Исследование трабекулярного индекса кости как один из новых способов неинвазивной оценки микроархитектоники костной ткани у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом

Д.м.н.Н.В. ДРАГУНОВА[1]*, д.м.н. Ж.Е. БЕЛАЯ[1], к.м.н.Н.И. САЗОНОВА[1], А.Г. СОЛОДОВНИКОВ[2], Т.Т. ЦОРИЕВ[1], проф. Л.Я. РОЖИНСКАЯ[1], Д. ХЭНС[3], акад. РАН Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО[1], акад. РАН И.И. ДЕДОВ[1]

[1]ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия; [2]Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; [3]Центр костных заболеваний, Университетский госпиталь Лозанны, Швейцария

Цель — изучить значение трабекулярного индекса кости и факторы риска переломов у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом (ЭГ).

Материал и методы. В исследование включены 182 пациента с лабораторно подтвержденным ЭГ, проходивших лечение в ФГБУ ЭНЦ. У всех пациентов измеряли минеральную плотность кости с использованием DXA Prodigy (GEHC Lunar, Мэдисон Висконсин, США). Трабекулярный индекс кости оценивали ретроспективно по имеющимся изображениям остеоденситометрии с помощью программного обеспечения TBS iNsight software v2.1 (Medimaps, Merignac, Франция). Каждый пациент был опрошен по поводу низкотравматичных переломов в период заболевания; всем была выполнена боковая рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника Th_{VI}—L_V. Уровень свободного кортизола в суточной моче измеряли с помощью иммунохемилюминисцентного метода с экстракцией диэтиловым эфиром на аппарате VITROS ECi (референсные значения 60—413 нмоль/сут).

Результаты. Среди 182 пациентов с ЭГ (149 женщины; 33 мужчины) болезнь Иценко—Кушинга была подтверждена в 151 случае, у 9 больных диагностирована доброкачественная кортикостерома надпочечников и у 22 пациентов выявлен синдром эктопической продукции АКТГ. Медиана возраста пациентов составила — 35 (Q25—Q75 27—49) лет, индекс массы тела — 29 (26—33) кг/м². Медиана уровня свободного кортизола в суточной моче — 1760 (985—2971) нмоль/сут. Переломы были подтверждены в 80 (44%) случаях, 70 пациентов страдали от переломов позвонков, которые были множественными в 53 случаях; 23 пациента имели внепозвоночные переломы. Медиана трабекулярного индекса кости составила 1,205 (1,102—1,307), что значительно ниже ожидаемого у здоровых добровольцев (>1,350), тогда как снижение минеральной плотности кости (МПК) не соответствовало тяжести остеопороза и распространенности переломов: L_I—L_{IV} Z-критерий –1,7 (–2,5— –0,73); шейка бедренной кости Z-критерий –1 (–1,6— –0,4).

С помощью метода бинарной логистической регрессии с включением в качестве переменных пола, возраста, индекса массы тела, МПК, трабекулярного индекса кости и свободного кортизола в суточной моче установлено, что наиболее значимым предиктором переломов является уровень свободного кортизола в суточной моче (p=0,001). На результаты ретроспективного исследования трабекулярного индекса кости и его способность прогнозировать переломы повлияла скорее всего высокая распространенность переломов тел позвонков у пациентов с ЭГ.

Заключение. Пациенты с ЭГ имеют низкие показатели трабекулярного индекса кости, который лучше отражает поражение скелета при ЭГ, чем МПК. Наиболее значимым прогностическим фактором низкотравматичных переломов у пациентов с ЭГ является уровень свободного кортизола в суточной моче, отражающий тяжесть течения заболевания.

Ключевые слова: трабекулярный индекс кости, эндогенный гиперкортицизм, минеральная плотность кости, низкотравматичные переломы, глюкокортикоидный остеопороз.

Trabecular bone score as one of the new methods of non-invasive evaluation of bone microarchitecture in patients with Cushing's syndrome

N.V. DRAGUNOVA[1], Zh.E. BELAYA[1], N.I. SAZONOVA[1], A.G. SOPODOVNIKOV[2], T.T. TSORIEV[1], L.Ya. ROZHINSKAYA[1], D. HANS[3], G.A. MELNICHENKO[1], I.I. DEDOV[2]

[1]The National Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia; [2]Ural State Medical Academy, Ekaterinburg, Russia; [3]Center of bone diseases, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland

Objective — to evaluate the value of trabecular bone score and risk factors of fractures in patients with Cushing's syndrome (CS).

Material and methods. One hundred eighty two patients with laboratory-confirmed Cushing's syndrome were enrolled. All patients underwent measurement of bone mineral density (BMD) at the lumbar spine (L_I—L_{IV}), femoral neck and total hip using DXA Prodigy (GEHC Lunar, Madison, WI, USA). Trabecular bone score (TBS) was assessed retrospectively on the basis of already existing DXA images using software TBS iNsight software v2.1 (Medimaps, Merignac, France). Each patient was interviewed for the presence of low-traumatic fractures during the active stage of the disease. A lateral X-ray of the thoracic and lumbar spine Th_{IV}—L_V was performed to estimate vertebral fractures. Twenty-four hours urinary free cortisol (24hUFC) was measured by imunochemiluminescence assay VITROS ECi with the preliminary extraction with diethyl ether (reference values 60—413 nmol/24 h).

