

# ДИНАМИКА МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ, МАРКЕРОВ КОСТНОГО ОБМЕНА И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ЭНДОГЕННЫМ ГИПЕРКОРТИЦИЗМОМ ПОСЛЕ ДОСТИЖЕНИЯ РЕМИССИИ ЭНДОГЕННОГО ГИПЕРКОРТИЦИЗМА

Н.В.ДРАГУНОВА\*, Ж.Е.БЕЛАЯ, Л.Я.РОЖИНСКАЯ, Н.И.САЗОНОВА, Т.О.ЧЕРНОВА, А.В.ИЛЬИН  
ФГБУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ (Директор – академик РАН И.И.Дедов)

**Цель:** изучить степень восстановления минеральной плотности кости (МПК), маркеров костного обмена, качества жизни пациентов с эндогенным гиперкортицизмом (ЭГ) через 12 месяцев после достижения ремиссии заболевания.

**Материалы и методы:** выполнена проспективная оценка состояния 21 пациента в активной стадии ЭГ и после достижения ремиссии заболевания (пациенты получали заместительную гормональную терапию – гидрокортизона ацетат или имели нормальный уровень свободного кортизола в суточной моче и нормальные показатели кортизола крови в 23:00) через 12 месяцев. Всем пациентам была выполнена рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника с целью выявления переломов. Измерение МПК проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) области поясничного отдела позвоночника (L1-L4) и проксимального отдела бедра (Prodigy, Lunar, GE, USA). Измерение уровня свободного кортизола в суточной моче выполнено на аппарате VitrosECi. Маркеры костного обмена, а также кортизол крови в вечернее время измерялись на аппарате ECLIA Cobase 601 Roche. Оценка качества жизни пациентов проводилась с помощью опросников EQ5-D, визуально – аналоговой шкалы ECOS-16, шкалы болевого синдрома Вонг–Бейкера. Для оценки функциональных возможностей проводились следующие тесты: тест «подъема» со стула, тест «встать и идти» и «тандем».

**Результаты:** в исследование были включены 17 (80%) женщины и 4 (20%) мужчины, медиана возраста (Q25-Q75) – 41 (33-49) лет, у 10 (48%) пациентов были диагностированы низкотравматичные переломы: у 7 были выявлены переломы тел позвонков и у 3 – переломы ребер до излечения БИК. После достижения ремиссии заболевания через 12 месяцев новых переломов не диагностировано, выявлено улучшение показателей Z-критерия во всех областях: L1–L4 -1,8 стандартных отклонений (СО) (-2,6; -0,5) в активной стадии ЭГ vs -1,2 СО [-2,2; -0,5] после достижения ремиссии заболевания через 12 месяцев (p=0,05); в шейке бедра Z-критерий -0,9СО [-1,7; -0,8] vs -0,7СО [-1,6; -0,3] (p=0,003); повышение содержания маркеров костного обмена: остеокальцина с 8,2 (6,9-12,0) до 22,7 (12,1-36,5) ng/ml (p=0,01) и СТх с 0,35(0,22-0,63) до 0,7(0,28-1,05) ng/ml (p=0,01); в то же время уровень свободного кортизола в суточной моче снизился с 1449 (926,4-2371) pmol/24h до 66,4 (54,2-76,4) pmol/24h (p=0,01). Значительное улучшение качества жизни получено по всем доменам опросника ECOS16. Согласно опроснику EQ-5D у пациентов уменьшился болевой синдром 1,35 (0,49) vs 1,12 (0,34) (p=0,04), и они отмечали улучшение своего здоровья согласно самостоятельной отметке визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) с 49 (18,9) до 68 (10,9) баллов (p=0,004), статистически значимых различий по другим показателям не получено. В 100% случаев пациенты отмечают улучшения со стороны функциональных возможностей, но согласно функциональным тестам, достичь статистически значимых различий не удалось.

**Выводы:** после достижения ремиссии ЭГ выявлено улучшение как МПК, так и качества жизни пациентов с ЭГ, но необходим более длительный период для полного восстановления.



