

СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ И РИСК РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН В СТАДИИ ПОЛНОЙ РЕМИССИИ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО—КУШИНГА НА ФОНЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗЫ

Л.А. МАРЧЕНКОВА¹, А.В. ДРЕВАЛЬ¹, Е.Ю. ПОЛЯКОВА¹, Р.С. ТИШЕНИНА¹, Н.М. МЫЛОВ², И.П. ЕРМАКОВА³, И.А. ПРОНЧЕНКО³, В.П. БУЗУЛИНА³, М.П. РУБИН⁴

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, г. Москва;

² Центральная клиническая больница РАН, г. Москва;

³ НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ, г. Москва;

⁴ ГКБ № 23 им. Медсантруд, г. Москва

Изучены особенности костного обмена, закономерности изменения минеральной плотности кости (МПК), а также факторы риска остеопороза у женщин в стадии ремиссии болезни Иценко—Кушинга (БИК) на фоне физиологической менопаузы.

В исследуемую группу вошли 43 женщины в возрасте 38—67 лет, находящиеся в стадии полной клинико-лабораторной ремиссии БИК не менее 2 лет (в среднем 9,7±6,3 года) на фоне физиологической постменопаузы (ПМ) длительностью не менее 1 года. Соответствующую контрольную группу составили 98 здоровых женщин аналогичных возраста и длительности ПМ.

По результатам денситометрического обследования, в группе женщин в ПМ с ремиссией БИК были выявлены достоверно более высокие показатели МПК по сравнению с контролем в позвоночнике (1,233±0,17 и 1,146±0,20 г/см², p<0,05, соответственно), трохантере (0,873±0,15 и 0,809±0,15 г/см², p<0,05) и проксимальном отделе бедра (ПОБ, 1,067±0,16 и 0,949±0,21 г/см², p<0,01). У больных БИК нормальные значения МПК чаще выявлялись в позвоночнике (93%), трохантере (93%), ПОБ (93%) и предплечье (81%) по сравнению с контролем (62%, 76%, 77% и 59% соответственно, p<0,05) и реже наблюдалась остеопения в позвоночнике (14%), трохантере (7%) и предплечье (14%) (в контроле 32%, 23% и 33% соответственно, p<0,05). Аналогичные тенденции к повышению МПК наблюдались и в группе БИК с длительностью ПМ от 2 до 10 лет. Восстановление МПК у женщин, страдающих БИК, наблюдается в среднем в первые 5 лет ремиссии, а при длительности ремиссии более 12 лет МПК вновь существенно снижается. У пациенток в общей группе БИК и с длительностью ПМ менее 5 лет были более низкие уровни β-Cross Laps (p<0,001) и остеокальцина (p<0,01) по сравнению с контролем. При длительности ПМ более 5 лет значения всех биохимических показателей были практически одинаковы.

Основными факторами риска остеопороза у женщин в ПМ с полной ремиссией БИК являются возраст, длительность ПМ, низкая масса тела и продолжительность ремиссии заболевания.



Болезнь Иценко—Кушинга (БИК) — тяжелое нейроэндокринное заболевание, при котором возникает гиперсекреция аденокортикотропного гормона (АКТГ) и, как следствие, развивается выраженная эндогенная гиперкортизолемиа. Стероидный остеопороз, развивающийся вследствие патологического воздействия на кость избытка эндогенных глюкокортикоидов (ГК), выявляется у 95%, а переломы позвоночника — у 40% больных БИК [3, 7]. Остеопороз приводит к существенному ограничению функциональной подвижности больных, а в некоторых случаях — к инвалидизации и поэтому считается одним из самых значимых осложнений этого заболевания [6, 14].

При достижении лабораторной ремиссии после проведения радикального лечения БИК симптомы гиперкортицизма подвергаются регрессии и, в частности, постепенно повышается минеральная плотность кости [7, 16, 17, 19]. Однако с наступлением менопаузы у женщин в периоде ремиссии БИК дефицит эстрогенов может оказывать отрицательное влияние на метаболизм костной ткани и замедлять восстановление костной массы. В связи с этим у пациенток в фазе ремиссии БИК на фоне физиологической постменопаузы (ПМ) скорость костного обмена и уровень костной массы могут существенно отличаться от средних менопаузальных показателей. Следует отметить, что до сих пор нет четкого представления об особенностях процессов костного метаболизма и закономерностях изменения минеральной плотности кости (МПК) у женщин с ремиссией БИК при достижении периода ПМ. Изучению этого вопроса и посвящена данная работа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 43 женщины в возрасте 38—67 лет, находящиеся в стадии полной клинико-лабораторной ре-

миссии БИК на фоне физиологической ПМ длительностью не менее 1 года (табл. 3). Среди наблюдавшихся пациенток двум (4,7%) была проведена трансфеноидальная аденоэктомия, протонотерапия как самостоятельный метод использовалась у 5 больных (11,6%), комбинированное лечение (протонное или гамма-облучение гипоталамо-гипофизарной области в сочетании с односторонней адrenaлэктомией) получили 36 больных (24 (55,8%) и 12 больных (27,9%) соответственно). Период ремиссии БИК устанавливали на основании регресса симптомов гиперкортицизма и нормализации гормональных показателей: аденокортикотропного гормона (норма 2,2—13,4 пмоль/л) и кортизола в плазме крови (190—650 нмоль/л), а также свободного кортизола мочи (норма 80—250 нмоль/л/сут.).

Соответствующую контрольную группу составили 98 женщин в ПМ аналогичного возраста, никогда не страдавших БИК или другими заболеваниями, приводящими к патологии костного обмена, а также никогда не получавших препараты, влияющие на МПК и костный метаболизм.

Клиническое обследование включало в себя сбор жалоб, подробный анализ анамнеза остеопороза, жизни и гинекологического статуса, оценку факторов риска и клинических симптомов остеопороза, общий клинический осмотр; для оценки степени ожирения определяли индекс массы тела (ИМТ) — отношение массы тела в килограммах к росту в метрах (в квадрате) [10]. У женщин с БИК дополнительно оценивали возраст начала заболевания, длительность активной фазы, степень тяжести и характер течения БИК, наличие осложнений и рецидивов заболевания, характер и метод проведенного лечения, скорость регрессии клинических симптомов и длительность ремиссии.

МПК поясничных позвонков (L₂—L₄) и проксимального отдела бедра (ПОБ) с детальной оценкой костной плотно-

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп

Показатели	БИК	Контроль
Возраст, годы	49,3±7,1	51,3±5,6
Длительность периода ПМ, годы	4,9±6,7	3,2±5,3
Возраст начала ПМ, годы	44,4±7,1**	47,1±5,0
Общая длительность дисменореи/аме­но­реи в репродуктивном возрасте, годы	6,8±8,3***	0,5±0,7
Длительность периода аме­но­реи в репродуктивном возрасте, годы	2,2±5,2***	-
ИМТ, кг/м ²	32,3±6,0*	26,8±4,4
Болевой синдром, баллы	1,4±0,9	1,2±0,7
Возраст начала БИК, годы	35,6±7,5	-
Длительность активной фазы БИК, годы	4,9±4,0	-
Длительность периода после проведения радикального лечения БИК, годы	11,1±6,8	-
Длительность периода ремиссии БИК, годы	9,7±6,3	-
АКТГ, пмоль/л	8,1±2,7	-
Кортизол плазмы крови, нмоль/л	374,3±123,2	-
Свободный кортизол мочи, нмоль/л/сутки	189,4±31,3	-

* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ по сравнению с контролем.