Results. Among 182 patients with CS (149 women, 33 men), Cushing's disease was confirmed in 151 cases, 9 patients diagnosed with benign adrenal tumor and 22 — ACTH-ectopic syndrome. The median of age — 35 (Q25—Q75 27—49) years, body mass index — 29 (26—33) kg/m², 24hUFC — 1760 (985—2971) nmol/24h. Fractures were confirmed in 80 (44%) cases, 70 patients suffered from vertebral fractures, which were multiple in 53 cases; 23 patients had non-vertebral fractures. Median of trabecular bone score was 1.205 (1.102—1.307), which is much lower than expected in healthy volunteers (>1.350), while the decrease in bone mineral density (BMD) did not correspond to the severity and prevalence of osteoporosis fractures: L_I—L_{IV} Z-score — 1.7 (2.5—0.73); femoral neck Z-score — 1 (–1.6— –0.4). However, when using binary logistic regression analysis (adjusted for sex, age, body mass index, bone mineral density, trabecular bone score and 24hUFC) revealed that the most significant predictor of fracture is high levels of 24hUFC (p=0.001) . The high prevalence of vertebral fractures in patients with CS most likely influenced the results of trabecular bone score and its ability to predict fractures.

Conclusion. Patients with active CS have low trabecular bone score, rather than bone mineral density, which reflects deterioration in bone microarchitecture. The low-traumatic fracture occurrence depends on the severity of CS reflected in 24hUFC levels.

Keywords: trabecular bone score, Cushing's syndrome, bone mineral density, low-traumatic fractures, glucocorticoid-induced osteoporosis.

doi: 10.14341/probl20156149-16

Определение трабекулярного индекса кости (trabecular bone score, TBS) — метод косвенной оценки микроархитектоники скелета по данным рутинной рентгеновской двухэнергетической остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника [1]. Метод основан на оценке вариаций серых 2D-изображений остеоденситометрии. При более пористой структуре кости изображение будет иметь меньшее число пикселей с большей амплитудой, тогда как хорошо структурированная костная ткань будет иметь большее количество пикселей с меньшей амплитудой [2]. Низкое значение TBS соответствует нарушенной внутренней структуре костной ткани, а высокие значения типичны для хорошей внутренней структуры кости [2]. Результаты определения TBS коррелируют с данными прямой оценки микроархитектоники, в частности микрокомпьютерной томографии [2]. Значения TBS коррелируют с результатами высокоразрешающей периферической компьютерной томографии [3]. TBS дает независимую от показателей денситометрии информацию о риске низкотравматичных переломов позвонков и бедра у женщин в постменопаузе и у мужчин, и его применение перспективно у пациентов с вторичным остеопорозом, особенно при преимущественном нарушении микроархитектоники кости [3, 4].

Эндогенный гиперкортицизм (ЭГ) — тяжелое многосимптомное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией кортизола надпочечниками и, как следствие, множественными осложнениями со стороны различных органов и систем [5, 6]. Избыток кортизола приводит к развитию вторичного остеопороза и низкотравматичных переломов [7]. Распространенность низкотравматичных переломов у пациентов с ЭГ варьирует от 20 до 70% [8—12]. Несмотря на тяжелое течение и высокую частоту переломов, показатели минеральной плотности кости (МПК) у пациентов с эндогенным и экзогенным гиперкортицизмом в ряде случаев соответствуют лишь остеопении или даже остаются нормальными [13]. Оценка TBS наряду с показателями МПК у пациентов с гиперкортицизмом может дать существенную дополнительную информацию о нарушении микроархитектоники костной ткани у этих больных.

Цель настоящего исследования — определение трабекулярного индекса кости, сопоставление его значений с показателями МПК и другими факторами риска переломов у пациентов с ЭГ.

Материал и методы

Исследование с участием 182 пациентов, находящихся в активной стадии эндогенного гиперкортицизма (ЭГ), подтвержденного лабораторно и клинически, выполнено в отделении нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ. С целью подтверждения диагноза у всех пациентов определяли уровень свободного кортизола в суточной моче (референсные значения 60—413 нмоль/л), проводили малую пробу с дексаметазоном (исследование уровня кортизола в крови в утренние часы на фоне действия 1 мг дексаметазона, принятого накануне вечером). Дополнительно определяли уровень свободного кортизола в вечерней слюне (референсные значения 0,5—9,4 нмоль/л) [14]. Измеряли рост пациентов и рассчитывали индексы массы тела. У всех пациентов оценивали рентгенограммы поясничного и грудного отдела позвоночника в боковой проекции Th_{IV}—L_{IV}, согласно рекомендациям H. Genant и соавт. [15].

Сведения об авторах:

Драгунова Наталья Вячеславовна — асп. отд. нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр»
e-mail: dragunova.natalia@gmail.ru
Белая Жанна Евгеньевна — д.м.н., гл.н.с. отд. нейроэндокринологии и остеопатий;
Сазонова Наталья Ивановна — к.м.н., отд. лучевой диагностики;
Солодовников Александр Геннадьевич — асс. каф. терапии, Уральский государственный медицинский университет;
Цориев Тимур Тамерланович — орд. отд. нейроэндокринологии и остеопатий;
Рожинская Людмила Яковлевна — д.м.н., проф., зав. отд. нейроэндокринологии и остеопатий;
Хэнс Дидер — рук. отд. исследований и развития центра костных заболеваний. Университетский госпиталь Лозанны;
Мельниченко Галина Афанасьевна — акад. РАН, д.м.н., проф., дир. Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр»;
Дедов Иван Иванович — акад. РАН, д.м.н., проф., дир. ФГБУ «Эндокринологический научный центр»