## ВВЕДЕНИЕ

Эндогенный гиперкортицизм (ЭГ) – редкое, тяжелое многосимптомное эндокринное заболевание, связанное с избыточной продукцией кортизола, обусловленное как первичной патологией надпочечников, так и гиперстимуляцией надпочечников вследствие гиперпродукции АКТГ. Одним из системных проявлений избытка глюкокортикоидов (ГК) является развитие глюкокортикоидного остеопороза (ГКО), сопровождающегося снижением МПК и переломами при минимальной травме [1,2]. Высокие концентрации ГК оказывают многофакторное воздействие на опорно-двигательную систему человека. Проксимальная миопатия, гипокалиемия, приводящие к мышечной слабости, отрицательный кальциевый баланс, гипогонадизм, снижение соматотропного гормона (СТГ), инсулиноподобного фактора роста 1 и витамина D значительно усугубляют локальное негативное воздействие ГК на костную ремоделирующую единицу [3,4,5]. Клинически наблюдается небольшое снижение минеральной плотности кости (МПК), преимущественно в по-

ясничном отделе позвоночника, что говорит о наибольшем влиянии ГК на трабекулярную костную ткань. Распространенность низкотравматичных переломов по данным различных авторов варьирует от 30–70% [6-9]. Структурные и функциональные изменения со стороны костной ткани приводят к инвалидизации пациентов и снижению качества жизни в активной стадии ЭГ [6,10]. Вместе с тем, в 79% случаев после хирургического лечения гиперкортицизма удается достигнуть ремиссии заболевания [11]. В стадии ремиссии ЭГ качество жизни пациентов значительно улучшается, но по ряду данных остается несколько хуже, чем в общей популяции [12]. Ухудшение качества жизни после достижения ремиссии заболевания может быть обусловлено развитием гипопитуитаризма в исходе трансназальной аденомэктомии и необходимостью пожизненной заместительной терапией [13]. Кроме того, развитие необратимых осложнений в активной фазе заболевания или неполная регрессия развившихся нарушений может стать причиной не

\* e-mail: dragunova.natalia@gmail.com

только ухудшения качества жизни, но и стойкой инвалидизации больного [14].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить степень восстановления МПК, показателей костного метаболизма и качество жизни пациентов после достижения ремиссии ЭГ.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование был включен 21 пациент в активной стадии ЭГ, а затем в стадии ремиссии, подтвержденных клинически и на основании лабораторных исследований. С целью подтверждения ЭГ всем пациентам проводилось исследование свободного кортизола в суточной моче (референсные значения 60—413 нмоль/л), малая проба с дексаметазоном (исследование уровня кортизола крови в утренние часы на фоне 1 мг дексаметазона, принятого накануне вечером). Измерение уровня свободного кортизола в суточной моче выполнено на аппарате VitrosECi. Маркеры костного обмена (остеокальцин и С-концевой телопептид коллагена I типа – СТх), а также кортизол крови в вечернее время измерялись на аппарате ECLIA Cobase 601 Roche. В некоторых случаях, выполнялось определение свободного кортизола в вечерней слюне (референсный интервал 0,5-9,4 нмоль/л) [15]. Ремиссия ЭГ устанавливалась либо при сохранении вторичной надпочечниковой недостаточности, требующей заместительной терапии, либо на основании регресса симптомов гиперкортицизма с нормализацией секреции кортизола и АКТГ.

Рост измерялся с помощью стадиометра, индекс массы тела рассчитывался как масса тела пациента в кг, деленная на рост в метрах, возведенный в квадрат.

Исследование качества жизни пациентов с ЭГ проводилось с помощью опросников: EQ-5D (самостоятельная оценка подвижности, возможности ухода за собой, обычная деятельность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия, а также визуально – аналоговую шкалы (ВАШ), в которой пациент может отметить состояние здоровья от 0 (наихудшее состояние здоровья) до 100% (наилучшее состояние здоровья) [16]. Кроме того, больным выдавался опросник ECOS – 16, который был специально разработан для оценки качества жизни у пациентов с переломами позвонков [17–20]. Болевой синдром оценивался по визуально-аналоговой шкале; шкале эмоционального восприятия болевого синдрома Wong – Baker и шкале ограничения активности, обусловленной болевым синдромом.

