

# НИЗКОТРАВМАТИЧНЫЕ ПЕРЕЛОМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ЭНДОГЕННЫМ ГИПЕРКОРТИЦИЗМОМ.

## ПРЕДИКТОРЫ И ФАКТОРЫ РИСКА, ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Ж.Е. БЕЛАЯ<sup>\*1</sup>, Н.В. ДРАГУНОВА<sup>2</sup>, Л.Я. РОЖИНСКАЯ<sup>3</sup>, Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО<sup>4</sup>, Л.К. ДЗЕРАНОВА<sup>5</sup>, И.И. ДЕДОВ<sup>6</sup>

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

<sup>1</sup>к.м.н., старший научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий

<sup>2</sup>аспирант отделения нейроэндокринологии и остеопатий

<sup>3</sup>д.м.н., профессор, зав. отделением нейроэндокринологии и остеопатий

<sup>4</sup>д.м.н., профессор, академик РАН, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ

<sup>5</sup>д.м.н., главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий

<sup>6</sup>д.м.н., профессор, академик РАН и РАМН, директор ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ

**Цель:** изучить распространённость низкотравматичных переломов среди пациентов с эндогенным гиперкортицизмом (ЭГ), факторы риска развития переломов и влияние этого осложнения гиперкортицизма на функциональные возможности и качество жизни больных.

**Материалы и методы:** Проведен ретроспективный анализ данных пациентов с ЭГ, обследованных и пролеченных в ФГБУ ЭНЦ с 2000 по 2011 годы. Включенным в анализ пациентам проводили рентгенологическое исследование позвоночника в боковой проекции Th4—L4. Больных опрашивали по поводу внепозвоночных переломов, случившихся в активный период болезни. Минеральную плотность кости (МПК) измеряли методом двухэнергетической рентгеновской денситометрии на аппарате GE Lunar Prodigy. Уровни остеокальцина (ОК), карбокситерминального телопептида 1 типа (СТх), вечернего кортизола в сыворотке крови измеряли методом электрохемилуминесцентного анализа (ЭХЛА). Экскрецию свободного кортизола в суточной моче исследовали методом иммунохемилуминесцентного анализа (экстракция диэтиловым эфиром). Функциональные возможности пациентов оценивали с помощью тестов: «встать со стула», «встать и идти» и «тандем». Выраженность болевого синдрома анализировали с помощью вербальной оценочной шкалы, шкалы лицевых выражений Вонг-Бэкера и шкалы ограничения активности, обусловленной болью. Качество жизни больных оценивалось с применением опросников EQ-5D, ECOS-16.

**Результаты:** Проанализированы данные 215 пациентов, среди которых было 178 женщин и 37 мужчин с медианой возраста 35 лет (Q25—Q75 27—48 лет). У 88 пациентов (40,9%) наблюдались низкотравматичные переломы, в том числе переломы тел позвонков — у 76 пациентов (в 60 случаях множественные переломы тел позвонков) и внепозвоночные переломы в 27 случаях (17 пациентов имели переломы рёбер, в 3-х случаях были переломы костей плечей, у 2-х больных переломы лучевых костей, в 2-х случаях переломы костей голени, 1 — плечо, 1 — грудина; 1 — перелом бедра). У пациентов с переломами выявлены более высокий уровень свободного кортизола в моче, вечернего кортизола в сыворотке крови и более низкие уровни ОК, МПК бедренной кости, однако эти пациенты не отличались по возрасту, индексу массы тела, СТх или этиологии ЭГ. После применения логистического регрессионного анализа наиболее значимым предиктором низкотравматичных переломов был уровень кортизола в сыворотке крови в вечернее время ( $p=0,001$ ). Пациенты с уровнем вечернего кортизола в сыворотке крови выше, чем 597 нмоль/л с большей вероятностью могут иметь низкотравматичные переломы (Отношение шансов 2,86 (95% ДИ 1,55—5,28)  $p=0,001$ ). Пациенты с ЭГ и низкотравматичными переломами испытывали более выраженный болевой синдром и описывали большие функциональные ограничения по сравнению с пациентами без переломов. Однако по результатам функциональных тестов больные с переломами продемонстрировали худший результат только по тесту «тандем», но не по другим тестам, оценивающим в основном силу мышц.

**Выводы:** Пациенты с ЭГ имеют высокий риск низкотравматичных переломов, при этом тяжесть гиперкортицизма, выраженная в уровне кортизола в сыворотке крови в вечернее время является наиболее значимым предиктором переломов. Пациенты с ЭГ, осложненным низкотравматичными переломами, испытывают больше боли и вследствие этого имеют больше функциональных ограничений. Следовательно, для больных с высоким уровнем кортизола в вечернее время в крови оправданно раннее профилактическое лечение остеопороза.

**Ключевые слова:** эндогенный гиперкортицизм, низкотравматичные переломы, уровень кортизола как предиктор переломов.



Низкотравматичные переломы и стероидная миопатия остаются существенной причиной инвалидности у пациентов с гиперкортицизмом [1]. Впервые переломы тел позвонков и мышечная слабость вследствие гиперкортицизма были описаны в 1932 году Харвеем Кушингом, как одно из клинических проявлений гормонально-активной базофильной аденомы гипофиза [2]. После внедрения глюкокортикоидных гормонов (ГК) в широкую врачебную практику, глюкокортикоидный остеопороз (ГКО) стал наиболее частой причиной вторичного остеопороза [3].

Глюкокортикоиды оказывают множественные негативные эффекты на костную ткань. Влияние ГК может реализовываться через системные эффекты (снижение половых стероидов, гормона роста, инсулиноподобного фактора роста 1 (ИРФ-1), ускорение катаболизма витамина D, а вследствие этого отрицательный кальциевый баланс, вплоть до развития вторичного гиперпаратиреоза; снижение мышечной

силы, а также непосредственного влияния на остеобластогенез и остеокластогенез [1, 3—8]. При экзогенном гиперкортицизме, определенный негативный вклад может вносить заболевание, по поводу которого ГК были назначены, а также имеет значение доза, тип ГК, продолжительность лечения и приверженность пациента к лечению [9—11].

ГКО характеризуется выраженным подавлением маркера костеобразования — остеокальцина [12—15], который может быть использован как диагностический тест для ЭГ [16, 17]; значительным увеличением риска переломов в сочетании с умеренным снижением минеральной плотности кости (МПК) [18—21]. Ввиду редкости эндогенного гиперкортицизма, ранее опубликованные работы по распространенности низкотравматичных переломов в этой категории пациентов включали не более 100 больных [20,21].