© Коллектив авторов, 2015

Исследование выполнялось на аппарате Axiom Icons R200 «Siemens». МПК измеряли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) на аппарате GE LUNAR Prodigy в поясничном отделе позвоночника (L_I—L_{IV}), шейке бедра (Neck) и в проксимальном отделе бедренной кости в целом (Total hip). Оценка показателей остеоденситометрии проводилась по Z-критерию, так как большинство пациентов находились в пременопаузе или были моложе 50 лет. Z-критерий -2,0 SD и ниже, в соответствии с разработанными ранее показателями, определялся как «ниже ожидаемого диапазона для данного возраста». Z-критерий, превышающий -2,0 SD, определялся как «в пределах ожидаемого диапазона для данного возраста» [16, 17]. Оценка TBS проводилась ретроспективно с помощью программного обеспечения TBS v2.1 («Medimaps, MERIGNAC», Франция) на основании данных остеоденситометрии пациентов. TBS ⩽1,2 соответствовал нарушенной микроархитектонике кости, TBS между 1,20 и 1,35 отражал частично поврежденную микроархитектонику, а TBS ⩾1,35 определялся как нормальный показатель [4]. Исследование остеокальцина (ОК), С-терминального телопептида коллагена 1-го типа (СТх), кортизола в сыворотке крови и слюне проводилось электрохемилюминесцентным методом на аппарате Cobas E601 Рош. Анализ свободного кортизола в суточной моче выполнялся иммунохемилюминесцентным методом с предварительной экстракцией диэтиловым эфиром на аппарате VITROS ECi.

Количественные значения признаков представлены как медианы и (Q25—Q75) интерквартильный интервал; приведены также минимальное (Min) и максимальное (Max) значения. Качественные параметры представлены в процентах с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для оценки различий по количественным параметрам в двух независимых выборках использовался тест Манна—Уитни. Для сравнения групп по качественному признаку использовался тест Фишера. Для оценки связи между количественными переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки наиболее значимого предиктора низкотравматичных переломов проводился бинарный логистический регрессионный анализ с наличием или отсутствием перелома в качестве зависимой переменной и возрастом пациентов, полом, ИМТ, МПК, TBS, свободным кортизолом в суточной моче и уровнем остеокальцина в качестве независимых переменных. Анализ кривых операционных характеристик использовался для выбора точки разделения для уровня кортизола в суточной моче. Выбор точки разделения осуществлялся по принципу оптимизации чувствительности и специфичности. для количественной оценки влияющего фактора рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% ДИ, как рекомендовано A. Glas и соавт. [18]. Различия при $p<0,05$ расценивали как статистически значимые.

Для статистического анализа использовалось программное обеспечение SPSS 16.0.

Результаты

Характеристики 182 пациентов представлены в **таблице 1.**

У 80 (44%) из 182 пациентов были диагностированы переломы, в том числе у 70 — переломы тел позвонков (17 пациентов имели перелом тела одного позвонка, 53 — множественные переломы тел позвонков). У 23 пациентов зарегистрированы переломы другой локализации: ребер, лучевой кости, гру-

***Таблица 1*. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование**

Параметр	Me (Q_{25}—Q_{75}) Min—Max
Количество пациентов	182
Пол: ж(%): м(%)	149 (81,9) : 33(18,1)
Этиология ЭГ Болезнь Иценко—Кушинга (%): синдром Кушинга (%): синдром эктопической продукции АКТГ (%)	151 (83,0) : 9 (4,9) : 22 (12,1)
Возраст, годы	35 (27—49) 18—77
Рост, см	162 (158—168) 144—183
Масса тела, кг	79 (68—91) 45—124
ИМТ, кг/м^2	29 (26—33) 18—47
Свободный кортизол в суточной моче, нмоль/сут	1760 (985—2971) 138—8720
Вечерний (23:00) кортизол в слюне, нмоль/л	625 (463—816) 131—2430

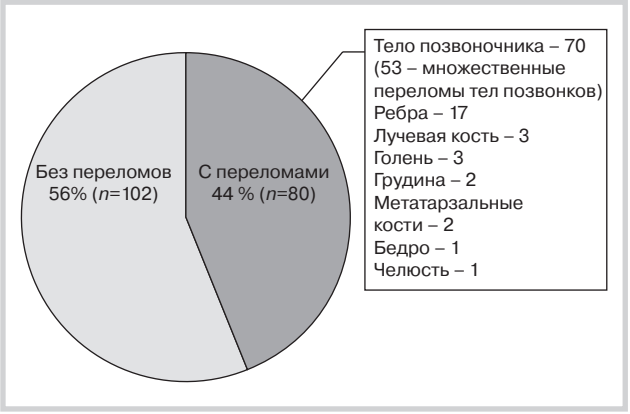

***Рис. 1*. Распространенность переломов у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом.**

Низкотравматичные переломы были зарегистрированы у 80 (44%) из 182 пациентов. В подавляющем большинстве случаев были зарегистрированы низкотравматичные переломы тел позвонков, чаще множественные. Среди внепозвоночных переломов чаще встречались переломы ребер.

***Таблица 2*. Трабекулярный индекс кости и показатели МПК (*n*=182)**

Параметр	Me (Q_{25}—Q_{75}) Min—Max
TBS в поясничном отделе позвоночника	1,205 (1,102—1,307) 0,818—1,577
L_I—L_{IV} TBS	1,214 (1,112—1,312) 0,783—1,611
МПК в поясничном отделе позвоночника, г/см^2	1,025 (0,905—1,103) 0,661—1,355
L_I—L_{IV} МПК, г/см^2	1,036 (0,939—1,141) 0,661—1,447
МПК в поясничном отделе позвоночника, Z-критерий	–1,7 (–2,5— –0,73) –5,2— –1,8
L_I—L_{IV} Z-критерий	–1,48 (–2,3— –0,4) –4,5— –2,5
Шейка бедренной кости МПК, г/см^2	0,898 (0,812—0,975) 0,497—1,239
Шейка бедренной кости Z-критерий	–1,0 (–1,6— –0,4) –3,4— –1,8
Бедро в целом МПК, г/см^2	0,951 (0,879—1,01) 0,467—1,326
Бедро в целом Z-критерий	–0,5 (–1,4—0,17) –3,8—2,5