сти в его отдельных зонах (шейка бедра, треугольник Варда и трохантер) определяли на денситометре Lunar Prodigy (США). МПК дистального отдела предплечья оценивали на денситометре DX-200 фирмы «Osteometer» (Дания). Результаты измерений выражали в абсолютных значениях МПК (г/см²) и в виде Т-критерия, согласно общепринятым критериям диагностики остеопороза ВОЗ [21]. Рентгенологическую оценку степени выраженности остеопороза позвоночника проводили у всех обследуемых женщин визуально по рентгенограммам грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции. Для оценки степени тяжести остеопенического синдрома использовали рентгенологическую классификацию по Kгусе [9].

Исследование биохимических параметров кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма было проведено выборочно у 22 больных БИК и у 10 женщин в ПМ из соответствующей группы контроля. Состояние кальций-фосфорного обмена оценивали по уровню в плазме крови общего (норма 2,01—2,57 ммоль/л) и ультрафильтруемого кальция (1,10—1,45 ммоль/л), общего (0,69—0,85 ммоль/л) и ультрафильтруемого магния (0,45—0,62 ммоль/л), неорганического фосфора (0,75—1,45 ммоль/л) и иммунореактивного паратиреоидного гормона (ПТГ) (15—65 пг/мл). В моче исследовали суточную экскрецию кальция, по которой оценивали интенсивность всасывания кальция в кишечнике

(1,25—3,75 ммоль/сут.) [18], концентрацию кальция по отношению к креатинину в утренней порции мочи (кальций/креатинин, 0,018—0,426), а также максимальную реабсорбцию фосфора в почках, которую определяли по ее величине из 1 литра клубочкового фильтрата (МРФП/ВКФ, 0,74—1,74). Активность процесса костного формирования оценивали по уровню остеокальцина (1—35 нг/мл) и щелочной фосфатазы (ЩФ, 35—140 ед/л) в плазме крови, скорость костной резорбции — по концентрации β-изомера С-терминального тепептида коллагена типа I (β-Cross Laps, 0—0,32 нг/мл) и тартрат-резистентной кислой фосфатазы в плазме (ТРКФ, 0—6,5 ед/л).

Уровень общего кальция и магния в плазме крови определяли на атомно-абсорбционном спектрофотометре «СL-151» (США), концентрацию ультрафильтруемого кальция и магния оценивали по методике ультрафильтрации и насыщения углекислого газа с помощью мембранных фильтров фирмы «Amicon» (Голландия). На биохимическом анализаторе «RA-2000» фирмы «Technicon» (США) определяли концентрацию неорганического фосфора в плазме, а также концентрацию кальция, фосфата и креатинина в моче. Уровень ПТГ, остеокальцина и β-Cross Laps исследовали на электрохемилюминесцентном анализаторе «Elicsys 1010» (Германия) наборами фирмы «F. Hoffman-La Roche» (Швейцария), активность ЩФ и ТРКФ — на анализаторе «RA-2000».

Все средние значения в группах приведены в виде $M \pm \sigma$. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью компьютерной программы Microsoft Statistica 6.0 с применением методов вариационной статистики, корреляционного анализа по методу Пирсона и непараметрического критерия χ^2 .

Таблица 2
Средние значения МПК у женщин в ПМ, перенесших БИК, и в контроле

Показатели МПК		БИК	Контроль
L ₂ —L ₄	г/см ²	1,233±0,173*	1,146±0,203
	Т-критерий (%)	99,0±12,1*	94,1±14,1
	Т-критерий (СО)	-0,12±0,91*	-0,58±1,02
Шейка бедра	г/см ²	0,989±0,164	0,946±0,152
	Т-критерий (%)	99,0±14,1	96,6±14,5
	Т-критерий (СО)	-0,07±1,21	-0,27±1,22
Область Варда	г/см ²	0,854±0,192	0,813±0,184
	Т-критерий (%)	93,0±19,7	89,6±18,8
	Т-критерий (СО)	-0,44±1,42	-0,72±1,33
Трохантер	г/см ²	0,873±0,152*	0,809±0,152
	Т-критерий (%)	105,7±15,9	101,4±17,2
	Т-критерий (СО)	0,44±1,21	0,13±1,32
ПОБ	г/см ²	1,067±0,163**	0,949±0,210
	Т-критерий (%)	101,6±21,4	108,6±11,8
	Т-критерий (СО)	0,36±1,23	0,75±1,08
Дистальный отдел предплечья	г/см ²	0,497±0,082	0,466±0,091
	Т-критерий (%)	99,8±16,7	93,6±17,8
	Т-критерий (СО)	-0,02±1,41	-0,55±1,52

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

Таблица 3
Частота встречаемости переломов различной локализации в исследуемых группах (%)

Виды переломов	БИК	Контроль
Все виды компрессионных деформаций тел позвонков	58	41
Единичные деформации тел позвонков	21	23
Множественные деформации тел позвонков	37*	18
Деформации тел позвонков в грудном отделе позвоночника	51	35
Деформации тел позвонков в поясничном отделе позвоночника	7	6
Перелом костей дистального отдела предплечья	14	11
Переломы других костей скелета	21	10

* — $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Таблица 4
Характеристика женщин с БИК в зависимости от уровня МПК позвоночника

Показатели	Норма, n=35	Остеопения и остеопороз, n=8
Возраст, годы	48,7±6,4	51,8±9,3
Длительность периода постменопаузы, годы	3,9±5,9	10,1±8,2*
Длительность периода дис-, аменореи в репродуктивном возрасте, годы	8,1±8,9	8,3±12,3
Длительность дисменореи, годы	6,9±8,7	4,2±5,3
Длительность аменореи, годы	1,5±4,3	4,3±5,6
Возраст начала ПМ, годы	45,3±5,1	41,8±5,5
ИМТ, кг/м ²	32,3±5,8	32,1±7,4
Возраст начала заболевания, годы	35,6±6,8	37,1±13,2
Длительность активной фазы БИК, годы	5,0±4,3	3,3±2,1
Длительность после радикального лечения БИК, годы	10,5±5,9	12,8±9,6
Длительность ремиссии БИК, годы	9,4±5,7	11,8±8,8

* — $p < 0,05$ по сравнению с группой с нормальной МПК.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1. Женщины с БИК находились в состоянии клинической ремиссии от 1 до 22 лет (в среднем 9,7±6,3 года). У 49% пациенток первые симптомы гиперкортицизма появились в возрасте 36—45 лет; в возрасте 19—25, 26—35 и 46—50 лет заболевание дебютировало у 14%, 28% и 9% обследованных соответственно. Среди женщин с БИК у 20% длительность менопаузального периода составила от 1 до 5 лет, у 35% — 6—10 лет и у 45% — более 10 лет. Пациентки с БИК характеризовались более ранним возрастом наступления менопаузы по сравнению с контролем (табл. 1), при этом ранняя менопауза (до 45 лет) была выявлена у 27% женщин с ремиссией БИК.