\* e-mail: jannabelaya@gmail.com

Целью настоящего исследования стала оценка распространенности переломов среди пациентов с подтвержденным в ФГБУ ЭНЦ диагнозом эндокринный гиперкортицизм (ЭГ) и анализ наиболее вероятных предикторов развития низкотравматичных переломов, а также влияние этого осложнения на функциональные возможности и качество жизни пациентов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включали пациентов с клинически и лабораторно подтвержденным ЭГ, обследованных и лечившихся в ФГБУ ЭНЦ в период 2001–2011 гг.

Для подтверждения ЭГ у всех пациентов исследовали уровень свободного кортизола в суточной моче (референсные значения 60–413 нмоль/л), уровень кортизола в сыворотке крови в вечернее время (референсные значения 46–270 нмоль/л). В некоторых случаях дополнительно определяли свободный кортизол в слюне (референсные значения 0.5–9.4 нмоль/л) [22], а также проводили малую пробу с дексаметазоном (исследование утреннего кортизола в сыворотке крови утром натощак после приема дексаметазона в дозе 1 мг накануне вечером (точка разделения: 50 нмоль/л) [23].

Рост измеряли с помощью стадиометра, индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался как масса тела (килограммы) деленная на квадрат роста (метры). Пациентов расспрашивали по поводу низкотравматичных переломов, случившихся в период заболевания. Рентгенологическое исследование позвоночника выполняли в боковой проекции грудного и поясничного отделов Th4–L4 (Axiom Icons R200 «Siemens»). Перелом позвонка диагностировался на основании визуального осмотра при снижении высоты тела позвонка (спереди, сзади или посередине) на 20% и более [24].

Минеральную плотность кости (МПК) измеряли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) на аппарате GE LUNAR Prodigy в поясничных позвонках (L1–L4), шейке бедра (Neck) и в проксимальном отделе бедренной кости в целом (Total Hip).

Уровни кортизола в сыворотке крови, адренокортикотропного гормона (АКТГ), остеокальцина (ОК), С-концевого телопептида коллагена I типа (СТх) исследовали методом электрохемилюминисцентного анализа на аппарате Cobas e601 Roche. Инсулиноподобный фактор роста (ИРФ-1), витамин D измеряли иммунохемилюминисцентным методом (Liaison). Уровень свободного кортизола в суточной моче оценивался иммунохемилюминисцентным методом (экстракция диэтиловым эфиром) на Vitros Eci. Биохимические исследования выполняли на биохимическом анализаторе Hitachi 912, стандартными наборами фирмы Roche.

Функциональные возможности пациентов исследовали с применением функциональных тестов, разработанных для оценки выраженности саркопении: тест «подъем со стула», «встать и идти», тест на равновесие «тандем».

Для проведения теста «подъем со стула» использовался стул без подлокотников и секундомер. Пациента просили встать со стула 5 раз подряд с руками сложенными на груди, колени должны были быть полностью разогнуты при каждом подъеме. Больному сообщали, что затраченное время будет измеряться. Тест, главным образом, даёт информацию о силе и скорости работы мышц нижних конечностей. Согласно ранее проведенным исследованиям, время, затраченное на подъем, 10 секунд и менее свидетельствует о хороших функциональных возможностях, 11 секунд и более отражает неустойчивость походки [25, 26].

Для проведения теста «встать и идти» использовался стул с подлокотниками, секундомер и пространство длиной 3 м. Пациента просили встать со стула, пройти 3 метра, обойти предмет на полу, вернуться и сесть снова на стул. Больного предупреждали, что время, за которое он(а) вы-

полнит это действие будет измерено. [27,28]. В норме тест выполняется за 10 секунд или меньше. Было показано, что увеличение времени проведения теста на 2,6 секунд сочетается с увеличением риска внепозвоночных переломов на 24% [29].

Для проведения теста на равновесие «тандем», пациенту предлагали 10 секунд простоять в положении «ступни сжаты вместе», затем 10 секунд в положении «одна ступня перед другой» и, наконец, в положении «тандем» (одна ступня строго перед другой). Невозможность стоять в положении «тандем» 10 секунд, предсказывает высокий риск падения [30]. Максимально пациентам предлагалось простоять 30 секунд, если больной стоял это время, далее тест не проводился.

Для оценки качества жизни использовали опросники EQ-5D и визуально-аналоговая шкала качества жизни как наиболее универсальные и широко-используемые инструменты, в том числе в исследованиях, посвященных остеопорозу [31]. Кроме того, использовался опросник ECOS-16, разработанный для пациентов с переломами тел позвонков [32–34].

Болевой синдром оценивался по трем универсальным шкалам оценки боли: вербальная описательная шкала, шкала лицевых выражений Вонг-Бэкера (Wong-Baker) (эмоциональное восприятие боли) и шкала ограничения активности, обусловленной болью [35].

## СТАТИСТИКА

*Описательная статистика:* качественные параметры представлены в виде процентов, количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25–Q75), минимального (Мин) и максимального (Макс) значений. Результаты анализа опросников качества жизни представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (CO). Итоговый результат различных доменов ECOS 16 рассчитывались как среднее арифметическое суммы баллов отмеченных каждым пациентом по каждому домену, как рекомендовано Salaffi F, et al. [34].

*Статистический анализ:* для сравнения качественных параметров в двух независимых группах использовался точный тест Фишера. Количественные параметры анализировались с применением непараметрических методов: тест Манна-Уитни использовался для сравнения признаков в двух независимых группах, корреляционный анализ Спирмана применялся для оценки взаимосвязи между признаками. Сравнительный анализ результатов опросников проводился с использованием t-критерия Стьюдента. Для проведения многофакторного анализа применялась бинарная логистическая регрессия. Кривые операционных характеристик были построены для выбора оптимальной точки разделения. Точка разделения выбиралась на основании максимальной суммы чувствительности и специфичности. Отношение шансов (ОШ) для выбранной точки разделения с 95% доверительным интервалом рассчитывалось с целью количественного представления воздействия фактора, как описано в A.S. Glas et al., 2003 [36].

Все представленные значения p были рассчитаны как двухсторонние. Значение p менее 0.05 рассматривалось как статистически значимое.