дины и голени. У 1 больного переломы ребер сочетались с переломами плюсневых костей. В 13 случаях зарегистрированы переломы тел позвонков в сочетании с переломами другой локализации. Множественные переломы тел позвонков были диагностированы в сочетании с переломами ребер в 8 случаях; у 1 пациента диагностированы множественные переломы тел позвонков в сочетании с переломом шейки бедра. Еще в одном случае переломы тел позвонков сочетались с переломом челюсти. У 1 пациента зарегистрировали компрессионные переломы тел двух позвонков, переломы ребер и голени **(рис. 1)**. Несмотря на тяжелый вторичный остеопороз с наличием переломов позвонков и переломов другой локализации, более чем у половины пациентов медиана МПК с оценкой по Z-критерию была выше –2,0 SD во всех измеренных областях, что не соответствует уровню потери МПК «ниже ожидаемого диапазона для данного возраста». Вместе с тем медиана трабекулярного индекса кости в поясничном отделе позвоночника отчетливо соответствовала нарушению микроархитектоники кости. Показатели трабекулярного индекса кости и данные МПК представлены в **таблице 2**.

При прицельном анализе показателей TBS у 90 (49,5%) пациентов была выявлена нарушенная микроархитектоника кости (TBS⩽1,20); у 62 (34%) — частично нарушенная микроархитектоника (TBS >1,20 и <1,35), и только у 30 (16,5%) — нормальные значения TBS, тогда как процент пациентов с потерей МПК «ниже ожидаемого диапазона для данного возраста» был относительно небольшим, особенно в шейке бедра и в бедре в целом **(рис. 2)**.

Таким образом, TBS в большей степени, чем МПК, отражает негативное влияние избыточной секреции кортизола на костную ткань. Результаты анализа наиболее значимых факторов риска низкотравматичных переломов при ЭГ представлены в **табл. 3**.

У мужчин переломы встречались чаще, чем у женщин [в 22 (66,7%) из 33 случаев против 58 (40,5%) из 149 случаев; p=0,004]. Это можно объяснить более высоким уровнем свободного кортизола в суточной моче у мужчин: 3416 (2040—5600) нмоль/сут против 1536 (900—2580) нмоль/сут у женщин (p<0,001). Пациенты с синдромом эктопической продукции АКТГ имели более высокий уровень свободного кортизола в суточной моче [3095 (1872—4520) нмоль/сут] и более высокий процент низкотравматичных переломов — 77% случаев, чем пациенты с болезнью Иценко—Кушинга [соответственно 1600 (900—2376) нмоль/сут (p<0,001) и 39,7% случаев (p=0,002)]. Выявленные различия учитывались при проведении логистического регрессионного анализа.

Анализ проводили отдельно для переменных с выраженной корреляционной зависимостью с частотой переломов (МПК в различных участках скелета, Z-критерий и ИМТ). Переменные, имеющие высокие значения частной корреляции с другими независимыми факторами, во избежание мультиколлинеарности исключались. Регрессионный анализ показал, что основным предиктором переломов является уровень свободного кортизола в суточной моче (p=0,001); прирост этого показателя на каждые 100 нмоль/сут увеличивал частоту переломов на 1,041 (95% ДИ: 1,019—1,063) случая. С помощью анализа ROC-кривой был рассчитан уровень свободного кортизола в суточной моче (1472 нмоль/сут), с которого этот параметр начинал влиять на частоту переломов. С поправкой на пол и МПК отношение шансов возникновения переломов у пациен-

***Таблица 3*. Клинические и биохимические показатели больных с ЭГ с низкотравматичными переломами и без них**

Параметр	ЭГ с переломами Медиана (%)	ЭГ без переломов Медиана (%)	*p*
Число пациентов	80	102	
Пол: м (%): ж (%)	22 (66,7%): 58 (40,5%)	11 (33,3%): 91 (59,5%)	0,004
Возраст, годы	35 (29—51)	34 (26—45)	0,177
ИМТ, кг/м^2	28 (25—31)	30 (27--33)	0,026
L_I—L_{IV} TBS	1,198 (1,106—1,301)	1,220 (1,124—1,325)	0,399
L_I—L_{IV} МПК, г/см^2	0,967 (0,864—1,115)	1,038 (0,948—1,099)	0,016
L_I—L_{IV} Z-критерий	–1,64 (–2,59— –0,34)	–1,42 (–2,12— –0,52)	0,236
Neck МПК, г/см^2	0,866 (0,769—0,964)	0,922 (0,829—0,982)	0,027
Neck Z-критерий	–1,1 (–1,8— –0,5)	–0,9 (–1,5— –0,43)	0,111
Total Hip МПК, г/см^2	0,978 (0,905—1,015)	0,929 (0,834—1,001)	0,013
Total Hip Z-критерий	–0,4 (–0,9— –0,1)	–0,9 (–1,7— –0,2)	0,013
Свободный кортизол в суточной моче, нмоль/сут	1416 (844—2372)	2367 (1474—4224)	<0,001