Только 16% больных БИК имели нормальную массу тела (ИМТ < 24,9 кг/м²). Избыточная масса тела была выявлена у 14% пациенток, и 70% обследованных имели различные степени ожирения (40% — I степень, 26% — II степень и 4% — III степень ожирения). В целом женщины с БИК характеризовались достоверно большей массой тела по сравнению с контролем (табл. 1).

По результатам денситометрического обследования, в группе женщин в ПМ с ремиссией БИК были выявлены достоверно более высокие показатели МПК по сравнению с контролем в позвоночнике (по абсолютным значениям (г/см²) и Т-критерию (% и СО)), трохантере и ПОБ (по абсолютным значениям) (табл. 2). Показатели МПК в шейке бедра, области Варда и дистальном отделе предплечья в обеих группах статистически не различались (табл. 2).

Анализ частоты встречаемости остеопении и остеопороза в группах показал, что у женщин в фазе ремиссии БИК остеопения обнаруживалась достоверно реже в позвоночнике (14%), трохантере (7%) и предплечье (14%) по сравнению с контролем (32, 23 и 33% соответственно) (рис. 1). Частота остеопороза в обследуемых группах была практически одинакова, однако в группе БИК нормальные показатели МПК обнаруживались достоверно чаще в позвоночнике (81%), трохантере (93%), ПОБ (93%) и предплечье (81%) по сравнению с контролем (62, 76, 77 и 59% соответственно) (рис. 1).

При изучении частоты встречаемости компрессионных деформаций позвонков выявлено, что у женщин в ПМ с ремиссией БИК достоверно чаще по сравнению с контролем обнаруживались множественные деформации тел позвонков (табл. 3). Процент единичных деформаций тел позвонков у пациенток с БИК был несколько ниже (21%) по сравнению с контролем (23%), а частота выявления всех остальных типов компрессионных переломов, в том числе и невертебральных, у женщин с БИК была выше, хотя статистических различий между группами не было (табл. 3).

В зависимости от уровня МПК женщины с БИК были разделены на группу с нормальными показателями МПК и группу, объединившую больных с остеопенией и остеопорозом (n=8) (табл. 4). Больные с низкими значениями МПК имели достоверно большую продолжительность ме-

Таблица 5
Динамика МПК у женщин с БИК в зависимости от длительности ремиссии

Показатели	Длительность ремиссии								
	до 2 лет n=3	2—3 года n=4	4—5 лет n=3	6—7 лет n=6	8—9 лет n=8	10—12 лет n=4	13—15 лет n=5	16—19 лет n=5	>19 лет n=5
L ₂ —L ₄ , г/см ²	1,063±0,16	1,074±0,15#	1,414±0,18**	1,324±0,13**	1,316±0,1**	1,254±0,22	1,256±0,08	1,108±0,13#	1,098±0,18
Т-критерий (%)	84,7±7,8	87,5±10,6	108,0±16,0**	104,3±9,6**	105,3±6,8**	104,5±18,5	101,6±4,3	88,4±10,7	90,2±10,8
Т-критерий (СО)	-1,61±0,72	-1,32±1,13	0,83±1,72**	0,43±0,91**	0,54±0,74**	0,45±1,82	0,18±0,53	-1,22±1,21	-1,04±1,12
Шейка бедра, г/см ²	0,826±0,17	0,885±0,17	1,125±0,14	1,033±0,16	1,043±0,15	0,950±0,08	0,977±0,08	0,979±0,19	0,948±0,16
Т-критерий (%)	81,0±13,1	88,8±14,4	108,7±14,5	102,0±16,1	103,6±12,9	97,5±8,3	99,6±8,5	97,4±17,3	96,2±14,5
Т-критерий (СО)	-1,62±1,13	-0,92±1,23	0,73±1,32	0,19±1,34	0,30±1,12	-0,23±0,71	-0,06±0,72	-0,22±1,42	-0,26±1,13
Область Варда, г/см ²	0,650±0,27	0,713±0,15#	1,028±0,13	0,944±0,16	0,938±0,23	0,811±0,14	0,813±0,10	0,871±0,23	0,751±0,17
Т-критерий (%)	67,7±25,7	77,3±15,3#	109,6±17,2	101,6±16,7	100,8±22,2	89,3±15,7	90,2±8,7	95,0±24,5	83,4±15,4
Т-критерий (СО)	-2,32±1,88	-1,61±1,06#	0,70±1,21	0,23±1,13	0,09±1,62	-0,75±1,12	-0,66±0,64	-0,36±1,82	-1,06±1,96
Трохантер, г/см ²	0,666±0,14#	0,736±0,15#	1,003±0,04**	0,948±0,15*	0,911±0,16	0,873±0,16	0,856±0,06#	0,903±0,14	0,775±0,08
Т-критерий (%)	78,0±12,1##	89,3±13,4#	114,3±6,1**	112,8±16*	109,8±15,8	110±21	106,2±9,1#	108,8±14,9	94,6±9,3
Т-критерий (СО)	-1,63±0,82##	-0,75±0,92#	1,34±0,51**	1,01±1,11*	0,74±1,24	0,73±1,55	0,46±0,63#	0,64±1,23	-0,38±0,66
ПОБ, г/см ²	0,876±0,25	0,904±0,18#	1,256±0,05**	1,149±0,14*	1,117±0,18*	1,061±0,16	1,029±0,08#	1,098±0,17	0,977±0,08
Т-критерий (%)	83,3±20,3#	88,3±14,6#	117,3±6,5**	111,6±12,8*	109,9±15,8*	106,3±16,5	102,4±8,9#	105,6±15,1	75,3±16,6
Т-критерий (СО)	-1,42±1,61#	-0,95±1,22#	1,53±0,64**	1,04±1,12*	0,72±1,23*	0,52±1,43	0,18±0,75#	0,48±1,32	-0,40±0,43
ДОП, г/см ²	0,452±0,01#	0,475±0,08	0,581±0,07	0,494±0,07	0,505±0,11	0,522±0,03	0,492±0,1	0,440±0,06#	0,503±0,04
Т-критерий (%)	92,5±0,6#	93±16,7	116,3±13	100,3±15,8	101,4±20,8	106±8,1	99,4±22,3	90,2±11,6#	98,4±13,6
Т-критерий (СО)	-0,66±0,01#	-0,58±1,52	1,43±1,14	0,04±1,43	0,11±1,82	0,52±0,75	-0,06±1,91	-0,84±1,04#	-0,22±1,32

* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ МПК по сравнению с МПК при ремиссии > 19 лет;

— $p > 0,5$, ## — $p < 0,01$ МПК по сравнению с МПК при ремиссии 4—5 лет.

