

ИЗМЕНЕНИЕ СТАНДАРТНЫХ ДЕНСИТОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ТРАБЕКУЛЯРНОГО КОСТНОГО ИНДЕКСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДА НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО-КУШИНГА



© Т.Т. Цориев¹, Ж.Е. Белая¹, Т.О. Чернова¹, Н.И. Сазонова¹, Д. Ханс², А.Г. Солодовников³, Г.А. Мельниченко¹, И.И. Дедов^{1,4}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ, г. Москва, Россия

²Университетский госпиталь Лозанны, Центр по изучению костных патологий, г. Лозанна, Швейцария

³ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Екатеринбург, Россия

⁴ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М.Сеченова» МЗ РФ, г. Москва, Россия

Обоснование: Пациенты с эндогенным гиперкортицизмом имеют сниженную минеральную плотность костной ткани (МПК) и трабекулярный костный индекс (ТКИ), что приводит к развитию вторичного остеопороза и низкотравматическим переломам. Известно, что радикальное лечение болезни Иценко-Кушинга (БИК) приводит к нормализации уровня кортизола во всех биологических жидкостях организма. Вопрос о том, происходит ли при наступлении ремиссии заболевания восстановление структуры костной ткани, в особенности ее микроархитектоники, остается открытым.

Цель: Оценить влияние активности течения (наличие/отсутствие ремиссии) болезни Иценко-Кушинга на изменения денситометрических показателей костной структуры (ТКИ, МПК, T- и Z-критериев), а также значимость этих изменений через 12 и 24 месяца после проведения нейрохирургического лечения.

Методы: У пациентов с болезнью Иценко-Кушинга с подтвержденной активностью заболевания (n=44), а также в группе контроля из здоровых добровольцев (n=40) была исследована МПК в поясничных позвонках с одномоментной оценкой ТКИ исходно (у всех) и через 12 и 24 месяца после нейрохирургического лечения (только у пациентов). В контрольных точках было отслежено наличие или отсутствие ремиссии у пациентов. Все измерения произведены на аппарате GE iDXA (GE Healthcare Lunar, Madison, Wisconsin, USA). ТКИ рассчитывался одномоментно по полученным денситометрическим снимкам с заслеплением клинических исходов при помощи программного обеспечения TBS iNsight software v2.1 (Medimaps, Merignac, France). Активность БИК оценивалась при помощи исследования кортизола в вечерней слюне (в 23:00). Для определения различий в величине показателей DXA и ТКИ до и после нейрохирургического вмешательства в зависимости от факта наступления ремиссии использовался ковариационный анализ (ANCOVA).

Результаты: Обнаружены значимые различия в величине ТКИ, МПК и T-критерия исходно и через 12 месяцев после нейрохирургического лечения, ассоциированные с наличием или отсутствием ремиссии заболевания (p=0,039, 0,046 и 0,048 соответственно). Для Z-критерия, а также показателей через 24 месяца подобных различий, связанных с наступлением ремиссии, не выявлено. Прирост всех показателей денситометрии (включая ТКИ) в течение 24 месяцев наблюдения был статистически значим при анализе данных с помощью парного t-теста Стьюдента. Однако показатели, соответствующие возрастной норме, за указанный временной интервал достигнуты не были.

Заключение: Пациенты с БИК имеют сниженные показатели ТКИ. При наличии ремиссии ТКИ значимо повышается. Прибавка МПК и ТКИ происходит в течение 24 месяцев после достижения ремиссии БИК, однако не приводит к полноценному восстановлению нормальной костной массы и микроструктуры за 24 месяца наблюдения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Болезнь Иценко-Кушинга; трабекулярный костный индекс; вторичный остеопороз; низкотравматические переломы.

THE CHANGES OF STANDARD DXA MEASUREMENTS AND TBS DEPENDING ON OUTCOMES OF NEUROSURGICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH CUSHING'S DISEASE

© Timur T. Tsoriev¹, Zhanna E. Belaya¹, Tatiana O. Chernova¹, Natalia I. Sazonova¹, Didier Hans², Alexandr G. Solodovnikov³, Galina A. Mel'nichenko¹, Ivan I. Dedov^{1,4}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Center of Bone Diseases, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland

³Ural State Medical Academy, Ekaterinburg, Russia

⁴I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Background: Patients with endogenous hypercortisolism have reduced bone mineral density (BMD) and trabecular bone score (TBS) that are the causes of secondary osteoporosis and low-traumatic fractures. It is well known that radical treatment (neurosurgery or radiosurgery) of Cushing's disease leads to a decline of cortisol levels in all body fluids to normal values. However, it is still uncertain whether bone tissue structure, and particularly its microarchitecture, does recover in remission of the disease.

Aims: To evaluate an influence of hormone activity (presence or absence of remission) in patients with Cushing's disease on changes of bone structure measurements in accordance with DXA values (TBS, BMD, T- and Z-scores), as well as significance



of such changes in 12 and 24 months after neurosurgical treatment.

Materials and methods: In patients with confirmed active Cushing's disease (ACTH-producing pituitary adenoma) ($n = 44$) and in control group of healthy volunteers ($n = 40$), BMD in lumbar spine (L1-L4) and simultaneously TBS, in cut-off points before neurosurgical treatment (in both groups) and in 12 and 24 months after it (only in patients), were assessed. We diagnosed presence or absence of disease remission at cut-offs. All measurements were performed using a GE iDXA device (GE Healthcare Lunar, Madison, Wisconsin, USA). The TBS was calculated simultaneously from taken BMD scans, blinded to clinical outcome using TBS insight software v2.1 (Medimaps, Merignac, France). The activity of Cushing's disease was evaluated using late-night salivary cortisol (LNSC, at 23:00). To determine the differences in DXA and TBS values before and after neurosurgical intervention depending on remission occurrence, covariate analysis (ANCOVA) was applied.

Results: There were found significant changes in TBS, BMD and T-score values in 12 months after neurosurgical treatment associated with presence or absence of disease remission ($p = 0.039, 0.046$ and 0.048 , respectively). No differences in Z-score as well as in all measurements in 24 months, that might be associated with remission occurrence, were revealed. The gain in all DXA measurements (including TBS) during 24 months of observation period was statistically significant when analyzing data using Student's paired t-test. However, the values corresponding to the age references had not been achieved for the specified time interval.