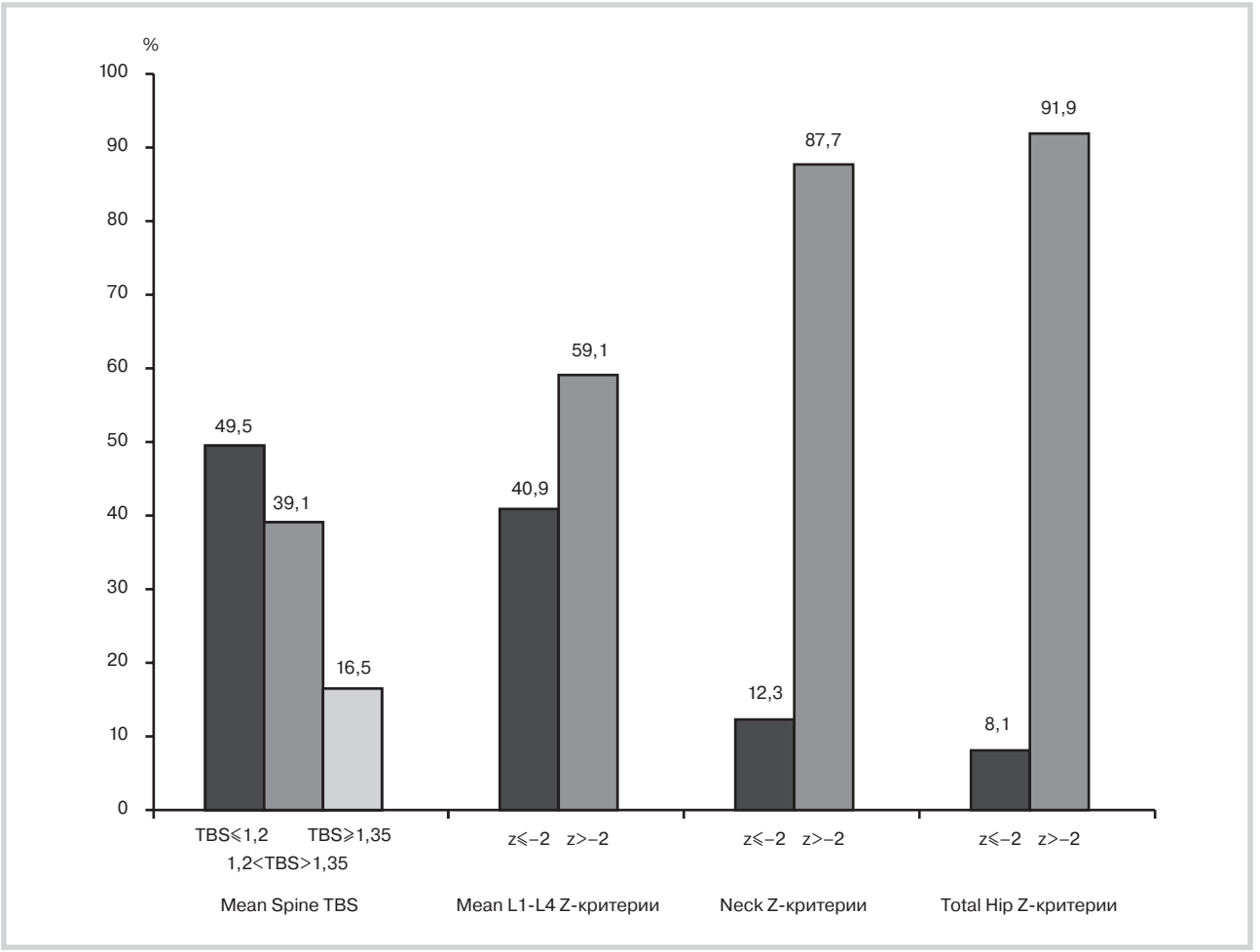

***Рис. 2*. Значения трабекулярного индекса кости (TBS) и минеральной плотности кости (МПК), выраженные в стандартных отклонениях от возрастной нормы (Z-критерий) у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом.**

Количество пациентов с определенными показателями TBS и МПК представлено в процентах (%) от общего количества включенных в исследование (*n*=182).

В целом 152 (88,5%) пациентов имели нарушенную (TBS⩽1.2) и частично нарушенную микроархитектонику (TBS > 1,2 и <1,35) в поясничном отделе позвоночника. Снижение МПК ниже ожидаемого для данного возраста (Z-score ⩽–2) было выявлено только у 74 (40,9%) пациентов в поясничных позвонках, 12,3% в шейке бедра и 8,1% в бедре в целом.

тов с уровнем свободного кортизола в суточной моче >1472 нмоль/сут составило 3,002 (95% ДИ 1,522—5,921; p=0,002), т.е. шансы были значимо выше, чем у пациентов с более низким содержанием свободного кортизола в суточной моче.

Уровень ОК у пациентов с переломами был значимо ниже, чем у пациентов без переломов [6,2 (3,3—8,0) нг/мл против 8,3 (4,8—12,1 нг/мл; p=0,005], тогда как уровни СТх практически не зависели от наличия переломов [0,42 (0,23—0,53) нг/мл и 0,36 (0,24—0,54) нг/мл соответственно (p=0,45)]. Выявлена выраженная корреляционная зависимость между уровнем свободного кортизола в суточной моче и содержанием ОК [ρо=–0,5 (p <0,001)] и менее выраженная — между уровнем свободного кортизола в суточной моче и СТх [ρо=–0,325 (p<0,05)]. Тем не менее логистический регрессионный анализ подтвердил, что уровень свободного кортизола в суточной моче является основным фактором риска возникновения переломов (p<0,001), тогда как ОК в данном случае не имеет существенного значения (p=0,943).

