 10.1016/j.diabres.2016.01.030.
260. Halse J, Haugen HN. Calcium and phosphate metabolism in acromegaly. // *Acta Endocrinol (Copenh)*. – 1980. – Vol. 94(4). – pp. 459–467.
261. García-Fontana B, Reyes-García R, Morales-Santana S, et al. Relationship between myostatin and irisin in type 2 diabetes mellitus: a compensatory mechanism to an unfavourable metabolic state? // *Endocrine*. – 2016. – Vol. 52(1). – pp. 54–62. doi: 10.1007/s12020-015-0758-8.
262. Schnyder S, Handschin C. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 $\alpha$ , myokines and exercise. // *Bone*. – 2015. – Vol. 80. – pp. 115–125. doi: 10.1016/j.bone.2015.02.008.
263. Fearon KC, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. // *Cell Metab*. – 2012. – Vol. 16(2). – pp. 153–166. doi: 10.1016/j.cmet.2012.06.011.
264. Järvinen TA, Prince S. Decorin: a growth factor antagonist for tumor growth inhibition. // *Biomed Res Int*. – 2015. – Vol. 2015. – pp. 654765. doi: 10.1155/2015/654765.

265. Драгунова, Н.В. Состояние костно-мышечной системы и возможности реабилитации пациентов с эндогенным гиперкортицизмом [Текст]: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.02: защищена 29.06.2016 / Драгунова Наталья Вячеславовна. – М., 2016. – 27 с. Доступно по: [https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/2avtor\\_eferat\\_dragunova\\_n\\_v\\_.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/2avtor_eferat_dragunova_n_v_.pdf). Ссылка активна на 18.09.2018.
266. Heine GH, Seiler S, Fliser D. FGF-23: the rise of a novel cardiovascular risk marker in CKD. // *Nephrol Dial Transplant*. – 2012. – Vol. 27(8). – pp. 3072–3081. doi: 10.1093/ndt/gfs259.
267. Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Кудрявцева Д.В., и др. Роль морфогенетических белков FGF-23, Klotho и гликопротеина склеростина в оценке риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и прогноза хронической болезни почек. [Текст] / Л.Ю. Милованова, Ю.С. Милованов, Д.В. Кудрявцева, и др. // *Терапевтический архив*. – 2015. – Т. 87. – №6. – С. 10–16. doi: 10.17116/terarkh201587610-16.