Conclusions: Patients with Cushing's disease have lower TBS values. In remission conditions TBS is getting significantly higher. The increase in BMD and TBS occurs during 24 months after achieving remission of Cushing's disease but doesn't lead to a full restoration of normal bone mass and microstructure throughout observation period of 24 months.

KEYWORDS: Cushing's disease; trabecular bone score; secondary osteoporosis; low-traumatic fractures.

ОБОСНОВАНИЕ

Эндогенный гиперкортицизм и, как его частный случай, болезнь Иценко-Кушинга (БИК) являются причиной наиболее тяжелых форм вторичного остеопороза, имеющих эндокринное происхождение. Согласно эпидемиологическим данным, низкотравматические переломы и остеопороз могут встречаться у 40–70% пациентов с БИК [1]. Установлено, что при глюкокортикоидном остеопорозе наблюдается преимущественное подавление костеобразования, относительно небольшая потеря минеральной плотности костной ткани (МПК) и высокий риск переломов [2–4].

Для диагностики глюкокортикоид-индуцированного остеопороза (ГКО) может использоваться стандартная двухэнергетическая абсорбциометрия, или рентгеновская остеоденситометрия (DXA). По некоторым рекомендациям критерием установки диагноза ГКО согласно денситометрии является снижение МПК $<-1,5$ SD (а не $<-2,5$ SD, как при постменопаузальном остеопорозе) для пациентов старше 50 лет (для женщин – после наступления менопаузы) и $<-2,0$ SD – моложе 50 лет (у женщин – при сохраненном менструальном цикле; указывается как «снижение костной массы по сравнению с возрастной нормой») [5, 6]. Стоит отметить, что речь идет об остеопорозе вследствие экзогенного, т.е. вызванного приемом препаратов глюкокортикоидов, гиперкортицизма; для остеопороза, развивающегося на фоне БИК или другой патологии, сопровождающейся избыточной эндогенной продукцией кортизола, собственных диагностических критериев при денситометрии не разработано.

Уже в середине 2000-х гг. появились сведения о недостаточности использования МПК в качестве единственного достоверного показателя наличия или отсутствия ГКО. Так, было выяснено, что приблизительно у 50% пациентов с низкотравматическими переломами МПК оставалась в пределах нормальных значений [7]. Это в равной степени относится и к пациентам с БИК [8, 9]. Было предположено, что повреждение костной ткани происходит на микроскопическом уровне, прежде всего –

в трабекулярном компартменте. Однако достоверную информацию о качестве кости и трабекулярной микроархитектонике можно получить лишь по результатам гистологического исследования костной ткани после биопсии, что является инвазивной и болезненной процедурой. Сравнительно недавно был разработан метод, позволяющий получить дополнительную информацию при проведении стандартной денситометрии и косвенно отражающий качество костной ткани – трабекулярный костный индекс (ТКИ, в оригинале trabecular bone score – TBS). Он основан на использовании снимков поясничного отдела позвоночника, полученных при стандартной денситометрии, и позволяет дать качественную оценку микроструктуры костной ткани. Методика расчета ТКИ хорошо зарекомендовала себя при использовании ее у пациентов с постменопаузальным остеопорозом и включена в прогнозирование вероятности переломов в инструменте FRAX® [10]. В настоящее время проводятся исследования диагностических и прогностических возможностей ТКИ при различных заболеваниях, вызывающих развитие вторичного остеопороза (в т.ч. болезни Иценко-Кушинга) [11].

Большинство исследований патологического влияния глюкокортикоидов на микроструктуру костной ткани посвящены экзогенному гиперкортицизму [12–16], в то время как немаловажную роль играет изучение изменений, происходящих в костях, особенно в трабекулярном компартменте, в условиях гиперпродукции кортизола непосредственно в организме (в т.ч. под влиянием избыточного количества АКГГ). Простая экстраполяция фактов, касающихся ГКО вследствие приема системных глюкокортикоидов, некорректна. Это можно обосновать тем, что степень выраженности изменений костного ремоделирования при воздействии синтетических препаратов (преднизолона, метилпреднизолона, дексаметазона, бетаметазона и пр.) и натуральных гормонов (кортизола) может быть различна ввиду значительно более существенной фармакологической активности и большего периода полувыведения синтетических глюкокортикоидов по сравнению с кортизолом (гидрокортизоном) (например, активность преднизолона больше,

чем у гидрокортизона, в 4 раза, дексаметазона – в 30 раз, бетаметазона – до 40 раз) [17]. Следует также учитывать, что многие патологии, требующие постоянного приема системных глюкокортикоидов, сами по себе могут оказывать пагубное воздействие на костную ткань, в частности: аутоиммунные заболевания соединительной ткани, такие как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, склеродермия и пр.; болезнь Крона (ухудшение всасывания кальция); отчасти – хроническая обструктивная болезнь легких (а именно бронхиальная астма тяжелого персистирующего течения, приводящая к выраженной гипоксии тканей); наконец, состояния после трансплантации органов и онкологические заболевания (глюкокортикоиды в качестве компонента иммуносупрессивной или полихимиотерапии) [18–26].

Ранее было доказано, что предиктором низкотравматических переломов при болезни Иценко-Кушинга служит уровень свободного кортизола в суточной моче [27]. Его снижение после проведения нейрохирургического лечения эндогенного гиперкортицизма до нормальных значений, свидетельствующее о развитии ремиссии, приводит к улучшению прогноза в отношении риска низкотравматических переломов. Остается, однако, невыясненным, изменяются ли соответствующим образом показатели микроархитектоники костной ткани, в частности ТКИ, после проведения нейрохирургического/радиохирургического лечения.

ЦЕЛЬ

Оценка влияния активности течения болезни Иценко-Кушинга на изменения стандартных и дополнительных показателей денситометрии (МПК, Т- и Z-критерии, ТКИ) через 12 и 24 месяца после проведения нейрохирургического лечения заболевания.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование проведено как одноцентровое проспективное когортное по типу «случай-контроль». Исследование имело наблюдательный характер (несмотря на проводившееся пациентам с БИК удаление аденомы гипофиза, самой группой исследователей никаких интервенционных вмешательств не проводилось; трансназальная аденомэктомия имела исключительно лечебный характер и проводилась по медицинским показаниям вне зависимости от решения исследователей о включении пациента). Выборка пациентов производилась в сплошном порядке при соответствии критериям включения.