Обсуждение

Как показано в настоящем исследовании, выраженное снижение TBS у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом отражает нарушение микроархитектоники кости в большей степени, чем снижение МПК, которое у большинства пациентов не достигало 2 SD по Z-критерию. Исследование TBS у пациентов с активной стадией ЭГ (в большинстве случаев с болезнью Иценко—Кушинка) проведено впервые. Ранее TBS исследовали у 102 пациентов с инсиденталомами надпочечников, у 34 из которых был выявлен субклинический гиперкортицизм. У последних TBS оказался значимо хуже, чем у пациентов с гормонально неактивными новообразованиями надпочечника [19]. TBS исследовали также у 136 женщин в возрасте 45—80 лет, принимавших глюкокортикоиды (⩾5 мг/день в перерасчете на преднизолон) в течение ⩾1 года [20]. У таких женщин TBS был на 4% хуже, чем в контроле (p<0,0001), тогда как показатель МПК в обеих группах был практически одинаковым (p=0,49). При проспективном наблюдении значение TBS оказалось независимым фактором риска переломов [1,62 (95% ДИ 1,02—2,59)]. В 2012 г. S. Breban. и соавт. провели исследование, в котором участвовали 185 женщин с ревматоидным артритом в возрасте 56 лет; 112 (60,5%) из них получали стероидную терапию в дозе 6,4±3,4 мг ежедневно в пересчете на преднизолон. У 33 (17,8%) пациенток имелся хотя бы один перелом позвонка, у 16 (48,5%) — переломы в грудном отделе позвоночника, у 11 (33,3%) — переломы в поясничном отделе позвоночника и у 6 (18,2%) — переломы в обоих отделах. TBS в поясничном отделе позвоночника у пациенток с переломами был значительно ниже, чем у пациенток без переломов. Была выявлена корреляция TBS (измеряемого в поясничном отделе позвоночника) с МПК поясничного отдела, шейки бедренной кости и бедра в целом [22]. Показатель TBS лучше, чем МПК, отражал степень нарушений скелета у пациентов с сахарным диабетом [22] и был снижен у больных с первичным гиперпаратиреозом [23]. TBS обычно оценивают для каждого позвонка в отдельности, а затем и для общего числа позвонков. Исключение составляют позвонки, тела которых деформированы. Однако R. Dufour и соавт. [24] провели исследование с участием 6735 женщин (ИМТ >40 кг/см^2) в возрасте 45—85 лет, страдающих остеоартрозом позвоночника, и показали, что наличие патологических изменений позвонков значимо не влияет на показатели TBS.

Необходимо отметить, что поскольку TBS оценивают по данным денситометрии, любое «дополнительное изображение» может повлиять на значение этого показателя. Нельзя также использовать различные денситометры. Искажать результат может и развитая подкожно-жировая клетчатка передней брюшной стенки, поэтому оценку TBS лучше проводить при ИМТ 15—35 кг/м^2 [26]. В нашем исследовании суммарный результат не зависел от включения в анализ пациентов с ИМТ >35 кг/м^2, хотя развитый подкожно-жировой слой передней брюшной стенки, характерный для пациентов с ЭГ, мог играть роль «артефакта». У пациентов без вторичного остеопороза TBS снижается с возрастом [26]. Эта тенденция не наблюдается при вторичном остеопорозе.

Наше исследование показало, что наиболее значимым предиктором низкотравматичных переломов является уровень кортизола в суточной моче. Все другие показатели, в том числе и TBS, зависели от этого параметра. При его увеличении на каждые 100 нмоль/сут риск переломов возрастал на 4,1%. Интересно, что при анализе основных предикторов низкотравматичных переломов у пациентов, получающих супрафизиологические дозы глюкокортикоидов, именно доза препарата была основным предиктором переломов, независимо от пола, возраста и МПК [27, 28].

Как и в других исследованиях [29—31], нами был обнаружен сниженный уровень маркера костеобразования (ОК) у пациентов с ЭГ. При наличии переломов содержание ОК было ниже, чем в их отсутствие. Однако уровень ОК зависел от содержания кортизола в суточной моче и, как показал многофакторный анализ, снижение этого уровня было вторичным по отношению к тяжести гиперкортицизма.

Преимуществом нашего исследования можно считать относительно большую для этого редкого заболевания когорту пациентов, что позволило про-

вести многофакторный анализ и выделить наиболее значимый фактор риска низкотравматичных переломов. Кроме того, всем пациентам проводилась боковая рентгенография позвоночника, что дало возможность зарегистрировать все низкотравматичные переломы. У всех пациентов определяли также МПК. С другой стороны, ограничением исследования является ретроспективный анализ TBS по уже существующим сканам денситометрии. Множественные компрессионные деформации тел позвонков могли нивелировать различия TBS между пациентами с низкотравматичными переломами и без них.

Из-за тяжести состояния пациентов с активным ЭГ все они должны получать лечение, что делает невозможным и неэтичным проспективное наблюдение. Кроме того, не всегда возможно точно установить истинную продолжительность гиперкортицизма, так как многие симптомы неспецифичны.

Заключение

Для пациентов с эндогенным гиперкортицизмом характерна высокая частота низкотравматичных переломов (44%), преимущественно переломов тел позвонков. При развитии низкотравматичного перелома вероятность нового перелома значительно возрастает и большинство пациентов имеют множественные компрессионные деформации тел позвонков. На момент диагноза у пациентов определяется значительное снижение TBS и уровня маркеров костеобразования, но только небольшое снижение МПК. Наиболее значимым предиктором низкотравматичного перелома является тяжесть гиперкортицизма, оцениваемая по уровню кортизола в суточной моче; вес этого фактора превосходит значимость всех других потенциальных факторов риска, таких как возраст, пол, ИМТ, МПК, TBS и снижение уровня маркеров костеобразования.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов при написании данной статьи.