Всем пациентам проводилась оценка рентгенограмм поясничного и грудного отделов позвоночника в боковой проекции Th4-L4, выполненных на аппарате AxiomIcons R200 «Siemens» [21]. Измерение МПК проводили с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) на аппарате Prodigy, LUNAR (GE, USA) в поясничном отделе позвоночника (L1-L4), шейке бедра (Neck) и в проксимальном отделе бедренной кости в целом (TotalHip).

С целью оценки мышечной силы пациентам проводились функциональные тесты:

Тест «подъема» со стула. Для проведения теста «подъем со стула» пациента просили встать со стула 5 раз подряд с руками, сложенными на груди, при каждом подъеме пациент должен был полностью разогнуть колени. Время, за которое пациент выполнял тест, измерялось с помощью секундомера. Тест оценивает преимущественно функциональные возможности мышц нижних конечностей. Если пациент выполняет тест за 10 секунд или же меньше, это говорит о хороших функциональных возможностях мышц, 11 секунд и более свидетельствует о неустойчивости походки [22,23].

Тест «встать и идти на время». Для проведения теста «встать и идти на время» пациента просили встать со стула, пройти 3 м, обойти предмет на полу, вернуться и сесть на стул. Время, за которое пациент выполнял тест, измерялось с помощью секундомера. Было разрешено использовать предметы, которые пациент использовал в повседневной жизни для поддержания равновесия (трость, ходунки) [24,25].

Тест «тандем». Для проведения теста пациента просили поставить обе ноги в одну линию, соприкасаясь носком одной ноги с пяткой другой ноги и так стоять в течение 30 секунд, не используя дополнительные предметы для поддержания равновесия [26].

Полученные данные обрабатывались с использованием пакета программы Statistica 8,0 (StatSoftInc., США) и SPSS 16,0. Если количественные параметры не соответствовали нормальному распределению, результаты были представлены как медианы (Me) и интерквартильный интервал (Q25-Q75), а также максимальное и минимальное значение (Min-Max), в других случаях среднее (M) и стандартное отклонение (данные опросников и качества жизни). Для сравнения двух зависимых групп использовался Т-критерий Вилкоксона. Для выявления корреляционной зависимости использовался корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Пирсона или Спирмана. За статистически значимое принимали значение  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-инструментальное и лабораторное обследование проведено 21 пациенту в активной стадии ЭГ различного генеза и затем после достижения ремиссии заболевания (4 мужчин и 17 женщин). Медиана возраста на момент включения в исследование составила 41 год [33–49]. Болезнь Иценко–Кушинга была диагностирована у 18 пациентов (85%), синдром эктопической продукции АКТГ – у 2-х пациентов (10%) и синдром Иценко – Кушинга – у 1 пациента (5%). У 10 (48%) пациентов были диагностированы переломы различной локализации и у 11 (52%) переломы отсутствовали. У 7 пациентов были выявлены переломы тел позвонков, у 1 – переломы плюсневых костей, у 3 – переломы ребер. Общая характеристика пациентов на момент включения в исследование и через год их динамической оценки представлена в табл.1. Все пациенты в активной стадии ЭГ имели повышенный уровень кортизола в суточной моче, низкий уровень остеокальцина. Статистически значимой корреляционной зависимости между уровнем остеокальцина и СТх у пациентов в активной стадии ЭГ не получено

Таблица 1.

Общая характеристика включенных пациентов исходно и через год после достижения ремиссии.

Параметр	ЭГ, активная фаза Ме Min-Max (Q25-Q75) N= 21	ЭГ, ремиссия 12 мес Ме Min-Max (Q25-Q75) N=21	P
ИМТ, кг/см <sup>2</sup>	30,4 21-41,2 (25-35,4)	27,2 19,03-37,18 (23,14-30,42)	0,009
ИФР – 1 (нг/мл)	185 73,7-283,1 (137,7-220,3)	149,9 24,4-359 (51,1-217,8)	0,86
Остеокальцин (нг/мл)	8,2 3,9-17,3 (6,9-12)	22,7 0,53-78,4 (12,1-36,5)	0,01
С-концевой телопептид коллагена типа I (нг/мл)	0,35 0,14-0,73 (0,22-0,63)	0,7 0,12-20,2 (0,28-1,05)	0,01
Витамин Д (нг/мл)	15,8 5,6-31,1 (9,9-22,8)	19,5 8,1-39,3 (16,4-24,3)	0,02
Свободный кортизол в суточной моче (нмоль/24 часа)	1449 224,1-926,4 (926,4-2371)	66,4 12-346,4 (54,2-76,4)	0,01

Таблица 2.