Критерии соответствия

Критерии включения: установленный согласно действующим клиническим рекомендациям диагноз БИК в активной стадии заболевания, у которых в текущую госпитализацию планировалась или только что была проведена трансназальная аденомэктомия. Здоровые добровольцы для формирования группы контроля подбирались по полу и возрасту.

Критериями исключения являлись: ремиссия заболевания; прием глюкокортикоидов (в т.ч. вследствие надпочечниковой недостаточности в исходе хирургического

лечения), медикаментов, оказывающих значимое модифицирующее влияние на минеральный и костный обмен (препараты тестостерона, менопаузальная гормональная терапия, комбинированные оральные контрацептивы, экзогенный гормон роста), и препаратов для лечения остеопороза на момент включения в исследование; первичный и вторичный гипогонадизм, в т.ч. требующий приема половых стероидов; гипопитуитаризм; тяжелые, жизнеугрожающие состояния (острая почечная и печеночная недостаточность, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и пр.) и терминальные состояния; острые инфекции; обострение хронических заболеваний; тяжелые психиатрические заболевания; длительная (>1 недели) общая иммобилизация; беременность; злоупотребление алкоголем; другие заболевания, приводящие ко вторичному остеопорозу (помимо эндогенного гиперкортицизма).

Условия проведения

Исследование проведено на базе отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (Москва). Для формирования основной группы (пациентов с БИК) подбирались лица, находившиеся на обследовании и лечении в указанном отделении с данным диагнозом. Пациенты представляли различные регионы Российской Федерации; отбора по расовому или национальному признаку не производилось. Все участники – как пациенты, так и здоровые лица – подписали информированное согласие.

Продолжительность исследования

Исследование длилось с ноября 2015 г. по февраль 2018 г. Включение пациентов и контрольных лиц проводилось в период с ноября 2015 г. по январь 2016 г. Измерение показателей DXA осуществлялось в текущую госпитализацию, а затем через 1 (октябрь 2016 г. – февраль 2017 г.) и 2 года (октябрь 2017 г. – февраль 2018 г.) после проведенного нейрохирургического лечения в ходе плановых госпитализаций, проводившихся с целью оценки ремиссии эндогенного гиперкортицизма. В целом данные по динамике показателей DXA у пациентов с БИК были собраны к концу декабря 2017 г.

Описание медицинского вмешательства

Всем обследуемым проводилось измерение МПК, Т- и Z-критериев в поясничном отделе позвоночника (стандартная рентгеновская остеоденситометрия) с одномоментным расчетом ТКИ. В исходной точке (т.е. до проведения нейрохирургического лечения) денситометрия была проведена всем пациентам с БИК, через 12 месяцев после операции – 36 из них, через 24 месяца – 29 (см. Таблицу 1). Во всех трех запланированных отрезных точках удалось обследовать лишь 21 пациента. Денситометрия в динамике проводилась вне зависимости от факта наступления ремиссии у пациентов. В группе здорового контроля денситометрия с одномоментным расчетом ТКИ была проведена однократно.

Основной исход исследования

В качестве суррогатной конечной точки рассматривались показатели денситометрии, и в первую

Таблица 1. Общая характеристика включенных в исследование лиц

Параметры	М (95% ДИ)		P (ANOVA)
	БИК	Контроль	
Количество больных	0 месяцев	44	–
	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 ² (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

Примечание: М – mean (среднее значение величины); ДИ – доверительный интервал

очередь, трабекулярный костный индекс – не прямой тканевой показатель микроструктуры трабекулярной кости, отображающий равномерность распределения трабекул в рассматриваемом костном сегменте и служащий качественной характеристикой прочности кости. Предполагается, что показатели денситометрии (и ТКИ) восстанавливаются до нормальных значений на фоне прекращения патологического воздействия гиперкортизолемии после нейрохирургического вмешательства на гипофизе, что ведет к уменьшению риска низкотравматических переломов. Использование ТКИ может оказаться полезным для отслеживания динамики состояния костной ткани при БИК после достижения ремиссии.

Дополнительные исходы исследования

Наличие ремиссии болезни Иценко-Кушинга через 1 и 2 года (12 и 24 месяца) после нейрохирургического вмешательства. Данный дополнительный исход исследования необходим для оценки влияния активности заболевания на показатели денситометрии.

Методы регистрации исходов

Для подтверждения диагноза БИК использовалось измерение уровня кортизола в вечерней слюне (в 23:00) электрохемилюминесцентным методом, Cobas 6000 Module e601 (Roche, Швейцария) (референсный интервал 0,5–9,4 нмоль/л) [28]. При динамическом наблюдении наступление ремиссии устанавливалось прежде всего по клиническим признакам, свидетельствующим об отсутствии гиперкортицизма (к ним отнесена и сохраняющаяся потребность в приеме препаратов глюкокортикоидов в качестве заместительной терапии надпочечниковой недостаточности).

Все измерения были произведены на аппарате GE iDXA (GE Healthcare Lunar, Madison, Wisconsin, USA); ТКИ рассчитывался по полученным денситометрическим снимкам при помощи программного обеспечения TBS iNsight software v2.1 (Medimaps, Merignac, France) с заслеплением клинических исходов.

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» МЗ РФ.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: Ввиду отсутствия пилотных исследований и в силу редкости данного заболевания размер выборки был установлен эмпирически.