Таблица 6

Корреляционная зависимость МПК от различных факторов у женщин в постменопаузе с ремиссией БИК

Показатели	L ₂ —L ₄	Шейка бедра	Область Варда	Трохантер	ПОБ	Дистальный отдел предплечья
Все больные, n=43						
Возраст, годы	Нд	Нд	-0,32*	Нд	-0,34*	Нд
Длительность ПМ, годы	-0,42**	-0,32*	-0,34*	Нд	-0,46***	Нд
ИМТ, кг/см ²	Нд	0,37**	0,33*	0,40**	0,42**	0,36**
Длительность ремиссии БИК до 5 лет, n=8						
Длительность периода ремиссии БИК, годы	Нд	0,71*	0,79*	0,76*	0,77*	0,71*
Длительность ремиссии БИК более 5 лет, n=35						
Возраст, годы	-0,38*	Нд	-0,41**	Нд	-0,39*	Нд
Длительность ПМ, годы	-0,59***	-0,43*	-0,47**	-0,43*	-0,58***	Нд
ИМТ, кг/см ²	Нд	0,41**	0,36*	0,38*	0,44**	Нд
Длительность периода ремиссии БИК, годы	-0,55**	Нд	Нд	Нд	-0,53**	Нд

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Нд — недостаточно

нопаузы, чем женщины с нормальной МПК ($p < 0,05$), причем средний возраст наступления менопаузы у них составил $41,8 \pm 5,5$ года, что характеризуется как ранняя менопауза, хотя различия по этому показателю между группами были не достоверны. Статистической разницы в длительности эпизодов менструальной дисфункции и аменореи, а также в суммарной продолжительности периодов дисменореи и аменореи в репродуктивном периоде в обеих группах не выявлено. Различий по возрасту, ИМТ и длительности активной фазы БИК в зависимости от уровня МПК также не обнаружено (табл. 4).

Оценка динамики МПК в зависимости от продолжительности периода ремиссии БИК была произведена по следующим группам: длительность ремиссии до 2 лет, 2—3 года, 4—5 лет, 6—7 лет, 8—9 лет, 10—12 лет, 13—15 лет, 16—19 и более 19 лет (табл. 5). По результатам обследования у больных с длительностью ремиссии до 2 лет, во всех костных отделах, за исключением дистального отдела предплечья, была выявлена остеопения. В последующем, при ремиссии 2—3 года остеопения определялась только в позвоночнике (-1,3 СО по Т-критерию) и области Варда (-1,6 СО по Т-критерию), во всех остальных отделах МПК соответствовала норме (рис. 2 и 3). У больных с длительностью ремиссии

БИК 4—5 лет значения МПК во всех исследуемых отделах скелета соответствовали норме и являлись самыми высокими по сравнению с более ранними и поздними периодами ремиссии БИК (рис. 2 и 3). Так, у женщин с длительностью ремиссии до 2-х лет показатели МПК в трохантере, ПОБ и предплечье, а у женщин с ремиссией 2—3 года — в позвоночнике, области Варда, трохантере и ПОБ были достоверно ниже по сравнению с МПК у женщин с ремиссией 4—5 лет (табл. 5). Значения МПК у больных с длительностью ремиссии 6—7, 8—9, 10—12 лет не отличались от значений МПК при ремиссии 4—5 лет (табл. 5), однако при длительности компенсации БИК 13—15 лет отмечено существенное снижение МПК в трохантере и ПОБ в целом, а при ремиссии 16—19 лет — в позвоночнике и предплечье по сравнению с МПК при ремиссии 4—5 лет (табл. 5, рис. 2 и 3). У больных с длительностью ремиссии 4—5, 6—7 лет МПК в позвоночнике, трохантере и ПОБ, а при длительности компенсации 8—9 лет — в позвоночнике и ПОБ МПК была достоверно выше, чем у женщин с ремиссией более 19 лет (табл. 5, рис. 2 и 3).

При анализе зависимости уровня МПК от различных факторов в общей группе с БИК обнаружена достоверная отрицательная корреляция между МПК области Варда и ПОБ и возрастом больных, а также между МПК позвоночника, шейки бедра, области Варда, ПОБ и длительностью ПМ

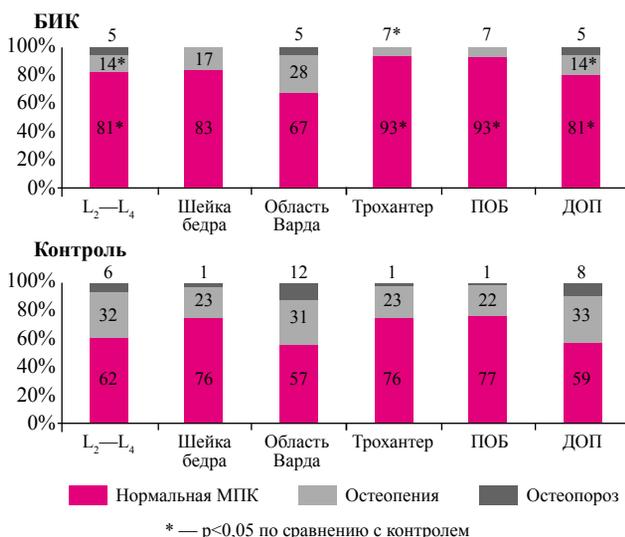


Рис. 1.

Частота встречаемости нормальной МПК, остеопении и остеопороза у женщин в ПМ с ремиссией БИК и в контроле

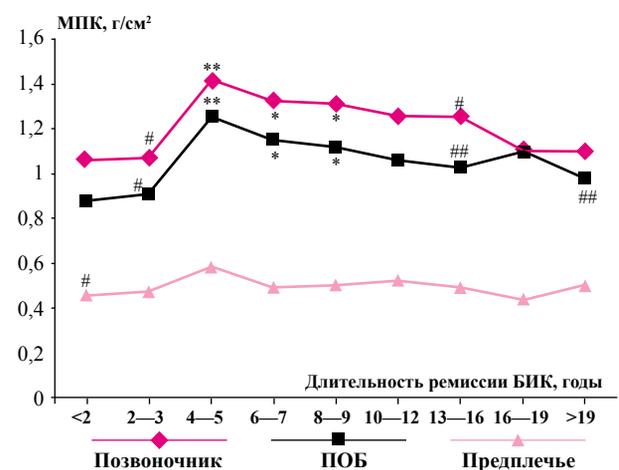


Рис. 2.

Динамика МПК у женщин в ПМ в зависимости от длительности ремиссии БИК

Таблица 7

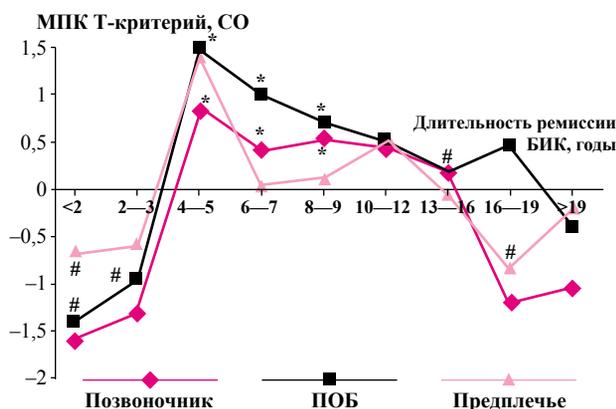
Биохимические показатели кальций-фосфорного и костного обмена у женщин в ремиссии БИК на фоне ПМ и в контроле