Статистическое программное обеспечение SPSS 16.0 использовалось для анализа

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Общая характеристика пациентов

В исследование было включено 215 пациентов (178 женщин и 37 мужчин), медиана возраста 35 (27–48) лет, минимальный возраст — 18 лет и максимальный — 77 лет. Среди пациентов женского пола 38 женщин были в возрасте 50 лет и старше и расценивались как постменопаузальные; среди

женщин моложе 50 лет 59 пациенток имели стойкую аменорею, в 42 случаях наблюдались нарушения менструального цикла, и в 39 случаях нарушений менструальной функции не наблюдалось. По этиологии эндогенного гиперкортицизма в 178 случаях у пациентов диагностирована Болезнь Иценко-Кушинга (БИК), у 7 больных зарегистрировано первичное поражение надпочечников — АКТГ-независимый синдром Кушинга (СК) и в 30 случаях АКТГ-эктопический синдром (12 пациентов с бронхиальным карциномой, 1 пациент с мелкоклеточной карциномой легких, 4 — карциноид тимуса, 1 карциноид аппендикса и у 12 больных новообразования найти не удалось).

Таблица 1

**Общая характеристика пациентов с эндогенным гиперкортицизмом с низкотравматичными переломами и без низкотравматичных переломов.**

|                                                    | Эндогенный гиперкортицизм с низкотравматичными переломами | Эндогенный гиперкортицизм без низкотравматичных переломов | P      |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------|
| Количество пациентов                               | 88                                                        | 127                                                       |        |
| Пол: Ж: М(%)                                       | 65 : 23 (26,1%)                                           | 113 : 14 (11%)                                            | 0,004  |
| Диагноз: БИК:СК:АКТГ-эктопия                       | 70 : 1 : 17                                               | 108 : 6 : 13                                              | 0,232  |
| Возраст (лет)                                      | 38 (27—50)<br>18—77                                       | 33 (27—46)<br>18—71                                       | 0,324  |
| Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )             | 28,1 (25,3—33,5)<br>19,2—50,6                             | 30,1 (26,1—33,9)<br>19,7—48,1                             | 0,283  |
| Общий кальций (ммоль/л)                            | 2,37 (2,27—2,43)<br>2,02—2,59                             | 2,37 (2,29—2,46)<br>1,97—2,73                             | 0,339  |
| Фосфор (ммоль/л)                                   | 1,03 (0,9—1,2)<br>0,7—1,8                                 | 1,1 (0,9—1,2)<br>0,7—1,5                                  | 0,201  |
| Креатинин (мкмоль/л)                               | 65,0 (56,0—73,0)<br>35,0—119,0                            | 67,0 (61,0—74,0)<br>40,0—140,0                            | 0,158  |
| Свободный кортизол в суточной моче (нмоль/24 часа) | 2348,4<br>(1060,0—4000,0)<br>192,0—8720,0                 | 1450,5<br>(872,1—2569,5)<br>138,0—10212,0                 | 0,005  |
| Вечерний кортизол в сыворотке крови (нмоль/л)      | 720,0<br>(519,0—1020,0)<br>216,0—1585,0                   | 562,0<br>(407,9—757,0)<br>140,0—2430,0                    | 0,001  |
| АКТГ утро (пг/мл)                                  | 101,9 (66,1—141,0)<br>1,0—499,0                           | 88,2 (57,2—119,0)<br>1,0—631,3                            | 0,095  |
| АКТГ вечер (пг/мл)                                 | 86,3 (56,3—125,6)<br>1,0—508,0                            | 68,5 (36,6—101,3)<br>1,0—800,5                            | 0,007  |
| ИРФ-1 (нг/мл)                                      | 142,6 (115,7—182,2)<br>28,9—330,7                         | 188,9<br>(142,9—235,6)<br>25,8—426,5                      | 0,012  |
| Витамин D (нг/мл)                                  | 11,6 (7,2—16,2)<br>(4,0—32,6)                             | 12,5 (7,0—19,1)<br>(4,0—63,4)                             | 0,792  |
| Остеокальцин (нг/мл)                               | 6,0 (3,0—7,8)<br>1,5—47,9                                 | 8,4 (5,6—13,1)<br>1,5—36,9                                | <0,001 |
| СТх (нг/мл)                                        | 0,41 (0,2—0,51)<br>0,01—1,72                              | 0,38 (0,24—0,63)<br>0,01—1,38                             | 0,518  |
| Neck Z-score                                       | -1,1 (-1,9—-0,6)<br>-2,7—1,8                              | -0,9 (-1,4—-0,6)<br>-4,0—1,0                              | 0,281  |
| Total Hip Z-score                                  | -1,0 (-1,8—-0,3)<br>-3,9—1,6                              | -0,5 (-0,9—-0,0)<br>-2,2—2,6                              | 0,042  |
| L1-L4 Z-score                                      | -1,8 (-2,7—-0,7)<br>-4,5—2,1                              | -1,7 (-2,3—-0,8)<br>-3,8—1,6                              | 0,626  |

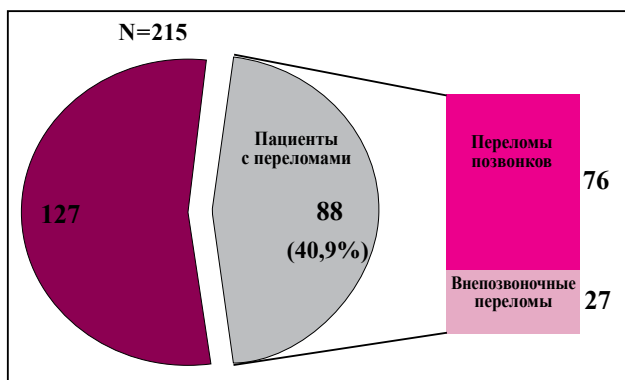
СК — синдром Кушинга (кортизолпродуцирующая опухоль надпочечника), БИК — болезнь Иценко-Кушинга, АКТГ — адренотропный гормон, ИРФ-1 — инсулиноподобный фактор роста 1, СТх — С-концевой телопептид коллагена 1 типа.

### Распространённость низкотравматичных переломов и анализ факторов риска

Среди 215 пациентов у 88 (40,9%) человек были зарегистрированы низкотравматичные переломы: у 76 (35,3%) больных были обнаружены переломы тел позвонков (у 60 больных множественные переломы тел позвонков, в остальных случаях переломы тела одного позвонка); у 27 (12,6%) пациентов были установлены внепозвоночные переломы (у 17 больных переломы ребер, в 3-х случаях переломы метатарзальных костей, 2 перелома лучевых костей, у 2 пациентов были переломы костей голени, 1 — плечо, 1 — грудина, 1 случай перелома бедра) (рис. 1.) Основные характеристики пациентов с переломами и без переломов представлены в табл. 1.