Методы статистического анализа данных: Анализ данных производился в пакете статистических программ IBM SPSS Statistics Base (SPSS, США). Статистический анализ производился с использованием параметрических методов. Количественные значения признаков представлены как средние (mean, М) и 95% доверительный интервал (ДИ). Для оценки различий по маркеру активности БИК (кортизол в вечерней слюне) и стандартным показателям DXA (МПК, T- 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 у пациентов с БИК была подтверждена одновыборочным t-тестом (Стьюдента). Для определения различий в величине стандартных показателей DXA (МПК, T- и Z-критерии) и ТКИ до и после нейрохирургического 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). Статистически значимым считался $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Всего в исследование было включено 44 пациента с болезнью Иценко-Кушинга в активной стадии и 40 условно здоровых лиц. Группы были подобраны в соответствии с полом, возрастом и индексом массы тела (ИМТ). Средний возраст участников составил 36,55 лет (34,21–38,89), средний ИМТ – 27,09 кг/м² (26,12–28,05). Из 44 пациентов у 13 (29,55%) выявлено снижение МПК менее ожидаемой по возрасту (т.е. $< -2,0$ SD по Z-критерию). У 17 человек (38,64%) зафиксированы низкотравматические переломы тел позвонков, у 4 (9,09%) – других

Таблица 2. Взаимосвязь значений стандартной DXA и ТКИ у пациентов с БИК после проведения нейрохирургического лечения с их исходными показателями

Параметры		r (коэффициент Пирсона)	P (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

Таблица 3. Зависимость изменения денситометрических индексов после нейрохирургического 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 //	0–12 месяцев	0,014	0,513	0,046
Активность заболевания	12–24 месяца	0,011	0,472	0,060
	0–24 месяца	0,003	0,429	0,453
	Т-критерий //	0–12 месяцев	0,940	33,605
Активность заболевания	12–24 месяца	0,723	29,029	0,061
	0–24 месяца	0,155	27,809	0,509
	Z-критерий //	0–12 месяцев	0,130	25,298
Активность заболевания	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
Активность заболевания	12–24 месяца	0,003	0,272	0,543
	0–24 месяца	0,027	0,184	0,116

костей. Краткая характеристика участников исследования представлена в Таблице 1.

Основные результаты исследования

При проведении ковариационного анализа (ANCOVA) в качестве ковариат (независимых переменных с предсказательной способностью, потенциально влияющих на конечную точку) рассматривались значения денситометрических индексов до проведения вмешательства на гипофизе (в «нулевой» точке). Выбор данного метода анализа был 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 2).

В результате ковариационного анализа было обнаружено значимое воздействие факта наступления ремиссии (или сохранения активности заболевания) на величины ТКИ, МПК и Т-критерия через 12 месяцев после нейрохирургического лечения. Для Z-критерия, а также показателей через 24 месяца не выявлено статистически значимого влияния достижения ремиссии БИК (см. Таблицу 3). Отдельно стоит отметить, что величина вклада ковариаты (т.е. исходного значения денситометрического индекса), отображаемая показателем SS (Sum of Squares), во всех случаях многократно превышает ве-

личину вклада эффекта, т.е. степени активности заболевания.

При анализе данных с помощью парного t-теста Стьюдента, проводившемся с целью определения различий в величине показателей DXA и ТКИ до и после нейрохирургического вмешательства, выявлен статистически значимый прирост всех исследуемых показателей за период в 24 месяца после операции (Рисунок 1), причём обращает на себя внимание, что ТКИ увеличивался преимущественно в 1-й год после нейрохирургического лечения, в то время как МПК, Т- и Z-критерии изменялись с запозданием, начиная значимо прирастать лишь на 2-м году (см. Таблицу 4). Динамика у пациентов, не достигших полной ремиссии, аналогична той, что отмечена в группе больных БИК в целом (Таблица 5).

Однако, несмотря на явную положительную динамику всех денситометрических индексов, включая ТКИ, ни один из них не достиг в течение 2 лет после нейрохирургического вмешательства значений, сопоставимых с таковыми у контрольных лиц (см. Таблицу 6).

Дополнительные результаты исследования

Верхняя граница референсного интервала для кортизола в слюне у пациентов с БИК была значимо превышена ($p < 0,001$). Это свидетельствовало о наличии активной формы заболевания. После нейрохирургического лече-

Динамика ТКИ после трансназальной аденомэктомии у пациентов с БИК (n=29)

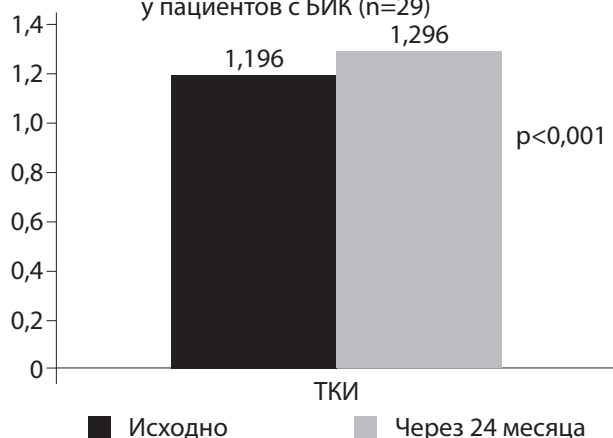
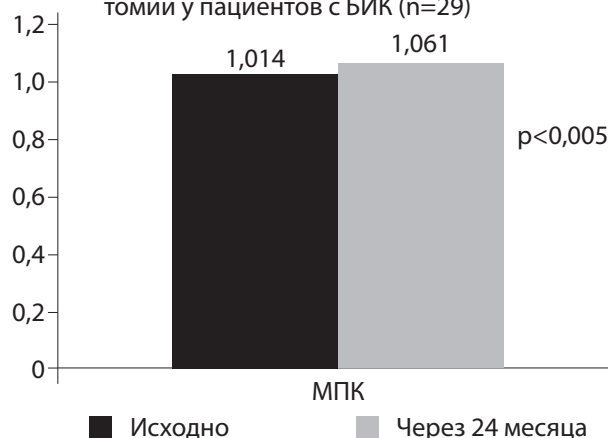
Динамика МПК (г/см²) после трансназальной аденомэктомии у пациентов с БИК (n=29)

Рис. 1. Изменение показателей трабекулярного костного индекса и минеральной плотности кости у пациентов с БИК после нейрохирургического вмешательства

Таблица 4. Динамика денситометрических индексов у пациентов с БИК в течение 2 лет после проведения нейрохирургического вмешательства на гипофизе

Параметры		Прирост показателя (95% ДИ)	P (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
ΔT-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

ния отслежено состояние пациентов через 12 и 24 месяца с оценкой ремиссии БИК (в т.ч. по имеющимся клиническим признакам надпочечниковой недостаточности и потребности в приеме заместительной терапии глюкокортикоидами). Наличие или отсутствие ремиссии представлено в виде бинарного (качественного, «да/нет») признака. Ремиссия через 1 год после нейрохирургического лечения зафиксирована у 58,33% пациентов, через 2 года – у 62,07%.