Характеристика МПК у пациентов в активной стадии ЭГ и после достижения ремиссии заболевания

Показатель	ЭГ, активная стадия Ме (Q25—Q75) Min-Max	ЭГ, ремиссия 12 месяцев Ме (Q25—Q75) Min – Max	P
L1-L4 г/см <sup>2</sup>	1,002 (0,926 – 1,09) 0,619—1,244	0,893 (0,637—0,929) 0,637-0,929	0,001
L1-L4 Z-критерий	-1,8 (-2,6 — -0,4) -4,5 — -0,1	-1,2 (-2,2— -0,5) -4,9 -0,3	0,05
Neck г/см <sup>2</sup>	0,893 (0,805—0,929) 0,637—1,054	0,887 (0,817—0,958) 0,600—1073	0,06
Neck Z-критерий	-0,9 (-1,5 — -0,7) -2,6 – 0,2	-0,7 (-1,6 — -0,3) -2,3 – 0,8	0,2
Total hip г/см <sup>2</sup>	0,965 (0,850—1,072) 0,604 – 1,191	0,950 (0,873—1059) 0,624—1148	0,4
Total hip Z-кр.	-0,3 (-2-0,8) -2,7-1,3	-0,3 (-0,9-0,3) -2,4 -1,2	0,05
Radius 33% г/см <sup>2</sup>	0,762 (0,720—0,796) 0,639—0,947	0,706 (0,674—0,737) 0,507 – 0,948	0,1
Radius 33% Z-кр.	0,7 (-0,6 – 0,7) -0,3-1,7	-0,4 (-0,8-0,8) -2,9-3,1	0,1

Таблица 3.

Характеристика функциональных возможностей у пациентов в активной стадии ЭГ и после достижения ремиссии 12 месяцев.

Показатель n=21	ЭГ, активная стадия Ме (Q25-Q75) Min - Max	ЭГ, ремиссия заболевания Ме (Q25-Q75) Min-Max	P
Тест «подъема со стула»	11 (9,5—12,5) 9-25	14 (11—15,5) 8-25	0,2
Тест «встать и идти на время»	9 (8—9) 8-9	10 (8—12) 6-41	0,1
Тест – тандем	30 (21 – 30) 15—30	30 (27—30) 1—30	0,5

Таблица 4.

Качество жизни пациентов, оцененное с помощью опросника EQ 5D

Показатель n=21	ЭГ, активная стадия М (СО)	ЭГ, ремиссия 12 М (СО)	P
Подвижность	1,37 (0,6)	1,06 (0,25)	0,06
Уход за собой	1,31 (0,6)	1,06 (0,25)	0,1
Привычная деятельность	1,56 (0,72)	1,18 (0,40)	0,09
Боль/дискомфорт	1,35 (0,49)	1,12 (0,34)	0,04
Тревога/ депрессия	1,43 (0,62)	1,18 (0,40)	0,1
Общий показатель визуально – аналоговой шкалы здоровья	49 (18,9)	68 (10,9)	0,004

Таблица 5.

Оценка качества жизни пациентов с ЭГ в активной стадии и после достижения ремиссии заболевания

Показатель n=21	ЭГ, активная стадия	ЭГ, ремиссия заболевания 12 мес	P
Боль в спине за последнюю неделю	3,25 (1,48)	3,18 (1,6)	0,3
Сила боли в спине	2,62 (0,95)	2,25 (0,7)	0,06
Больно долго стоять	3 (0,81)	2,62 (0,95)	0,05
Боль в спине при наклоне	3 (1,26)	2,31 (1,07)	0,03
Нарушение сна из-за боли в спине	1,75 (1,23)	1,87 (1,45)	0,6
Работа по дому	3,12 (1,02)	2,62 (1,08)	0,09
Подняться на 1-ый этаж	2 (1,03)	1,37 (0,5)	0,1
Самостоятельно одеться	2,37 (1,36)	1,37 (0,61)	0,05
Тяжело наклоняться	2,62 (1,36)	2,25 (1,06)	0,3
Возможность ходить	2,37 (1,14)	2 (1,03)	0,09
Поход к друзьям или родственникам	2,81 (1,37)	2 (1,03)	0,02