Таким образом, пациенты с низкотравматичными переломами отличались более высокими уровнями суточного кортизола в моче, вечернего кортизола и АКТГ в крови, а также более низкими показателями остеокальцина, ИРФ-1 и Z-критерия в целом в бедре. Кроме того, хотя мужчины реже страдали ЭГ, по сравнению с женщинами, они в большем проценте случаев имели низкотравматичные переломы. По другим факторам риска переломов (возраст, МПК шейки бедра и позвонков, уровень витамина D, ИМТ и т.д.) пациенты не различались. Вместе с тем, среди тех факторов, которые статистически значимо отличались у пациентов с переломами и без переломов наблюдались корреляционные зависимости между уровнем свободного кортизола в моче и уровнем остеокальцина  $\rho = -0,639$  ( $p < 0,001$ ), а также с ИРФ-1  $\rho = -0,234$  ( $p = 0,034$ ). При применении многофакторного анализа с учетом пола, возраста, ИМТ, МПК, ОК, ИРФ-1, кортизола в сыворотке крови в вечернее время наиболее значимым предиктором низкотравматичных переломов было содержание кортизола в сыворотке крови в вечернее время ( $p = 0,001$ ). Пациенты с более высоким уровнем кортизола в вечернее время, в частности выше 597 нмоль/л имели более высокий шанс испытать низкотравматичный перелом ОШ — 2,86 (95%ДИ 1.55—5.28)  $p = 0,001$ . Отдельно проанализирована прогностическая ценность содержания свободного кортизола в суточной моче, которое как оказалось, также может быть использовано для выявления пациентов с высоким риском переломов ( $p = 0,02$ ). Так пациенты с уровнем свободного кортизола в суточной моче выше, чем 1477 нмоль/24ч были значимо больше подвержены низкотравматичным переломам (ОШ 2.72 (95%CI 1.45—5.12)  $p = 0,002$ ).

Уровень кортизола в суточной моче среди всех пациентов с ЭГ коррелировал с СТх в сыворотке крови  $\rho = 0,355$  ( $p < 0,001$ ); уровнем кальция  $\rho = -0,260$  ( $p = 0,001$ ), фосфора



**Рис. 1. Распространённость низкотравматичных переломов среди пациентов с эндогенным гиперкортицизмом, получавших лечение в ФГБУ ЭНЦ (2001—2011). Низкотравматичные переломы были зарегистрированы в 40,9% случаев, преимущественно множественные компрессионные переломы тел позвонков**

$\rho = -0,236$  ( $p = 0,005$ ) и креатинина  $\rho = -0,210$  ( $p = 0,009$ ). Кроме того, слабые зависимости были обнаружены между содержанием свободного кортизола в суточной моче и уровнем витамина D  $\rho = -0,190$  ( $p = 0,042$ ), а также ИМТ  $\rho = -0,176$  ( $p = 0,025$ ).

### Анализ функциональных возможностей и качества жизни пациентов

Миопатия, наряду с гипокалиемией, а также множеством других клинических проявлений ЭГ [37] значительно снижают качество жизни пациентов. У 139 из 215 больных (115 женщин и 24 мужчины; у 121 пациента была диагностирована БИК, в 4 случаях СИК и у 14 пациентов АКТГ эктопированный синдром) проведен анализ функциональных возможностей и качества жизни в зависимости от наличия или отсутствия переломов. Переломы были зарегистрированы у 61 больного (43,9%) из 139 обследованных: в 55 случаях были диагностированы переломы позвонков, в подавляющем большинстве случаев выявлено несколько переломов тел позвонков ( $n = 43$ ), и только у 12 пациентов был перелом тела одного позвонка. У 17 больных были зарегистрированы внепозвоночные переломы (у 12 больных переломы ребер, 1 перелом лучевой кости, в 2 случаях переломы голени, у 1 пациента перелом грудины, в 2 случаях переломы плюсневых костей). При сравнении пациентов с переломами и без переломов сохранялись те же самые различия, которые были описаны в основной группе пациентов. Так, среди больных с переломами пропорция мужчин была больше по сравнению с группой без переломов (17 (27%) по сравнению с 7 (9%)  $p = 0,004$ ); у больных с переломами статистически значимо выше был уровень кортизола в суточной моче ( $p < 0,001$ ), кортизола в крови в вечернее время ( $p < 0,001$ ); уровень АКТГ вечером ( $p = 0,043$ ), более низкие уровни остеокальцина ( $p < 0,001$ ) и ИРФ-1 ( $p = 0,029$ ), а также Z-критерий в области Total Hip ( $p = 0,049$ ). Также как и в основной популяции, больные не отличались по возрасту, этиологии эндогенного гиперкортицизма, ИМТ, уровням кальция, фосфора, креатина, витамина D и СТх в сыворотке крови, Z-критерию в шейке бедра и поясничных позвонках.

По функциональным возможностям пациенты с переломами хуже удерживали равновесие в положении «тандем», но не отличались по тесту «подъем со стула» и тесту «встать и идти». Результаты тестов суммированы в табл. 2.

Таблица 2

#### Результаты функциональных тестов у пациентов с переломами и без переломов

|                                  | Пациенты с переломами<br>Me (Q25—Q75) | Пациенты без переломов<br>Me (Q25—Q75) | p    |
|----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|------|
| N                                | 61                                    | 78                                     |      |
| Тест «подъем со стула» (секунды) | 14 (8—18)                             | 12 (9—14)                              | 0,28 |
| Тест «тандем» (секунды)          | 24 (7—30)                             | 30 (15—30)                             | 0,02 |
| Тест «встать и идти» (секунды)   | 11 (7,5—13)                           | 9 (7—11)                               | 0,41 |

Результат теста на равновесие «тандем» зависел от уровня кортизола в суточной моче  $\rho = -0,279$  ( $p = 0,018$ ); уровня кортизола в сыворотке крови вечером  $\rho = -0,379$  ( $p = 0,001$ ), уровня ИРФ-1  $\rho = 0,363$  ( $p = 0,003$ ) и остеокальцина  $\rho = 0,497$  ( $p < 0,001$ ), т.е. корреляции наблюдались с теми же показателями, от которых зависел риск перелома у пациентов с ЭГ, но не с уровнем калия в сыворотке крови. Содержание уровня калия в сыворотке крови зависело от уровня кортизола в моче  $\rho = -0,31$  ( $p = 0,001$ ) и кортизола в крови в вечернее время  $\rho = -0,27$  ( $p = 0,004$ ). Интересно, что хотя тесты в боль-

шей степени определяющие мышечную силу (тест «подъем со стула», тест «встать и идти») были ожидаемо хуже нормы, результат не коррелировал ни с уровнем кортизола или ИРФ-1, ни с содержанием витамина D или уровнем калия в сыворотке крови.