Нежелательные явления

Нежелательных событий, потенциально связанных с проведением исследования (т.е. с оценкой МПК и ТКИ в ходе рентгеновской денситометрии в течение 2 лет), не зафиксировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

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. Однако оба параметра не достигают уровня, свойственного здоровому контролю, за 2 года наблюдения у лиц, перенесших болезнь Иценко-Кушинга.

Обсуждение основного результата исследования

Болезнь Иценко-Кушинга достоверно приводит к нарушению микроархитектоники трабекулярной кости, снижению костной прочности и переломам [30]. В ранее проведенном нами исследовании было выявлено снижение ТКИ у пациентов с различными формами эндогенного гиперкортицизма [27]. Среди пациентов молодого возраста (с медианой 35 лет) лишь у 16% пациентов с эндогенным гиперкортицизмом были зафиксированы нормальные значения ТКИ (согласно разработанной градации для женщин в постменопаузе), в прочих же случаях наблюдалась полная или частичная деградация костной микроархитектоники [31]. В настоящем исследовании мы проследили динамику восстановления костной ткани за два года наблюдения и возможность восстановления ТКИ у пациентов с БИК до нормальных значений, сопоставимых со здоровым контролем.

Эффективность использования ТКИ при вторичном остеопорозе вследствие эндогенного гиперкортицизма уже была подтверждена в нескольких исследованиях [8, 27], причем высокая чувствительность и специфичность метода сохранялась даже в случаях мягкого течения заболевания, когда диагностической мощности МПК явно было недостаточно (например, при субклиническом синдроме Кушинга) [8, 32]. В качестве модели заболевания обычно рассматривается болезнь Ицен-

Таблица 5. Динамика денситометрических индексов у пациентов с БИК, не достигших ремиссии, в течение 2 лет после проведения нейрохирургического вмешательства на гипофизе

Параметры	Прирост показателя (95% ДИ)	P (парный t-тест Стьюдента)
ΔМПК	0–12 месяцев	0,002 (-0,007 ; 0,011)
	12–24 месяца	-0,018 (-0,029 ; -0,008)
	0–24 месяца	-0,017 (-0,029 ; -0,005)
ΔT-критерий	0–12 месяцев	0,02 (-0,06 ; 0,10)
	12–24 месяца	-0,16 (-0,25 ; -0,07)
	0–24 месяца	-0,15 (-0,25 ; -0,04)
ΔZ-критерий	0–12 месяцев	-0,03 (-0,11 ; 0,05)
	12–24 месяца	-0,19 (-0,29 ; -0,09)
	0–24 месяца	-0,23 (-0,34 ; -0,11)
ΔТКИ	0–12 месяцев	-0,045 (-0,070 ; -0,021)
	12–24 месяца	-0,010 (-0,024 ; 0,005)
	0–24 месяца	-0,045 (-0,070 ; -0,020)

Таблица 6. Значения показателей денситометрии и ТКИ до и после проведения нейрохирургического лечения БИК

Параметры	M (95% ДИ)		P (ANOVA)
	БИК (n=44)	Контроль (n=40)	
МПК, г/см ²	0 месяцев (n=44)	1,014 (0,974 ; 1,053)	<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
T-критерий, SD	0 месяцев (n=44)	-1,48 (-1,81 ; -1,15)	<0,001
	12 месяцев (n=36)	-1,49 (-1,88 ; -1,10)	0,19 (-0,30 ; 0,68)
	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)	<0,001
	12 месяцев (n=36)	-1,41 (-1,75 ; -1,07)	0,00 (-0,41 ; 0,42)
	24 месяца (n=29)	-0,95 (-1,35 ; -0,55)	0,002
ТКИ	0 месяцев (n=44)	1,196 (1,148 ; 1,244)	<0,001
	12 месяцев (n=36)	1,290 (1,243 ; 1,336)	1,480 (1,452 ; 1,508)
	24 месяца (n=29)	1,296 (1,248 ; 1,345)	<0,001

ко-Кушинга, 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 [27], 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 исследований было зафиксировано восстановление структуры костной ткани после успешного лечения эндогенного гиперкортицизма (БИК) [33, 34]. В работе Koumakis et al. [33] 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 хирургического (трансназальная аденомэктомия и/или двусторонняя адrenaлэктомия) 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: для МПК – на 3,1% через 1 год и на 6,2% через 2 года наблюдения, для ТКИ – на 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.

Весьма любопытные результаты получены Kim et al. [34]. 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 аналогичной значительной прибавки ТКИ не произошло.

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

В нашем исследовании предпринята попытка установить предполагаемую зависимость показателей денситометрии (как стандартных – МПК, ее T- и Z-критериев, так и ТКИ) от варианта исхода нейрохирургического лечения БИК (рецидив или ремиссия), т.е. фактически от исчезновения патологического воздействия гиперкортизолеми на интенсивность костного обмена.

Как уже было установлено ранее [35], значимых различий в уровне ТКИ при ГКО между пациентами, имевшими в анамнезе низкотравматические переломы, и пациентами без переломов не было выявлено. Это позволило нам сопоставить показатели ТКИ в группе пациентов с БИК и у контрольных лиц без выделения подгрупп по признаку наличия переломов.