Показатели	ПМ<5 лет		ПМ>5 лет		Все обследуемые	
	БИК	Контроль	БИК	Контроль	БИК	Контроль
Возраст, годы	47,0±4,8	51,2±2,0	57,8±7,9 ^{##}	59,8±7,5 [#]	51,9±6,7	55,5±7,7
Возраст начала менопаузы, годы	46,2±3,9	50,0±1,9	43,3±7,2	48,2±4,3	45,4±5,5	49,1±3,3
Длительность постменопаузы, годы	1,5±1,0	1,6±0,8	14,1±4,8 ^{###}	13,0±6,8 ^{##}	6,5±7,5	7,4±7,8
Длительность ремиссии, годы	8,3±5,4		14,8±8,7 [#]	-	11,5±7,2	-
ИМТ, кг/м ²	32,7±6,6 ^{**}	24,4±3,6	34,2±3,6 ^{**}	27,8±3,1	33,1±5,6 ^{***}	26,1±3,7
L ₂ —L ₄ , г/см ²	1,252±0,153 ^{**}	1,038±0,139	1,128±0,230	0,987±0,155	1,201±0,194 ^{**}	1,013±0,142
ПОБ, г/см ²	1,083±0,191	0,962±0,141	0,973±0,187	0,935±0,148	1,039±0,193	1,949±0,137
Кальций общий, ммоль/л	2,37±0,14	2,33±0,05	2,33±0,06	2,35±0,05	2,34±0,11	2,33±0,05
Кальций ультрафильтруемый, ммоль/л	1,36±0,06	1,36±0,05	1,36±0,05	1,38±0,05	1,36±0,06	1,37±0,05
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,13±0,22	1,13±0,19	1,16±0,16	1,05±0,15	1,15±0,20	1,09±0,17
Общий магний, ммоль/л	0,77±0,06	0,76±0,05	0,80±0,07	0,79±0,05	0,78±0,07	0,78±0,05
Магний ультрафильтруемый, ммоль/л	0,55±0,05	0,55±0,04	0,58±0,05	0,58±0,04	0,56±0,05	0,57±0,04
Суточная экскреция кальция с мочой, ммоль/сут.	1,77±0,59	1,23±0,41	1,31±0,74	1,56±0,61	1,59±0,69	1,39±0,52
Кальций/креатинин	0,12±0,03	0,13±0,03	0,11±0,04	0,15±0,04	0,12±0,04	0,14±0,04
МРФП/ВКФ	1,03±0,29	1,12±0,13	1,12±0,41	0,91±0,22	1,07±0,34	1,02±0,20
Щелочная фосфатаза, ед/л	105,8±33,1	88,0±13,0	164,0±86,1 [#]	130,6±15,6 ^{###}	126,2±62,0	109,3±26,2
Тарграт-резистентная кислая фосфатаза, ед/л	4,6±3,1	3,7±0,7	4,2±0,6	4,1±1,1	4,57±2,43	3,89±0,85
Остеокальцин, нг/мл	15,8±8,0 ^{***}	38,4±12,7 [†]	23,7±7,9 [#]	39,4±31,8 [†]	18,7±8,7 ^{***}	38,9±22,9 [†]
β-Cross Laps, нг/мл	0,33±0,13 ^{**†}	0,65±0,27 [†]	0,42±0,15 [†]	0,64±0,30 [†]	0,37±0,15 ^{**†}	0,65±0,27 [†]
ПТТ, пг/мл	51,9±19,3	53,9±20,9	56,8±25,8	43,2±25,8	56,9±31,6	49,1±23,2

** — p<0,01, *** — p>0,001 по сравнению с контролем;
 # — p<0,05, ## — p<0,01, ### — p<0,001 по сравнению с ПМ<5 лет;
 † — значения выше нормы.

(табл. 6). Помимо этого, выявлена положительная корреляция между МПК всех отделов, за исключением позвоночника, и значениями ИМТ. Аналогичные результаты получены в группе женщин с длительностью ПМ до 5 лет (табл. 6).

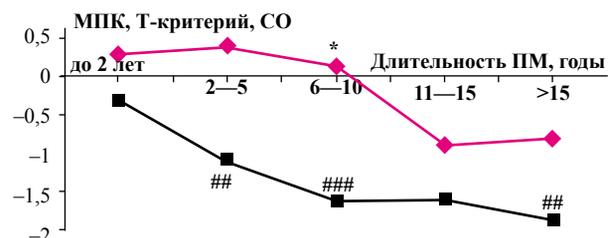
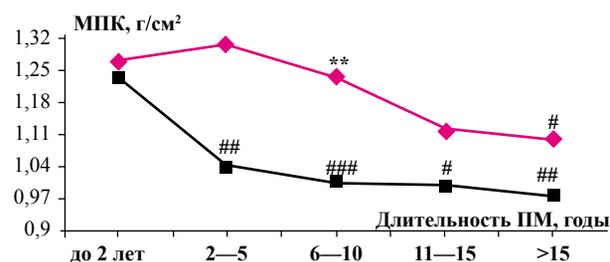
С учетом наибольшего прироста костной массы в период от 4 до 5 лет компенсации при проведении корреляционного анализа женщины с БИК были разделены на две группы: ремиссия до 5 лет и ремиссия более 5 лет (табл. 6). У больных в первой группе была обнаружена прямая зависимость между МПК и длительностью периода ремиссии в большин-



* — p<0,05 по сравнению с МПК у женщин с ремиссией > 19 лет
 # — p<0,01, по сравнению с МПК у женщин с ремиссией 4—5 лет

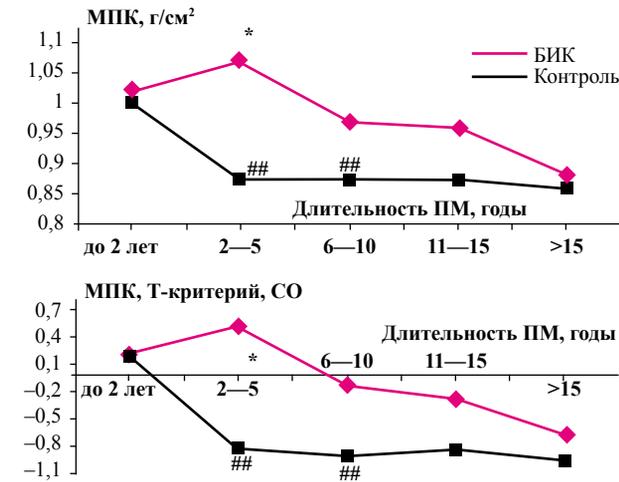
Рис. 3.
 Динамика МПК у женщин в ПМ в зависимости от длительности ремиссии БИК

стве исследуемых отделов, за исключением позвоночника, а при ремиссии более 5 лет — наоборот, обратная взаимосвязь между МПК поясничного отдела и ПОБ и длительностью компенсации БИК. Кроме того, во второй группе была выявлена отрицательная корреляционная зависимость значений МПК позвоночника, области Варда, ПОБ от возраста, МПК позвоночника и бедра — от длительности ПМ и положительная корреляция МПК всех отделов бедренной кости — от ИМТ (табл. 6).