Пациенты с низкотравматичными переломами испытывали более выраженный болевой синдром, при самостоятельной оценке по трем шкалам универсальной оценки болевого синдрома (рис. 2.).

При анализе качества жизни с использованием стандартного опросника EQ5D пациенты с переломами имели больше сложностей в повседневной деятельности, чаще и сильнее страдали от боли и хуже оценивали свое состояние здоровья, но не отличались по другим показателям опросника, результат суммирован в табл. 3.

Таблица 3

#### Качество жизни пациентов с эндогенным гиперкортицизмом согласно опроснику EQ5D с переломами и без переломов

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

Таблица 4

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

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

Более чувствительный анализ качества жизни с использованием опросника ECOS-16, разработанного для оценки качества жизни пациентов с переломами позвонков [32—34], показал худший результат у больных с переломами по всем показателям за исключением психологического состояния (оптимизм при взгляде в будущее, разочарование, страх упасть и страх сломать кость), который не различался у больных с ЭГ с переломами и без переломов. Результат суммирован в табл. 4.

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

## ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящая работа является наиболее крупной из существующих исследований, посвященных низкотравматичным переломам у пациентов с ЭГ, анализу факторов риска их развития и качеству жизни больных. Наши данные по распространенности переломов у 215 обследованных пациентов совпадают с ранее полученным результатом обследования 80 больных с гиперкортицизмом в Российской популяции [12, 38]. Однако при обследовании 80 пациентов с ЭГ в Италии компрессионные переломы тел позвонков были выявлены в 76% случаев [20]. Подобное различие в частоте низкотравматичных переломов позвонков у пациентов с ЭГ может быть обусловлено различными методами оценки компрессии тел позвонков, полуколичественным в случае нашего исследования [24] и количественным [39] в итальянской работе. В итальянском исследовании было отмечено, что риск переломов не зависел от этиологии эндогенного гиперкортицизма, а также от полового статуса пациентов, но определялся снижением МПК в поясничных позвонках. В нашем исследовании МПК в поясничных позвонках не отличалось среди пациентов с переломами и без переломов. Однако больные с переломами имели более низкий Z-критерий в проксимальном отделе бедра, а также у пациентов с ЭГ и переломами статистически значимо выше был уровень АКТГ и кортизола в вечернее время, кортизола в суточной моче, отмечены более низкие показатели остеокальцина и ИРФ-1 по сравнению с пациентами без переломов. Однако при многофакторном анализе уровень кортизола в сыворотке крови в вечернее время был наиболее значимым предиктором риска низкотравматичных переломов. Таким образом, по результатам нашего исследования именно тяжесть гиперкортицизма (уровень кортизола в крови вечером или содержание кортизола в суточной моче), а не снижение МПК влияла на риск низкотравматичных переломов. Интересно, что по данным крупных исследований и мета-анализов среди пациентов с экзогенным гиперкортицизмом именно доза глюкокортикоидов была наиболее значимым предиктором низкотравматичных переломов [18, 19].

Другое исследование, посвященное риску низкотравматичных переломов у пациентов с ЭГ, было проведено на основании результата анкетирования пациентов в Дании. Анкетирование больных в большей степени ориентировано на выявление периферических переломов и имеет большую вероятность ошибки. Тем не менее, было выявлено, что риск переломов значительно возрастает за 2 года до постановки диагноза, вне зависимости от этиологии основного заболевания [21]. В другой работе было показано, что субклинический гиперкортицизм у мужчин также увеличивает риск переломов позвонков [40, 41].

Множество исследований продемонстрировало ухудшение качества жизни у пациентов с ЭГ как в активной стадии заболевания, так в некоторых случаях после достижения ремиссии [42]. Для оценки качества жизни в большинстве исследований использовался опросник SF-36 (короткая форма оценки здоровья) [43—46], также использовались опросники, разработанные специально для пациентов с ЭГ, но они применялись параллельно с SF36 и валидизировались на его основе [46]. Применялись и другие опросники качества жизни, например, общий опросник здоровья (GHQ-28), опросник функциональной оценки терапии онкологических пациентов (FACT), сокращенная версия опросника качества жизни Всемирной Организации Здравья (WHOQoL-BREF) [47], госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) [48] и целый ряд других опросников и шкал. В настоящем исследовании мы впервые использовали тесты, шкалы и опросники, разработанные для оценки качества жизни у пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата и в первую очередь низкотравматичными переломами тел позвонков (ECOS-16). По результатам нашего исследования пациенты,

испытывавшие низкотравматичные переломы наряду с другими осложнениями и проявлениями ЭГ, испытывают больше боли, хуже оценивают свое состояние здоровья, описывают худшие физические возможности и больше нарушений в привычной повседневной деятельности по сравнению с теми пациентами, которые имеют другие осложнения ЭГ. Однако по силе мышц (тесты «встать со стула», «встать и идти») пациенты с ЭГ, осложненным переломами не отличаются от больных без переломов. Пациенты, испытывавшие низкотравматичный перелом, несколько меньше времени способны удержать равновесие в положении «тандем». Очевидно, что в целом показатели выполнения тестов у больных с ЭГ были хуже ожидаемых в норме, но не удалось найти корреляционной зависимости ни с уровнем калия в сыворотке крови, ни с уровнем витамина D, а также ИРФ1 и кортизолом.

Результат нашего исследования имеет некоторые ограничения, связанные с отсутствием специальных исследований, посвященных валидации опросников и шкал в Российской популяции и у пациентов с ЭГ. Однако мы использовали наиболее универсальные и валидизированные как на европейской, так и на азиатской популяции опросники [31—35], в том числе используемых в многоцентровых клинических исследованиях с участием Российских центров. Ввиду редкости ЭГ подавляющее большинство исследований, посвященных качеству жизни у этих пациентов, применяли существующие опросники качества жизни без предварительной валидации для этой категории пациентов [42—45, 47].

## ВЫВОДЫ

1. Среди 215 пациентов в активной фазе ЭГ у 40,9% зарегистрированы низкотравматичные переломы: у 76 (35,3%) больных были обнаружены переломы тел позвонков у 27 (12,6%) — внепозвоночные переломы

2. Наиболее значимыми предикторами низкотравматичных переломов были уровень кортизола в сыворотке крови в вечернее время (при значении выше 597 нмоль/л — отношение шансов 2.86  $p=0.001$ ) и уровень свободного кортизола в суточной моче (при значениях выше 1477 нмоль/24ч ОШ 2.72  $p=0.002$ ).