Полученные результаты позволяют утверждать, что ТКИ, МПК, ее Т- и Z-критерии значимо возрастают уже в первые два года после нейрохирургического вмешательства на гипофизе, причем сначала на достижение ремиссии заболевания реагирует ТКИ и лишь затем, с запозданием – остальные показатели денситометрии. Аналогичные выводы приводятся и в статье Kim et al. [34], однако в их работе описан клинический случай применения терипаратида у единственного пациента – молодого мужчины, перенесшего трансназальную аденомэктомию, с оценкой динамики МПК и ТКИ в течение 2 лет, в то время как наши результаты были получены на выборке пациентов, которые (кроме особо тяжелых случаев, связанных с инвалидизацией вследствие переломов, при наличии высокого риска их развития в ближайшие 10 лет) не получали антирезорбтивную или анаболическую терапию остеопороза в первые же месяцы после проведения оперативного вмешательства, чтобы была возможность оценить влияние достигнутой ремиссии заболевания; кроме того, исследование Kim et al. не было когортным, поэтому делать обобщающие выводы по его результатам было бы неуместно. Можно предположить, что костная микроструктура обладает большей чувствительностью к колебанию содержания глюкокортикоидов в биологических средах организма, нежели минеральная плотность кости. Факт наступления ремиссии БИК оказывает значимое воздействие на все показатели денситометрии (кроме Z-критерия), измеренные через 12 месяцев, причем вклад этого фактора (ремиссии заболевания) в изменение ТКИ больше по модулю, чем для МПК. Однако с течением времени наличие ремиссии заболевания перестает оказывать столь же благотворное воздействие на процессы восстановления костной массы: уже через 24 месяца после операции статистически значимая связь всех оценивавшихся денситометрических индексов со степенью активности заболевания утрачивалась, а существенный прирост ТКИ прекращался уже начиная со 2-го года после операции (как и у Kim et al. [34], несмотря на применение терипаратида). Тем не менее – и это важное обстоятельство – 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. Это предполагает необходимость более внимательного отношения к лечению глюкокортикоид-индуцированного остеопороза у пациентов с БИК вне зависимости от результатов нейрохирургического лечения заболевания.

В исследовании Koumakis et al. [33], 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 комбинированное (с последующей радиохирургией – «гамма-нож» – или приемом блокато-

ров стероидогенеза) 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, в отличие от полученных нами результатов.

Таким образом, данные литературы [33, 34] и наши результаты позволяют предположить, что повреждения костной микроструктуры, возникающие при БИК, носят в первую очередь качественный, а не количественный характер, так как изменения ТКИ и в активной стадии заболевания, и по достижении ремиссии намного более выражены по частоте встречаемости, амплитуде и, возможно, предсказательной силе в отношении риска переломов в сравнении с МПК.

Ограничения исследования

В нашем исследовании не проводилось изучение взаимосвязи между длительностью заболевания (т.е. экспозицией избыточных концентраций кортизола на костную ткань) и степенью изменения микроархитектоники трабекулярной кости, а также не рассматривалась корреляция между уровнем кортизола крови и показателями денситометрии. Данные вопросы могут стать темой следующего исследования.

Мы также допускаем, что на полученные нами результаты мог оказать влияние малый объем произведенной выборки (обе рассмотренные нами группы включали в себя не более 50 человек каждая). Однако следует иметь в виду, что подобное исследование (оценка изменения состояния костной микроархитектоники, отображаемого ТКИ, в условиях БИК в исходе нейрохирургического лечения) проводится впервые, поэтому имело место эмпирическое определение количества участников в группах, без предварительного расчета размера выборки. Кроме того, данные заболевания являются достаточно редкими, что также оказывает влияние на формирование выборки (осуществление сплошного набора участников по принципу соответствия критериям включения).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Количество исследований, посвященных изменению микроархитектоники костной ткани после радикального (нейрохирургического) лечения болезни Иценко-Кушинга, крайне мало, однако имеющиеся данные позволяют предположить, что достигаемая в результате операции ремиссия заболевания благоприятно воздействует на трабекулярную кость. Это выражалось в увеличении сниженных значений минеральной плотности костной ткани и трабекулярного костного индекса, выступающего в роли маркера состояния микроструктуры трабекулярной кости, по достижении нормокортизолемии. Однако дизайн рассмотренных нами исследований имел ограничения, не позволявшие экстраполировать их результаты на всех пациентов с БИК: назначение в послеоперационном периоде антиостеопоротической терапии единственному пациенту (т.е., по сути, приведено описание клинического случая, пусть и весьма показательного) или применение различных методов лечения, нередко в комбинации (что вынуждает уточнять степень

влияния на костную ткань стойкой послеоперационной надпочечниковой недостаточности в исходе двусторонней адреналэктомии, сопутствующего постоянного приема системных глюкокортикоидов или длительного приема препаратов, подавляющих продукцию кортизола). Наше исследование проведено с использованием контрольной группы, и единственным применявшимся методом лечения БИК являлось проведение трансназальной аденомэктомии. Всем пациентам с выявленной надпочечниковой недостаточностью назначалась заместительная терапия гидрокортизоном. Следует отметить, что полное исключение из исследования пациентов, не нуждающихся в заместительной терапии (с подозрением на отсутствие ремиссии), не производилось. Результаты, полученные нами, свидетельствуют в пользу изначального предположения: наступление ремиссии БИК сопровождается значимым приростом показателей денситометрии, как МПК, так и ТКИ, в особенности последнего. Это косвенным образом указывает на преимущественное повреждение трабекулярного компартмента в условиях гиперкортицизма. Наибольшая прибавка ТКИ, отражающая пик восстановления нарушенной костной микроструктуры, происходит в первый год после оперативного вмешательства, сменяясь затем плато вне зависимости от развития рецидива заболевания. Более поздний прирост МПК, предположительно, может быть обусловлен отставанием процесса минерализации вновь образующихся трабекул от их формирования. Подобная рассинхронизация отчасти объясняет недостижение нормальных значений МПК и ТКИ в течение 2 лет после нейрохирургического лечения БИК. Таким образом, ремиссия БИК сама по себе способствует улучшению костного здоровья за счет нормализации трабекулярной микроархитектоники, однако полного восстановления показателей денситометрии в краткосрочной перспективе не происходит. В связи с обнаруженными нами закономерностями трабекулярный костный индекс может быть предложен для использования в качестве маркера восстановления костной ткани после проведенного нейрохирургического лечения (особенно в первый год после операции) у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга. Так как двухлетний период наблюдения оказалось недостаточно для полного восстановления минеральной плотности кости и трабекулярного костного индекса, сохраняется вероятность, что даже в условиях ремиссии БИК риск низкотравматических переломов остается

выше, чем в среднем в популяции. Это определяет необходимость проведения антирезорбтивной терапии с целью профилактики низкотравматических переломов и большей длительности наблюдения (проведения денситометрии) при этом заболевании.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Гранта Президента РФ для молодых ученых МД-3204.2017.7.