* — p<0,05 ** — p<0,01 по сравнению с контролем
 # — p<0,05, ## — p<0,01, ### — p<0,001 по сравнению с ПМ до 2 лет

Рис. 4.
 Показатели МПК позвоночника в различные периоды ПМ у женщин с ремиссией БИК и в контроле



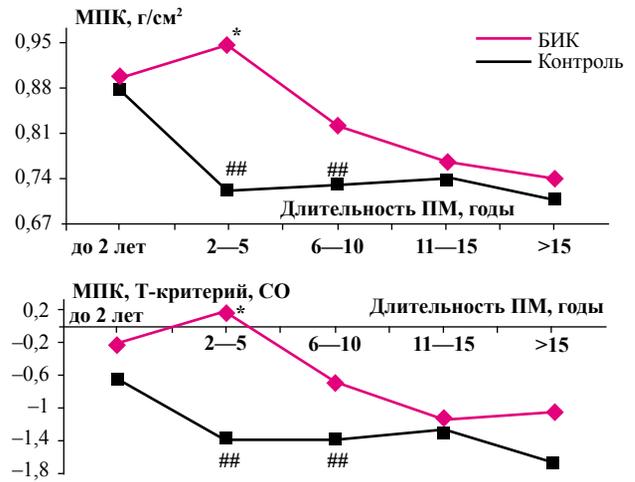
* — p<0,05, по сравнению с контролем
— p<0,05, ## — p<0,01 по сравнению с ПМ до 2 лет

Рис. 5.

Показатели МПК области Варда в различные периоды ПМ у женщин в ремиссии БИК и в контроле

Для определения зависимости уровня МПК от длительности ПМ все обследуемые женщины были разделены на следующие группы: длительность ПМ до 2 лет, 2—5 лет, 6—10 лет, 11—15 лет и более 15 лет (рис. 4—9). Показатели МПК при длительности ПМ до 2 лет статистически не различались в обеих группах. Однако у женщин с БИК в периоде ПМ 2—5 лет значения МПК в позвоночнике, шейке бедра, области Варда, трохантере и ПОБ были достоверно больше, чем в контроле (рис. 4—8). МПК у пациенток с БИК и длительностью ПМ 6—10 лет также была существенно выше по сравнению с контролем в позвоночнике, ПОБ (только по абсолютным значениям) и предплечье (рис. 4, 5, 6). У больных БИК на более поздних сроках ПМ (11—15 лет и более 15 лет) статистических различий в значениях МПК с контролем обнаружено не было (рис. 4—9).

В группе с БИК у женщин с ПМ более 15 лет обнаружено существенное снижение МПК в позвоночнике (г/см²) по сравнению с показателями МПК у больных с ПМ до 2 лет (рис. 4). При этом у женщин, не страдавших БИК, достоверная потеря МПК по сравнению с периодом ПМ до 2 лет отмечалась уже при длительности ПМ 2—5 и 6—10 лет во



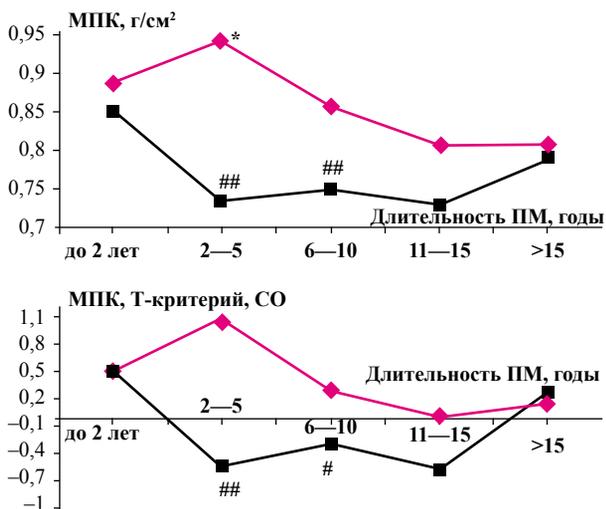
* — p<0,05, по сравнению с контролем
— p<0,05, ## — p<0,01 по сравнению с ПМ до 2 лет

Рис. 6.

Показатели МПК области Варда в различные периоды ПМ у женщин в ремиссии БИК и в контроле

всех отделах скелета; у обследуемых с длительностью ПМ 11—15 лет наблюдались достоверно меньшие значения МПК в позвоночнике, а при длительности ПМ более 15 лет — в позвоночнике, шейке бедра и области Варда (рис. 4—9).

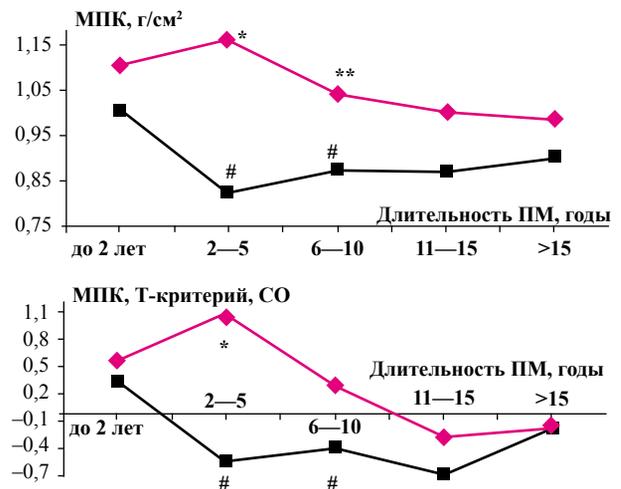
По результатам лабораторных исследований биохимические показатели кальций-фосфорного обмена во всех исследуемых группах были в пределах нормы и существенно не различались (табл. 7). В группе БИК и контроле уровень ЩФ соответствовал норме и достоверно не отличался между группами. В то же время при длительности ПМ более 5 лет как у женщин с БИК, так и в контроле было выявлено достоверное повышение активности ЩФ по сравнению с показателями при ПМ менее 5 лет, причем у больных с БИК уровень ЩФ существенно превышал нормальные значения (табл. 7). Уровень остеокальцина как в общей группе пациенток с БИК, так и у женщин с БИК на ранних сроках ПМ был значительно ниже по сравнению с контролем, где значения остеокальцина в среднем были выше нормы. В то же время у больных БИК с длительностью ПМ более 5 лет уровень остеокальцина уже не отличался от контроля и был существенно выше, чем у больных с ПМ менее 5 лет (табл. 7).



* p<0,05 по сравнению с контролем
p<0,05, ## p<0,01 по сравнению с ПМ до 2 лет

Рис. 7.

Показатели МПК трохантера у женщин в различные периоды ПМ с ремиссией БИК и в контроле



* p<0,05, ** p<0,05 по сравнению с контролем
p<0,05, по сравнению с ПМ до 2 лет

Рис. 8.

Показатели МПК ПОБ у женщин в различные периоды ПМ с ремиссией БИК и в контроле

Значения маркера скорости костной резорбции β -Cross Laps были повышены во всех исследуемых группах. У пациенток с БИК в общей группе и с длительностью ПМ менее 5 лет уровень β -Cross Laps был значительно ниже показателей в аналогичных контрольных группах, а при длительности ПМ более 5 лет у женщин с БИК и в контроле значения β -Cross Laps были практически одинаковы (табл. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Восстановление МПК после проведения радикального лечения БИК — постепенный и длительный процесс, который может растянуться на годы, и достижение нормальных показателей костной массы всегда считалось самым поздним из признаков ремиссии БИК [16, 17]. Множественные деформации тел позвонков у больных БИК в стадии ремиссии выявлялись значительно чаще, чем у женщин, не имевших в анамнезе гиперкортицизма. Известно, что при избытке ГК в основном поражаются отделы, представленные трабекулярной костной тканью, поэтому у лиц с БИК повышается в основном риск развития переломов позвоночника, а не периферических отделов скелета, например, предплечья [3, 6, 15], что согласуется с нашими результатами.