3. У пациентов с ЭГ и переломами статистически значимо выше был уровень в сыворотке крови в вечернее время АКТГ ( $p=0,043$ ), более низкие показатели остеокальцина ( $p<0,001$ ) и ИРФ-1 ( $p=0,029$ ), а также МПК по Z-критерию в области Total Hip ( $p=0,049$ ), чем у больных без переломов. Однако у пациентов с ЭГ снижение МПК не является сильным предиктором переломов

4. Пациенты с низкотравматичными переломами вследствие ЭГ испытывают более выраженный болевой синдром, субъективно имеют больше ограничений в их повседневной деятельности, хуже оценивают свое состояние здоровья

5. По силе мышц (тесты «встать со стула», «встать и идти») пациенты с ЭГ, осложненным переломами, не отличаются от больных без переломов. Но они меньше времени способны удержать равновесие в положении «тандем». В целом показатели выполнения тестов у больных с ЭГ были хуже ожидаемых в норме, но не найдено корреляционной зависимости ни с уровнем калия в сыворотке крови, ни с уровнем витамина D, а также ИРФ-1 и кортизолом.

6. Пациенты с ЭГ, особенно с болевым синдромом в спине, нуждаются в рентгенологическом исследовании позвоночника в боковой проекции, особенно пристального внимания заслуживают больные с высоким содержанием кортизола в сыворотке крови в вечернее время.

7. Для пациентов с высоким уровнем кортизола в вечернее время в крови и в суточной моче оправданно раннее профилактическое лечение остеопороза.

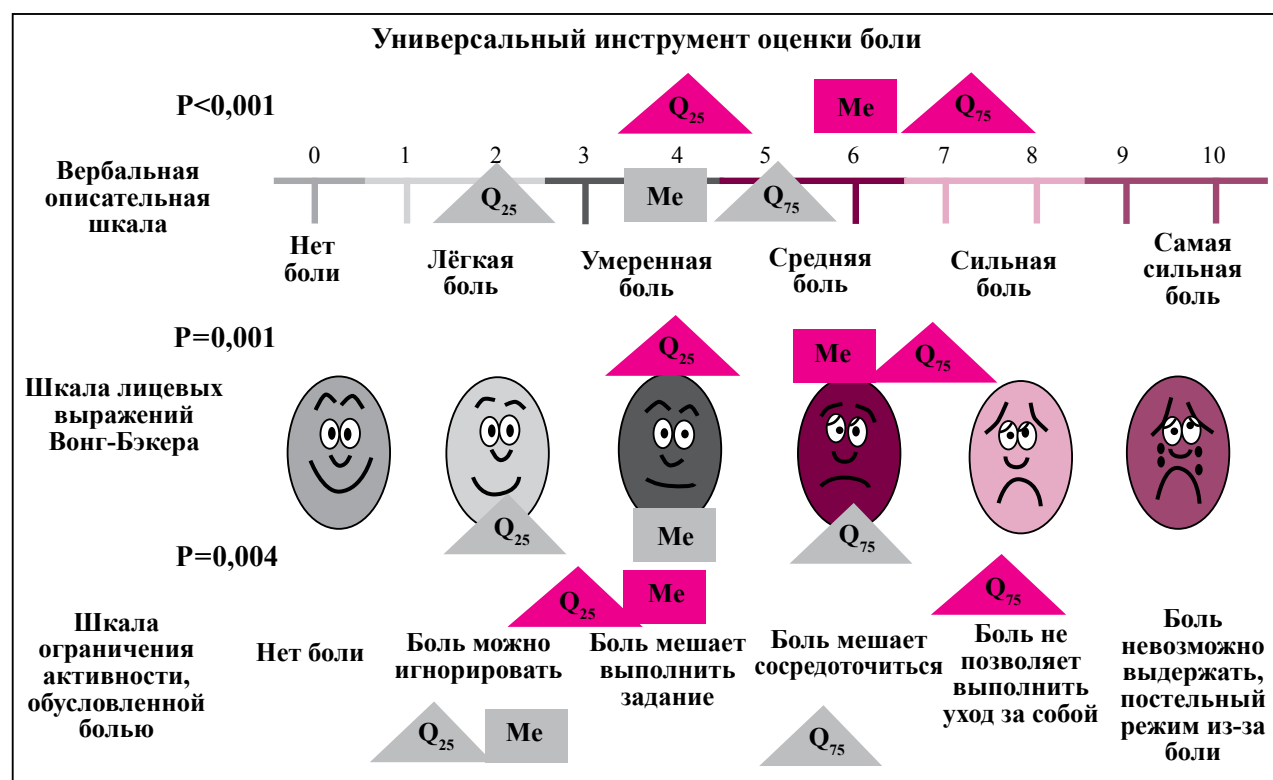


Рис. 2. Универсальный инструмент самостоятельной оценки выраженности болевого синдрома у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом в зависимости от наличия или отсутствия низкотравматичных переломов.

Красным цветом (прямоугольники и треугольники) обозначен результат самостоятельной оценки выраженности болевого синдрома среди пациентов, перенесших низкотравматичные переломы (n=61); зеленым цветом (прямоугольники и треугольники) обозначен результат среди пациентов с эндогенным гиперкортицизмом, но без низкотравматичных переломов (n=78).

Me — медиана, Q<sub>25</sub>—Q<sub>75</sub> — интерквартильный размах. Больные, перенесшие низкотравматичные переломы, отмечали более выраженный болевой синдром по всем трём предложенным шкалам.

## SUMMARY

The objective of this study was to investigate the prevalence of low traumatic fractures, the factors influencing fractures in endogenous Cushing's syndrome (CS) of various etiologies and their contributions into functional abilities and quality of life in patients with CS.

**Materials and methods:** the retrospective data of patients, who had received treatment due to endogenous CS, (2001—2011), was evaluated. All enrolled patients underwent standard spinal radiographs in lateral positions of the vertebrae Th4—L4. Recent low traumatic non-vertebral fractures were recorded in the medical cards. Bone mineral density (BMD) was measured by DXA GE Lunar Prodigy. Serum samples on osteocalcin (OC), carboxy-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen (CTX), late-night cortisol in serum were assayed by electrochemiluminescence (ECLIA). 24h urinary free cortisol (24hUFC) was measured by an immunochemiluminescence assay (extraction with diethyl ether). Functional assessment was performed using «chair rising», «up and go» and «tandem» tests. Universal pain assessment tool (verbal descriptor scale, Wong-Baker facial grimace scale, activity tolerance scale), EQ-5D and ECOS-16 questionnaires were given to patients and they self-reported their conditions.