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

Данная статья является частью диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Цориева Т.Т. «Эндокринная функция костной и мышечной ткани и трабекулярный индекс кости как маркер микроархитектоники при болезни Иценко-Кушинга и акромегалии» (апробация диссертационной работы состоялась в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ 4 июля 2018 года).

Участие авторов: Т.Т. Цориев – планирование исследования, обзор литературы по теме исследования, набор участников групп (пациенты и контроль) согласно критериям соответствия, сбор клинического материала (физикальные, лабораторные данные), проведение статистического анализа полученных в ходе денситометрии данных, написание текста статьи; Ж.Е. Белая – планирование исследования, руководство проведением исследования, проведение статистического анализа полученных данных, редактирование текста статьи; Т.О. Чернова – проведение рентгеновской денситометрии пациентам с БИК (на всех этапах исследования) и здоровым добровольцам, включая расчет трабекулярного костного индекса; Н.И. Сазонова – проведение рентгеновской денситометрии пациентам с БИК (на всех этапах исследования) и здоровым добровольцам, включая расчет трабекулярного костного индекса; Д. Ханс – предоставление программного обеспечения для расчета трабекулярного костного индекса, систематизация и обработка полученных при денситометрии данных; А.Г. Солодовников – экспертно-консультативная помощь при планировании исследования и при проведении статистического анализа (выбор оптимальных методов статистической обработки данных); Г.А. Мельниченко – экспертная поддержка при планировании исследования, руководство проведением исследования; И.И. Дедов – экспертная поддержка при планировании исследования, руководство проведением исследования.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Рожинская Л.Я., Марова Е.И. Первичный и вторичный остеопороз: патогенез, диагностика, принципы профилактики и лечения. Методическое пособие для врачей. – М.: Медицина, 2002. [Dedov II, Rozhinskaya LY, Marova EI. *Pervichnyy i vtorichnyy osteoporoz: patogenez, diagnostika, printsipy profilaktiki i lecheniya. Metodicheskoye posobiye dlya vrachey.* Moscow: Meditsina; 2002. (In Russ.)]
2. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., и др. Возможности маркера костного обмена – остеокальцина – для диагностики эндогенного гиперкортицизма и вторичного остеопороза. // Остеопороз и остеопатии. – 2011. – Т. 14. – №2. – С. 7–10. [Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Mel'nichenko GA, et al. *Vozmozhnosti markera kostnogo obmena – osteokal'tsina – dlya diagnostiki endogennoy giperkortitsizma i vtorichnogo osteoporoz.* *Osteoporosis and bone diseases.* 2011;14(2):7–10. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo201127-10>
3. Драгунова Н.В., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Состояние костно-мышечной системы при эндогенном гиперкортицизме. // Остеопороз и остеопатии. – 2012. – Т. 15. – №3. – С. 18–24. [Dragunova NV, Belaya ZE, Rozhinskaya LY. *Sostoyaniye kostno-myshechnoy sistemy pri endogennom giperkortitsizme.* *Osteoporosis and bone diseases.* 2012;15(3):18–24. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2012318-24>
4. Белая Ж.Е., Драгунова Н.В., Рожинская Л.Я., и др. Низкотравматические переломы у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. Предикторы и факторы риска, влияние на качество жизни. // Остеопороз и остеопатии. – 2013. – Т. 16. – №1. – С. 7–13. [Belaya ZE, Dragunova NV, Rozhinskaya LY, et al.