Можно было предположить, что вступление женщин с БИК в менопаузу замедлит восстановление костной массы в периоде ремиссии. Однако, как показали результаты исследования, женщины, находящиеся в ремиссии БИК на фоне физиологической менопаузы, имеют в среднем более высокие показатели МПК в позвоночнике и проксимальном отделе бедра, а также в целом меньший риск развития остеопороза по сравнению с женщинами в менопаузе аналогичного возраста. Вероятной причиной этого феномена могут быть более высокие показатели массы тела у больных в ремиссии БИК по сравнению с общей популяцией женщин в ПМ.

Одним из клинических симптомов БИК является ожирение (у 91%) [4], с выраженным перераспределением жировой клетчатки в висцеральную область. Характерное перераспределение жировой ткани при эндогенном гиперкортицизме возникает вследствие высокой чувствительности висцеральных адипоцитов к ГК и нарушения периферического метаболизма кортикостероидов на фоне гиперсекреции 11- β гидроксистероиддегидрогеназы, которая стимулирует превращение неактивного кортизона в кортизол в адипоцитах сальника и усиливает адипогенез в висцеральных депо [2]. Одним из факторов, стимулирующих активность 11- β гидроксистероиддегидрогеназы, является лептин, уровень которого у женщин с ожирением значительно повышен и

степень его повышения прямо коррелирует со значениями ИМТ [1, 12]. По данным Cizza G. с соавт., у пациентов с ожирением на фоне БИК (ИМТ $34 \pm 1,9$ кг/м²) гиперлептинемия наблюдается не только в активной фазе заболевания, но и после устранения причины гиперкортицизма (трансфеноидальная аденомэктомия), что может способствовать сохранению патологического ожирения на фоне ремиссии [11]. После наступления менопаузы происходит снижение основного обмена, при этом растет масса жировой (особенно на туловище) и уменьшается количество мышечной ткани, что приводит к существенной прибавке массы тела в ПМ [8]. В частности, в нашей группе обследованных 70% женщин в ремиссии БИК на фоне физиологической ПМ имели различные степени ожирения. Поскольку в ПМ эстрогены синтезируются преимущественно в жировой ткани [1], увеличение ее объема может потенцировать дополнительную выработку эстрогенов в организме женщины и, как следствие, снижение скорости костного метаболизма. Действительно, некоторые исследователи отмечали у полных постменопаузальных женщин положительную корреляцию уровня сывороточного лептина с уровнем маркера активности костеобразования — остеокальцина и отрицательную — с концентрацией маркера костной резорбции — β -Cross Laps, хотя в обоих случаях корреляция была статистически не значима [12].

Таким образом, избыточная масса тела, вероятно, является основным фактором, способствующим поддержанию относительно высоких показателей МПК у женщин с БИК в периоде физиологической менопаузы, а дефицит массы тела — одной из причин неполного восстановления костной массы после радикального лечения БИК. Другими значимыми факторами риска остеопороза у данной категории больных по результатам корреляционного и сравнительного анализов можно считать возраст, продолжительность фазы ремиссии (для больных с длительностью ремиссии более 5 лет) и длительность ПМ.

Максимальный прирост МПК после радикального лечения БИК происходит, очевидно, в первые 5 лет фазы ремиссии, в связи с чем в этот период необходим регуляторный (1 раз в год) контроль костной денситометрии для оценки скорости восстановления МПК и регрессии симптомов остеопороза. В период от 5 до 10 лет стойкой компенсации костная масса остается практически стабильной, однако после 12 лет — вновь значительно снижается.

У больных БИК были выявлены интересные закономерности изменения костного метаболизма и уровня МПК в различные периоды ПМ. В целом для пациенток с БИК характерна меньшая активность процессов резорбции и костеобразования по сравнению с женщинами в ПМ, не страдающими БИК, что, вероятно, обуславливает более высокие средние показатели МПК в исследуемой группе по сравнению с контролем. Считается, что наибольшее повышение скорости костного ремоделирования с ускорением, как резорбции, так и костеобразования, наблюдается в период ранней ПМ, поэтому максимальные костные потери происходят именно в первые годы климактерия [5, 13]. У женщин с БИК с длительностью ПМ 1—5 лет уровни биохимических маркеров костеобразования и резорбции были значительно ниже по сравнению с контролем, что свидетельствует о меньшей активности процессов костного метаболизма. Возрастная скорость костного метаболизма, характерное для менопаузального периода, выявлено у женщин с БИК только при длительности ПМ более 5 лет, вследствие чего ускорение потери МПК у больных БИК наблюдается в более поздние периоды менопаузы по сравнению с общей популяцией женщин. При длительности ПМ более 10 лет средние показатели МПК у больных БИК практически не отличались от контроля, следовательно, в поздние периоды ПМ больные с БИК требуют столь же тщательного мониторинга МПК, как и все женщины в периоде позднего климактерия.

Таким образом, у женщин в ремиссии БИК на фоне физиологической ПМ за счет в среднем более высоких значений массы тела и, как следствие, меньшей скорости костного ремоделирования риск развития остеопороза в целом ниже,

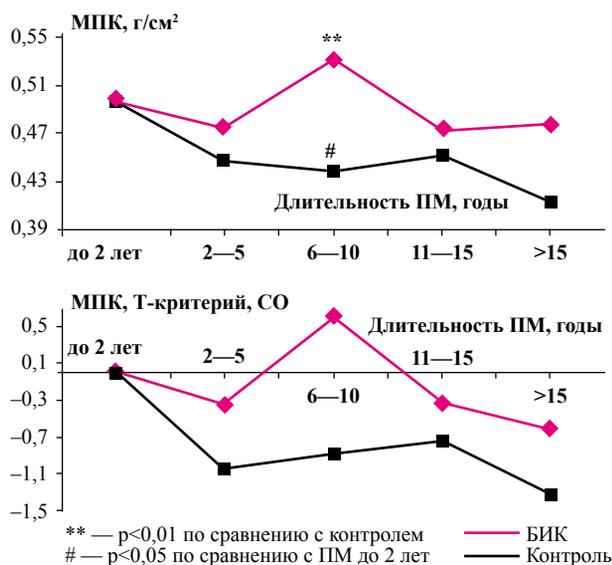


Рис. 9
Показатели МПК предплечья у женщин в различные периоды ПМ с ремиссией БИК и в контроле

чем в общей популяции женщин в ПМ. Однако больные с большой длительностью ремиссии (>12 лет) и в периоде поздней ПМ (>10 лет), особенно имеющие низкую массу тела, имеют столь же высокую вероятность развития остеопороза, как и все женщины этой возрастной группы.