Работа проведена при поддержке Гранта Президента РФ для молодых ученых МД-3332.2015.7.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pothuaud, Laurent; Carceller, Pascal; Hans, Didier (2008). «Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: Applications in the study of human trabecular bone microarchitecture». Bone 42(4):775–87. doi:10.1016/j.bone.2007.11.018.
2. Hans D, Barthe N, Boutroy S, Pothuaud L, Winzenrieth R, Krieg MA. 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; 42: 775-787 doi:10.1016/j.jocd.2011.05.005.
3. Silva BC, Bilezikian JP.: Trabecular bone score: perspective of an imaging technology coming of age. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014;58(5):493-503 doi:10.1590/0004-2730000003456
4. Cormier C, Lamy O, Poriau S. TBS in routine clinial practice: proposals of use. For the Medimaps Group, 2012:
5. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Дедов И.И.: Современный взгляд на скрининг и диагностику эндогенного гиперкортицизма. Ж. Проблемы эндокринологии, 2012, том 58, стр. 35-41 [Belaya ZH.E., Rozhinskaya L.YA., Mel'nichenko G.A., Dedov I.I.: Sovremennyj vzglyad na skrining i diagnostiku ehndogennogo giperkorticizma. ZH. Problemy ehndokrinologii, 2012, tom 58, str. 35-41]
6. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В., Дзеранова Л.К., Марова Е.И., Арапова С.Д., Молитвословова Н.Н., Зенкова Т.С., МельниченкоГ.А., Дедов И.И.» Метаболические осложнения эндогенного гиперкортицизма. Выбор пациентов для скрининга.» // Ж. Ожирение и Метаболизм, 2013, № 1, стр 29-34 [Belaya ZH.E., Rozhinskaya L.YA., Dragunova N.V., Dzeranova L.K., Marova E.I., Arapova S.D., Molitvoslovova N.N., Zenkova T.S., Mel'nichenkoG.A., Dedov I.I." Metabolicheskie oslozhneniya ehndogennogo giperkorticizma. Vybor pacientov dlya skrininga.» // ZH. Ozhirenie i Metabolizm, 2013, № 1, str 29-34]
7. Драгунова Н.В., Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ.: Состояние костно-мышечной системы при эндогенном гиперкортицизме. Ж. Остеопороз и Остеопатии, 2012 №3, стр. 18-24 [Dragunova N.V., Belaya ZHE, Rozhinskaya LYA.: Sostoyanie kostno-myshechnoj sistemy pri ehndogennom giperkorticizme. ZH. Osteoporoz i Osteopatii, 2012 №3, str. 18-24]
8. Tauchmaonova L, Pivonello R, Di Somma C, Rossi R, De Martino MC, Camera L, Klain M, Salvatore M, Lombardi G, Colao A.: Bone Demineralization and vertebral fractures in endogenous cortisol excess: role of disease etiology and gonadal status. J. Clin Endocrinol. Metab. 2006, Vol. 91, pp. 1779-1784 doi: 10.1210/jc.2005-0582
9. Futo L, Toke J, Patocs A, Szappanos A, Varga I, Glaz E, Tulassay Z, Racz K, Toth M. Skeletal differences in bone mineral area and content before and after cure of endogenous Cushing's syndrome. J. Osteoporosis International, 2008, Vol. 19, pp. 941-949 doi: 10.1007/00198-007-0514
10. Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Solodovnikov AG, Dragunova NV, Melnichenko GA.: Glucocorticoid-induced osteoporosis: fractures and bone remodeling in patients with endogenous Cushing's syndrome. Series: Endocrinology Research and Clinical Developments. Online Book, Published by Nova Science Publishers, Inc New-York, 2013, 55 pp; ISBN: 978-1-62948-341-2
11. Valassi E, Santos A, Yaneva M, Tóth M, Strasburger CJ, Chanson P, Wass JA, Chabre O, Pfeifer M, Feelders RA, Tsagarakis S, Trainer PJ, Franz H, Zopf K, Zacharieva S, Lamberts SW, Tabarin A, Webb SM; ERCUSYN Study Group. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. European J. Endocrinology. 2011, Vol. 165, pp. 383-392 doi: 10.1530/EJE-11-0272

12. Белая Ж.Е., Драгунова Н.В , Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А, Дзеранова Л.К., Дедов И.И. Низкотравматичные переломы у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. Предикторы и факторы риска, влияние на качество жизни. Остеопороз и остеопатии, 2013, №1, стр.7-13 [Belaya ZH.E., Dragunova N.V , Rozhinskaya L.YA., Mel'nichenko G.A, Dzeranova L.K., Dedov I.I. Nizkotravmatichnye perelomy u pacientov s ehndogennym giperkorticizmom. Prediktory i faktory riska, vliyanie na kachestvo zhizni. Osteoporoz i osteopatii, 2013, №1, str.7-13]

13. Ragnarsson O, Bergthorsdottir R, Almqvist EG, Ekerstad E, Widell H, Wängberg B,Johannsson G. Body composition and bone mineral density in women with Cushing's syndrome in remission and the association with common genetic variants influencing glucocorticoid sensitivity. Eur J Endocrinol. 2015 Jan;172(1):1-10. doi: 10.1530/EJE-14-0747

14. Белая Ж.Е., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В., Дзеранова Л.К., Огнева Н.А., Бутрова С.А., Трошина Е.А, Колесникова Г.С., Дедов И.И.: Автоматизированный электрохемилюминисцентный метод определения кортизола в слюне для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением.// Ж. Ожирение и метаболизм, 2011, том 27, № 2, стр. 56-63 [Belaya ZH.E., Il'in A.V., Mel'nichenko G.A., Rozhinskaya L.YA., Dragunova N.V., Dzeranova L.K., Ogneva N.A., Butrova S.A., Troshina E.A, Kolesnikova G.S., Dedov I.I.: Avtomatizirovannyj ehlektrohemilyuminiscentnyj metod opredeleniya kortizola v slyune dlya diagnostiki ehndogennogo giperkorticizma sredi pacientov s ozhireniem.// ZH. Ozhirenie i metabolizm, 2011, tom 27, № 2, str. 56-63]