**Results:** Among 215 patients, 178 were females and 37 males, median age 35 (Q<sub>25</sub>—Q<sub>75</sub> 27—48); 88 patients (40,9%) had low traumatic fractures, including vertebral fractures in 76 cases (in 60 cases multiple vertebral fractures) and non-vertebral fractures in 27 cases (17 patients had rib fractures, 3 — fractures of metatarsal bones, 2 — fractures of radius, 2 — fractures of tibia and fibula, 1 — humerus, 1 — breastbone; 1 — hip fracture). Patients with fractures had higher 24hUFC, late-night cortisol in serum, lower OC, Total Hip BMD, but did not differ in age, BMI, CTx or etiology of CS. After applying the logistic regression analysis

(adjusted for sex, age, BMI, BMD, OC), the main predictor of fractures was late-night serum cortisol level (p=0,001). Patients with late-night serum cortisol higher than 597 nmol/l were more likely to have low traumatic fractures (Odds ratio 2,86 (95%CI 1,55—5,28) p=0,001). Patients with fractures suffered from more pain and reported worse functional abilities. They had slightly worse results in «tandem» test, but did not differ in other functional tests, which assessed mainly muscle power.

**Conclusions:** Patients with CS have very high risk of low traumatic fractures. The severity of hypercortisolemia is the best predictor of low traumatic fractures in patients with CS. Patients with fractures suffered from more severe pain and because of this they restricted their daily activity even more than patients with CS without fractures. Consequently, patients with higher levels of late-night serum cortisol need earlier preventive treatment for osteoporosis.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kalsas G, Makras P.: Skeletal diseases in Cushing's syndrome: osteoporosis versus arthropathy.// Neuroendocrinology, 2010, Vol. 92 (suppl 1), pp. 60—64.
2. Cushing H.: The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism).// Bull Johns Hopkins Hosp, 1932 Vol. 50, pp. 137—195.
3. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian J, Boonen S, Borgstrom F, Cooper C, Diez Perez A, Eastell R, Hofbauer LC, Kanis JA, Langdahl BL, Lesnyak O, Lorene R, McCloskey E, Messina OD, Napoli N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Sambrook PN, Silverman S, Sosa M, Stepan J, Suppan G, Wahl DA, Compston JE, Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group 2012 A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporosis International, 2012, Vol. 23, pp. 2257—2276.
4. 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.

5. Wang F-S, Lin C-L, Chen Y-J, Wang C-J, Yang KD, Huang Y-T, Sun Y-C, Huang H-C.: Secreted frizzled-related protein 1 modulates glucocorticoid attenuation of osteogenic activities and bone mass. // J. Endocrinology, 2005, Vol. 146, pp. 2415—2423.

6. Wang F-S, Ko J-Y, Yeh D-W, Ke H-C, Wu H-L.: Modulation of dickkopf-1 attenuates glucocorticoid induction of osteoblast apoptosis, adipocytic differentiation and bone mass loss. // Endocrinology, 2008, Vol. 149, pp. 1793—1801.

7. Yao W, Cheng Z, Busse C, Pham A, Nakamura MC, Lane NE.: Glucocorticoid excess in mice results in early activation of osteoclastogenesis and adipogenesis and prolonged suppression of osteogenesis. // Arthritis Rheum, 2008, Vol. 58, pp. 1674—1686.

8. Swanson C, Lorentzon M, Conaway HH, Lerner UH.: Glucocorticoid regulation of osteoclast differentiation and expression of receptor activator of nuclear factor-kappaB in mouse calvarial bones. // Endocrinology, 2006, Vol. 147, pp. 3613—3622.

9. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP.: Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. // Osteoporosis International, 2007, Vol. 18, pp. 1319—1328.

10. Van Hozegand RA, Hamdy NA.: Skeletal morbidity in inflammatory bowel disease. // Scand J Gastroenterology, 2006, Vol. 243: S59—S64.

11. Lekamwasam S, Trivedi DP, Khaw KT. An association between respiratory function and bone mineral density in women from the general community: a cross sectional study. // Osteoporosis Int. 2002, Vol. 13, pp. 710—715.

12. Рожинская Л.Я. «Остеопенический синдром при заболеваниях эндокринной системы и постменопаузальный остеопороз: патогенетические аспекты, диагностика и лечение». Диссертация докторская, Москва 2002.

13. Lukert BP, Higgins JC, Stoskopf MM.: Serum osteocalcin is increased in patients with hyperthyroidism and decreased in patients receiving glucocorticoids. // J. Clin Endocrinol Metab, 1986, Vol. 62, pp. 1056—1058.

14. Szappanos A, Toke J, Lippai D, Patocs A, Igaz P, Szucs N, Futo L, Glaz E, Racz K, Toth M. // Bone turnover in patients with endogenous Cushing's syndrome before and after successful treatment. Osteoporosis International, 2010, Vol. 21, pp. 637—645.

15. Kristo C, Jemtland R, Ueland T, Godang K, Bollerslev J.: Restoration of the coupling process and normalization of bone mass following successful treatment of endogenous Cushing's syndrome: a prospective, long-term study. // European J. Endocrinology, 2006, Vol. 154, pp. 109—118.

16. Sereg M, Toke J, Patocs A, Varga I, Igaz P, Szucs N, Horanyi J, Pusztai P, Czifjak S, Glaz E, Racz K, Toth M.: Diagnostic performance of salivary cortisol and serum osteocalcin measurements in patients with overt and subclinical Cushing's syndrome. // Steroids, 2011, Vol. 76, pp. 38—42.

17. 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 маркера костного обмена — остеокальцина — для диагностики эндогенного гиперкортицизма и вторичного остеопороза. // Ж. Остеопороз и Остеопатии, 2011 № 2, стр. 7—10.

18. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C.: Use of oral corticosteroids and risk of fractures. // J. Bone Miner Res, 2000 Vol. 15, pp. 933—1000.

19. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton LJ III, Tenenhouse A, Reeve J, Silman AJ, Pols HA, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D.: A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. // J. Bone Miner Res, 2004 Vol. 19, pp. 893—899.