- Low-Traumatic Fractures in Patients with Endogenous Hypercortisolism. Predictors and Risk Factors, the Impact on Quality of Life. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2013;16(1):7-13. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.14341/osteo201317-13>
5. Баранова И.А., Торопцова Н.В., Лесняк О.М. Основные положения клинических рекомендаций «Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше». // Остеопороз и остеопатии. – 2014. – Т. 17. – №3. – С. 34–37. [Baranova IA, Toroptsova NV, Lesnyak OM. The Main Provisions of the Guidelines «Diagnosis, Prevention and Treatment of Glucocorticoid Osteoporosis in Men and Women 18 Years and Older». *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2014;17(3):34-37. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2014334-37>
 6. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, et al; Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012;23(9):2257–2276. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-012-1958-1>
 7. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam study. *Bone*. 2004;34(1):195–202.
 8. 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;27(10):2223–2230. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1648>
 9. Leib ES, Winzenrieth R. Bone status in glucocorticoid-treated men and women. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):39–48. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3211-1>
 10. 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;78:216–224. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.05.016>
 11. 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;29(3):518–530. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2176>
 12. 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;24 Suppl 1:S129.
 13. Kalpakcioglu BB, Engelke K, Genant HK. Advanced imaging assessment of bone fragility in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone*. 2011;48(6):1221–1231. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.02.005>
 14. Petranova T, Sheytanov I, Monov S, et al. Denosumab improves bone mineral density and microarchitecture and reduces bone pain in women with osteoporosis with and without glucocorticoid treatment. *Biotechnol Biotechnol Equip*. 2014;28(6):1127–1137. doi: <https://doi.org/10.1080/13102818.2014.967827>
 15. Chang G, Rajapakse CS, Regatte RR, et al. 3 Tesla MRI detects deterioration in proximal femur microarchitecture and strength in long-term glucocorticoid users compared with controls. *J Magn Reson Imaging*. 2015;42(6):1489–1496. doi: <https://doi.org/10.1002/jmri.24927>
 16. Chuang MH, Chuang TL, Koo M, et al. Trabecular bone score reflects trabecular microarchitecture deterioration and fragility fracture in female adult patients receiving glucocorticoid therapy: a pre-post controlled study. *Biomed Res Int*. 2017;2017:4210217. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/4210217>
 17. Борисова Е.О. Клиническая фармакология парентеральных форм глюкокортикостероидов. // Лечебное дело. – 2007. – №3. – С. 17–24. [Borisova EO. Klinicheskaya farmakologiya parenteral'nykh form glyukokortikosteroidov. *Lechebnoye delo*. 2007;(3):17–24. (In Russ.)]
 18. van der Goes MC, Jacobs JW, Bijlsma JW. The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases – positive and adverse effects. *Arthritis Res Ther*. 2014;16 Suppl 2:S2. doi: <https://doi.org/10.1186/ar4686>
 19. Blavnsfeldt AG, de Thurah A, Thomsen MD, et al. The effect of glucocorticoids on bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Bone*. 2018;114:172–180. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.06.008>
 20. Tsujikawa T, Andoh A, Inatomi O, et al. Alendronate improves low bone mineral density induced by steroid therapy in Crohn's disease. *Intern Med*. 2009;48(12):933–937. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.48.2005>
 21. von Scheven E, Corbin KJ, Stagi S, et al. Glucocorticoid-associated osteoporosis in chronic inflammatory diseases: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and treatment. *Curr Osteoporos Rep*. 2014;12(3):289–299. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-014-0228-x>
 22. Nadesalingam K, Kirby D. Bone protection in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients requiring regular intermittent glucocorticoid therapy. *Clin Med (Lond)*. 2013;13(2):216. doi: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.13-2-216>
 23. Dam TT, Harrison S, Fink HA, et al; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Bone mineral density and fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Osteoporos Int*. 2010;21(8):1341–1349. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-009-1076-x>
 24. Kulak CA, Borba VZ, Kulak J Jr, et al. Osteoporosis after transplantation. *Curr Osteoporos Rep*. 2012;10(1):48–55. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-011-0083-y>
 25. Blaslov K, Katalinic L, Kes P, et al. What is the impact of immunosuppressive treatment on the post-transplant renal osteopathy? *Int Urol Nephrol*. 2014;46(5):1019–1024. doi: <https://doi.org/10.1007/s11255-013-0596-7>
 26. Fan C, Foster BK, Wallace WH, et al. Pathobiology and prevention of cancer chemotherapy-induced bone growth arrest, bone loss, and osteonecrosis. *Curr Mol Med*. 2011;11(2):140–151. doi: <https://doi.org/10.2174/156652411794859223>
 27. 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;10:44. doi: <https://doi.org/10.1007/s11657-015-0244-1>
 28. Белая Ж.Е., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., и др. Автоматизированный электрохемилюминесцентный метод определения кортизола в слюне для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением. // Ожирение и метаболизм. – 2011. – Т. 8. – №2. – С. 56–63. [Belaya ZE, Ilyin AV, Mel'nichenko GA, et al. Avtomatizirovannyy elektrokhemilyuminescentnyy metod opredeleniya kortizola v slyune dlya diagnostiki endogenogo giperkortitsizma sredi patsientov s ozhireniem. // *Ozhireniye i metabolizm*. – 2011. – Т. 8. – №2. – С. 56–63. (In Russ.)]
 29. Cormier C, Lamy O, Poriau S. TBS in routine clinical practice: proposals of use [Internet]. Plan-les-Outes, Switzerland: Medimaps Group; 2012. Available from: <http://www.medimapsgroup.com/upload/MEDI-MAPS-UK-WEB.pdf>.
 30. Tóth M, Grossman A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: lessons from Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(1):1–11. doi: 10.1111/cen.12189.
 31. 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. // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61. – №4. – С. 9–16. [Dragunova NV, Belaya ZE, Sazonova NI, et al. Trabecular bone score as one of the new methods of non-invasive evaluation of bone microarchitecture in patients with Cushing's syndrome. *Problems of endocrinology*. 2015;61(4):9–16. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl20156149-16>
 32. Vinolas H, Grouthier V, Mehsen-Cetre N, et al. Assessment of vertebral microarchitecture in overt and mild Cushing's syndrome using trabecular bone score. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13743>
 33. Koumakis E, Winzenrieth R, Guignat L, et al. Cushing disease: gain in bone mineral density and also bone texture assessed by trabecular bone score after cure of Cushing disease [abstract]. *J Bone Miner Res*. 2014;29 Suppl 1:S349. Available from: <http://www.asbmr.org/education/AbstractDetail?aid=6cc6b3bf-2a4c-4389-8757-5052f8a96de2>.
 34. Kim SY, Davydov O, Hans D, et al. Insights on accelerated skeletal repair in Cushing's disease. *Bone Rep*. 2015;2:32–35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2015.03.001>
 35. Драгунова Н.В. Состояние костно-мышечной системы и возможности реабилитации пациентов с эндогенным гиперкортицизмом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М.; 2016. [Dragunova NV. *Sostoyaniye kostno-myshechnoy sistema i vozmozhnosti reabilitatsii patsientov s endogennym giperkortitsizmom* [dissertation]. Moscow; 2016. (In Russ.)] Доступно по: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/2avtoreferat_dragunova_n_v_.pdf. Ссылка активна на 18.09.2018.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Цориев Тимур Тамерланович [Timur T. Tsoriev, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9074-2291>; eLibrary SPIN: 7234-2499; e-mail: timur.tsoriev@gmail.com.

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н. [Zhanna E. Belaya, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; eLibrary SPIN: 4746-7173; e-mail: jannabelaya@gmail.com.

Чернова Татьяна Олеговна, к.м.н. [Tatyana O. Chernova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1966-0159>; eLibrary SPIN: 4087-2160; e-mail: tatcher2@yandex.ru.

Сазонова Наталья Ивановна, к.м.н. [Nataliya I. Sazonova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0562-1397>; e-mail: sazonova_nataliya@list.ru.

Ханс Дидье, доктор философии (наук), ассоциированный профессор [Didier Hans, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1826-5958>; e-mail: didier.hans@ascendys.ch.

Солодовников Александр Геннадьевич, к.м.н. [Alexander G. Solodovnikov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4564-2168>; e-mail: dr.alexander.solodovnikov@gmail.com, asolodov@inbox.ru.

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru.

Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru.

ЦИТИРОВАТЬ:

Цориев Т.Т., Белая Ж.Е., Чернова Т.О., и др. Изменение стандартных денситометрических показателей и трабекулярно-костного индекса в зависимости от исхода нейрохирургического лечения болезни Иценко-Кушинга. // Остеопороз и остеопатии. — 2018. — Т. 21. — №3. — С.4-14. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10046>

TO CITE THIS ARTICLE:

Tsoriev TT, Belaya ZhE, Chernova TO, et al. The changes of standard DXA measurements and TBS depending on outcomes of neurosurgical treatment in patients with Cushing's disease. *Osteoporosis and bone diseases*. 2018;21(3):4-14. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10046>