15. Genant HK, Wu CY, van Kujik C, Nevitt MC (1993) Vertebral fracture assessment using a semiquantative technique. J. Bone Miner Res 8: 1137-1148 doi: 10.1002/jmbr.5650080915

16. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *J Clin Densitom*. Oct-Dec 2013;16(4):455-66 doi: 10.1016/j.jocd.2013.08.004

17. Gosfield E 3rd, Bonner FJ Jr. Evaluating bone mineral density in osteoporosis. *Am J Phys Med Rehabil*. May-Jun 2000;79(3):283-91

18. Glas AS, Lijmer JG, Prins MH, Bonsel GJ, Bossuyt PMM. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance. Journal of Clinical Epidemiology, 2003, Vol. 56, pp. 1129-1135 doi: 10.1016/S0895-4356(03)00177-X

19. Eller-Vainicher C, Morelli V, Ulivieri FM, Palmieri S, Zhukouskaya VV, Cairoli E, 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):2223-30 doi: 10.1002/jmbr.1648

20. Colson F, Picard A, Rabier B, Piperno M, Vignon E. Trabecular bone microarchitecture alteration in glucocorticoids treated women in clinical routine?: A TBS Evaluation. J Bone Miner Res. 2009;24(Suppl 1.):Abstract

21. Breban S, Briot K, Kolta S, Paternotte S, Ghazi M, Fechtenbaum J, et al. Identification of rheumatoid arthritis patients with vertebral fractures using bone mineral density and trabecular bone score. J Clin Densitom. 2012;15(3):260-6 doi: 10.1016/j.jocd.2012.01.007

22. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, Hans D. TBS (Trabecular Bone Score) and Diabetes-Related Fracture Risk. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(2):602-9 doi: 10.1210/jc.2012-3118

23. Silva BC, Boutroy S, Zhang C, McMahon DJ, Zhou B, Wang J, Udesky J, Cremers S, Sarquis M, Guo XE, Hans D, Bilezikian JP Trabecular Bone Score (TBS) — A Novel Method to Evaluate Bone Microarchitectural Texture in Patients With Primary Hyperparathyroidism J Clin Endocrinol Metab. 2013 May; 98(5): 1963–1970 doi: 10.1210/jc.2012-4255

24. Dufour R, Winzenrieth R, Heraud A, Hans D, Mehsen N. Generation and validation of a normative, age-specific reference curve for lumbar spine trabecular bone score (TBS) in French women. Osteoporos Int. 2013;24(11):2837-46 doi: 10.1007/s00198-013-2384-8

25. Leslie WD, Krieg MA, Hans D; Manitoba Bone Density Program. Clinical Factors Associated With Trabecular Bone Score. J Clin Densitom. 2013;16(3):374-379 doi: 10.1016/j.jocd.2013.01.006

26. Hage R E, Khairallah W, Bachour F, Issa M, Eid R, Fayad 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. 2013 Apr 9 doi: 10.1016/j.jocd.2013.03.012

27. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton J, Tenenhouse A, Reeve J, Silman AJ, Pols HAP, Eisman JA, McCloskey EV, Mellsrom D.: A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. J Bone and Mineral Research, 2004, Vol. 19, pp. 893-899 doi: 10.1359/JMBR.040134

28. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Fracture and oral corticosteroids: Relationship to daily and cumulative dose. Rheumatology (Oxford). 2000, Vol. 39, pp. 1383-1389 doi: 10.1093/rheumatology/39.12.1383

29. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Ильин А.В., Драгунова Н.В., Колесникова Г.С., Бутрова С.А., Трошина Е.А.: Возможности маркёра костного обмена – остеокальцина – для диагностики эндогенного гиперкортицизма и вторичного остеопороза.// Ж. Остеопороз и Остеопатии, 2011, № 2, стр. 7-10 [Belaya ZH.E., Rozhinskaya L.YA., Mel'nichenko G.A., Il'in A.V., Dragunova N.V., Kolesnikova G.S., Butrova S.A., Troshina E.A.: Vozmozhnosti markyora kostnogo obmena – osteokal'cina – dlya diagnostiki ehndogennogo giperkorticizma i vtorichnogo osteoporoza.// ZH. Osteoporoz i Osteopatii, 2011, № 2, str. 7-10]

30. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В., Солодовников А.Г., Ильин А.В., Дзеранова Л.К., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. «Сывороточные концентрации белков регуляторов остеобластогенеза и остеокластогенеза у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом.» Ж. Остеопороз и Остеопатии, 2012, №2, стр. 3-8 [Belaya ZH.E., Rozhinskaya L.YA., Dragunova N.V., Solodovnikov A.G., Il'in A.V., Dzeranova L.K., Mel'nichenko G.A., Dedov I.I. "Syvorotochnye koncentracii belkov regulyatorov osteoblastogeneza i osteoklastogeneza u pacientov s ehndogennym giperkorticizmom." ZH. Osteoporoz iOsteopatii, 2012, №2, str. 3-8]

31. Kaltsas G, Makras P.: Skeletal diseases in Cushing's syndrome: osteoporosis versus arthropathy. Neuroendocrinology, 2010, Vol. 92, (suppl 1), pp. 60-6412-14 doi: 10.1159/000314298