20. Tauchmanova 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.

21. Vestergaard P, Lindholm J, Jorgensen JOI, Hagen C, Hoeck HC, Laurberg P, Rejnmark L, Brixen K, Kristensen L, Feldt-Rasmussen U, Mosekilde L.: Increased risk of osteoporotic fractures in patients with Cushing's syndrome. European J. Endocrinology, 2002, Vol. 146, pp. 51—56.

22. 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.

23. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM.: The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. // J. Clin Endocrinol Metab, 2008, Vol. 93, pp. 1526—1540.

24. Genant HK, Wu CY, van Kujik C, Nevitt MC.: Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J. Bone Miner Res, 1993, Vol. 8, pp. 1137—1148.

25. Runge M, Rehfeld G, Resnick E.: Balance training and exercise in geriatric patients. // J. Musculoskel Neuronal Interact, 2000, Vol. 1, pp. 54—58.

26. Gill TM, Williams CS, Tinetti ME.: Assessing risk for the onset of functional dependence among older adults: the role of physical performance. // J. American Geriatr Soc, 1995, Vol. 43, pp. 603—609.

27. Podsiadlo D, Richardson S.: The timed «Up and go»: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. // J. Am. Geriatr Soc, 1991, Vol. 39 (2), pp. 142—148.

28. Mathias S, Nayak US, Isaacs B.: Balance in elderly patients: the «get-up and go» test. // Arch Phys Med Rehabil, 1986, Vol. 67, pp. 387—389.

29. Zhu K, Devine A, Prince RL: Timed Up and Go test and BMD as predictors of fractures: a 10-year longitudinal study. // J. Bone Mineral Research, 2008, Vol. 23, s119.

30. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB.: Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. // New England J. Medicine, 1995, Vol. 332, pp. 556—561.

31. Rabin R, Oemar M, Oppe M.: EQ-5D-3L User Guide: Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. Version 4.0 April 2011.

32. Abourzazzak FE, Allali F, Rostom S, Hmamouchi I, Ichchou L, Mansouri LE, Bennani L, Khazzani H, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N.: Factors influencing quality of life in Moroccan postmenopausal women with osteoporotic vertebral fracture assessed by ECOS 16 questionnaire. // Health and quality of life outcomes, 2009, Vol. 7, pp. 23—31.

33. Badia X, Diez-Perez A, Lahoz R, Lizan L, Nogues X, Iborra J.: The ECOS-16 questionnaire for the evaluation of health related quality of life in post-menopausal women with osteoporosis. // Health and quality of life outcomes, 2004, Vol. 2, pp. 41—52.

34. Salaffi F, Malavolta N, Cimmino MA, Di Matteo L, Scendoni P, Carotti M, Stancati A, Mule R, Fringato M, Gutierrez M, Grassi W, Italian Multicentre Osteoporotic Fracture (MOF) Study Group.: Validity and reliability of the Italian version of the ECOS-16 questionnaire in postmenopausal women with prevalent vertebral fractures due to osteoporosis. // Clin Exp Rheumatol. 2007, Vol. 25, pp. 390—403.

35. Hoskisson EC.: Measurement of pain. // J. Rheumatology, 1982, Vol. 9, pp. 768—769.

36. 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—1133.

37. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В., Дзеранова Л.К., Марова Е.И., Арапова С.Д., Молитвословова Н.Н., Зенкова Т.С., Мельниченко Г.А., Дедов И.И.: «Метаболические осложнения эндогенного гиперкортицизма. Выбор пациентов для скрининга». Ж. Ожирение и Метаболизм, 2013, Том 34. № 1, стр 29—34.

38. Рожинская Л.Я. «Системный остеопороз». Практическое руководство для врачей, 2-ое издание (переработанное и дополненное). Издательство Мокеев, Москва 2000г, 195 стр.

39. Minne HW, Leidig G, Wuster C, Siromachkostov L, Baldauf G, Bickel R, Sauer P, Lojen M, Ziegler R.: A newly defined spine deformity index (SDI) to quantitative vertebral crush fractures in patients with osteoporosis. Bone Miner J, 1988, Vol. 3, pp. 335—349.

40. Chiodini I, Viti R, Coletti F et al. Eugonadal male patients with adrenal incidentalomas and subclinical hypercortisolism have increase rate of vertebral fractures. // Clin Endocrinol (Oxf.), 2009, Vol 70, pp. 208—213.

41. Morelli V, Eller-Vainicher C, Salcuni AS, Coletti F, Iorio L, Muscogiuri G, Della Casa S, Arosio M, Ambrosi B, Beck-Peccoz P, Chiodini I.: Risk of new vertebral fractures in patients with adrenal incidentaloma with and without subclinical hypercortisolism: a multicenter longitudinal study. J. Bone Mineral Research, 2011, Vol. 26, pp. 1816—1821.

42. Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A, Pereira AM.: The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects. European J. Endocrinology, 2012, Vol. 167, pp. 311—326.

43. Johnson MD, Woodburn CJ, Vance ML.: Quality of life in patients with a pituitary adenoma. Pituitary, 2003, Vol. 6, pp. 81—87.

44. van Aken MO, Pereira AM, Biermasz NR, van Thiel SW, Hofstijzer HC, Smit JW, Roelfsema F, Lamberts SW, Romijn JA.: Quality of life in patients after long-term biochemical cure of Cushing's disease. J. Clinical Endocrinology and Metabolism, 2005, Vol. 90, pp. 3279—3286.

45. Lindsay JR, Nansel T, Baid S, Gumowski J, Nieman LK.: Long-term impaired quality of life in Cushing's syndrome despite initial improvement after surgical remission. J Clinical Endocrinology and Metabolism, 2006, Vol. 91, pp. 447—453.

46. Webb SM, Badia X, Barahona MJ, Colao A, Strasburger CJ, Tabarin A, van Aken MO, Pivonello R, Stalla G, Lamberts SW, Glusman JE.: Evaluation of health-related quality of life in patients with Cushing's syndrome with a new questionnaire. European J. Endocrinology, 2008, Vol. 158, pp. 623—630.

47. Heald AH, Ghosh S, Bray S, Gibson C, Anderson SG, Buckler H, Fowler HL.: Long-term negative impact on quality of life in patients with successfully treated Cushing's disease. Clinical Endocrinology, 2004, Vol. 61, pp. 458—465.

48. van Aken MO, Pivonello R, Stalla G, Lamberts SW, Glusman JE.: Evaluation of health-related quality of life in patients with Cushing's syndrome with a new questionnaire. European J. Endocrinology, 2008, Vol. 158, pp. 623—630.