ВЫВОДЫ

1. Женщин, находящихся в периоде физиологической ПМ на фоне лабораторной ремиссии БИК, характеризуют в целом более высокие показатели МПК и меньшая частота выявления остеопении в позвоночнике и ПОБ, а также низкая активность процессов резорбции и костеобразования по сравнению с женщинами в ПМ, не страдающими БИК.

2. Наиболее значимыми факторами риска остеопороза у женщин с ремиссией БИК на фоне физиологической менопаузы можно считать возраст, длительность ПМ, низкую массу тела.

3. Восстановление МПК у женщин, страдающих БИК, наблюдается в среднем в первые 5 лет лабораторной ремиссии заболевания, а при длительности ремиссии более 12 лет МПК вновь существенно снижается. У пациенток с длительностью ремиссии БИК менее 5 лет выявлена прямая корреляционная зависимость только между МПК периферического скелета и длительностью фазы ремиссии; при ремиссии более 5 лет показатели МПК прямо зависят от ИМТ и обратно коррелируют с возрастом, продолжительностью периода ПМ.

4. У больных БИК с длительностью ПМ от 2 до 10 лет средние показатели МПК значительно выше по сравнению с контролем, что, вероятно, объясняется более низкой у них скоростью процессов костного ремоделирования (как резорбции, так и костеобразования) в первые 5 лет ПМ. Существенное снижение костной массы у больных БИК наблюдается только в поздних периодах ПМ (>10 лет), что связано с возрастанием активности костного обмена после 5 лет ПМ.

ЛИТЕРАТУРА

- Андреева Е.Н., Карпова Е.А. Репродуктивная функция у женщин и ожирение. // В кн. Ожирение. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. — М.: МИА, 2004. — С. 159—184.
- Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. // РМЖ, 2001. — № 2 (9). — С. 56—60.
- Бухман А.И. Рентгенодиагностика в эндокринологии. — М.: Медицина, 1975.
- Марова Е.И. Достижения в диагностике и лечении болезни Иценко-Кушинга. // В кн.: Нейроэндокринология. Под ред. Е.И. Маровой. Ярославль: «ДИА-пресс». — 1999. — С. 81—144.
- Риггз Б.Л., Мелтон III Д. Остеопороз. Пер. с англ. М. — СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский диалект». — 2000. — С. 560.
- Рожинская Л.Я. Минеральная плотность ткани при эндогенном и экзогенном гиперкортицизме // Остеопороз и остеопатии. — 2000, № 2. — С. 12—17.
- Рожинская Л.Я. Остеопенический синдром при заболеваниях эндокринной системы и постменопаузальный остеопороз (патогенетические аспекты, диагностика и лечение): Дис. д-ра мед. наук. М., 2001.
- Сметник В.П., Шестакова И.Г. Менопаузальный метаболический синдром. // В кн. Медицина климактерия. Под ред. Сметник В.П. — Ярославль: «Издательство Литера». — 2006. — С. 570—625.
- Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз // Пер. с нем. — М.: Медицина. — 1995. — С. 304.
- Caro J.F. // Leptin: from 1958 to present. — Canadian Journal of Diabetes Care. — 1998 — Vol. 22. — P. 18—23.
- Cizza G., Lotsikas A.J., Licino J. et al. Plasma leptin levels do not change in patients with Cushing's disease shortly after correction of hypercortisolism. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82 (8). — P. 2747—2750.
- Filip R.S., Raszewski G., Haratym-Maj A. et al. Biochemical markers of bone metabolism and serum leptin in obese postmenopausal women. // Bone. — 2005. — Vol. 36. — Suppl. 2. — P. S 152 — S153.

2nd Joint Meeting of the European Calcified Tissue Society and the International Bone and Mineral Society.

13. Garnero P., Sornay-Rendu E., Chapuy M. C. et al. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. // J. Bone Miner. Res. — 1996. — Vol. 11. — P. 337—349.

14. Lukert B.P., Raisz L.G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. // Ann. Intern. Med. — 1990. — Vol. 112 (5). — P. 353—364.

15. Luengo M., Picado C., Del Rio L., et al. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutional osteoporosis: a comparative study. // Thorax. — 1991. — Vol. 46 (11). — P. 803—806.

16. Manning P.J., Evans M.C., Reid I.R. Normal bone mineral density following cure of Cushing's syndrome. // Clin. Endocrinol. — 1992. — Vol. 36 — P. 229—234.

17. Meunier P.J., Dempster D.W., Edouard C. et al. Bone histomorphometry in corticosteroid-induced osteoporosis in Cushing's syndrome. — Advance in Exper. Med. Biol. — 1984. — Vol. 171. — P. 191—200.

18. Nordin B.E.C. Calcium, phosphate and magnesium metabolism. // Edinburgh. — 1976. — P. 469—500.

19. Van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis. // Osteoporos. Int. — 2002. — Vol. 13. — P. 777—787.

20. Verthoven A.C. and Boens M. Limited bone loss due corticosteroids; a systematic review of prospective studies in rheumatoid arthritis and other diseases. // J. Rheumatol. — 1997. — Vol. 24. — P. 1495—1503.

21. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report Series 843. — WHO. — Geneva. — Switzerland: WHO — 1994.

SUMMARY

It is well known that clinical signs of endogenous hypercorticism including secondary osteoporosis rapidly reverse on the base of hormonal remission after radiosurgical treatment of Cushing's disease (CD). The aim of the study was to assess BMD and bone turnover biochemical markers in postmenopausal women with complete CD-remission.

We examined 43 women aged 38—67 years in physiological postmenopause who had a complete long-term hormonal CD-remission for at least 2 years (11±6,8 years in average) after combine treatment with hemiadenectomy and radiosurgery. Control group comprised 98 healthy postmenopausal women at the same age and postmenopausal age.

Our main findings were BMD in postmenopausal CD-patients was higher vs. controls in lumbar spine (1,233±0,17 vs. 1,146±0,20 g/cm², p<0,05), trochanter (0,873±0,15 vs. 0,809±0,15 g/cm², p<0,05) and total proximal femur (1,067±0,16 vs. 0,949±0,21 g/cm², p<0,01). Frequency of normal BMD was significantly higher in spine (93%), trochanter (93%), total proximal femur (93%) and distal forearm (81%) in CD-group vs. control (62%, 76%, 77% and 59% accordingly, p<0,05). There was also revealed a lower frequency of osteopenia in spine (14%), trochanter (7%) and distal forearm (14%) in CD-group vs. control (32%, 23% and 33% accordingly, p<0,05), although incidence of vertebral deformities were more in CD-group (37%) vs. control (18%, p<0,05). We found significantly lower levels of CTx (p<0,001) and osteocalcin (p<0,01) in CD-patients vs. controls. A maximal BMD gain was observed in patients with CD remission about 4—5 years and BMD significantly decreased in women with CD-remission more than 12 years. CD-women with postmenopausal age 2—10 years had significantly higher BMD vs. associate control postmenopausal women. Marked BMD lowering was observed in CD-women only after 10 years of menopause. Age, postmenopausal age, low body weight and duration of remission were evaluated as main risk factors for osteoporosis in women with complete CD-remission.

Our result demonstrate that postmenopausal women with complete CD-remission have higher BMD and lower bone turnover than healthy postmenopausal women of the same age and maximal increase in BMD is observed at about 5 years of complete CD-remission.