Таблица 6.  
Оценка боли по шкалам болевого синдрома

Показатель n=21	ЭГ, активная стадия Me (Q25-Q75) Min-Max	ЭГ, ремиссия заболевания 12 мес Me (Q25-Q75) Min- Max	P
Визуально – аналоговая шкала боли	5 (3–7) 1–4	4 (1–5) 1-4	0,08
Шкала выражений Вонг – Бекэра	2 (2-3) 1-4	2 (1–2) 1–4	0,02
Шкала возможности выполнять действия	2 (2–3) 1–5	2 (1–3) 1–5	0,2

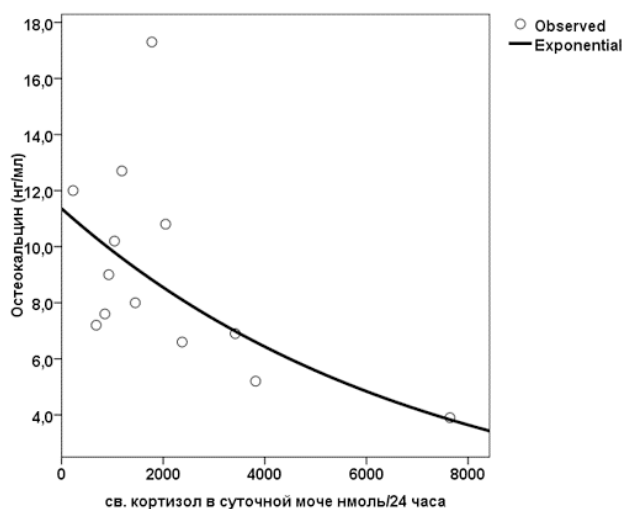


Рис. 1.  
Корреляционная зависимость уровня остеокальцина  
и свободного кортизола в моче у пациентов в активной стадии  
заболевания

( $r=-0,205$ ;  $p=0,481$ ), что может свидетельствовать о разобщении костного обмена. Выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем свободного кортизола в суточной моче и уровнем остеокальцина крови ( $r=-0,55$   $p=0,05$ ) и прямая связь с уровнем СТх в крови (через 12 месяцев после достижения ремиссии заболевания новых переломов зарегистрировано не было. Выявлено статистически значимое улучшение показателей костного обмена: остеокальцина (8,2 vs 22,7;  $p=0,01$ ); С-концевого телопептида коллагена типа I (0,35 vs 0,7;  $p=0,01$ ); витамина Д (15,8 vs 19,5;  $p=0,02$ ).

У пациентов после достижения ремиссии заболевания выявлено достоверное улучшение минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника по Z-критерию (-1,8 vs -1,2;  $p=0,05$ ) и в целом в бедре также по Z-критерию ( $p=0,05$ ).

Значительно меняется и степень оценки болевого синдрома, тревоги, депрессии после достижения ремиссии заболевания. Пациенты отмечают снижение выраженности

болевого синдрома в спине (3 vs 2,31;  $p=0,03$ ), разочарования (2,43 vs 2,06;  $p=0,05$ ), депрессии (3,06 vs 2,37;  $p=0,03$ ). По общей визуально–аналоговой шкале здоровья пациенты отмечают в целом улучшение состояния здоровья (49 vs 68;  $p=0,04$ ).

Статистически значимых улучшений показателей функциональных возможностей мышечной системы после достижения ремиссии заболевания в течение года не получено.

Пациенты нуждаются в длительном наблюдении и динамическом обследовании даже после достижения ремиссии заболевания, включающем не только оценку МПК, коррекцию заместительной терапии, получаемой по поводу вторичной надпочечниковой недостаточности, но и обязательную оценку психо-эмоционального состояния и физическую реабилитацию.

## SUMMARY

This study estimates the recovery of bone mineral density (BMD), markers of bone remodeling and quality of life in patients with endogenous Cushing's syndrome (CS) after 12 months of achieving remission.

**Materials and methods:** 21 patients with CS were prospectively evaluated at active stage of the disease and after being in a full remission (substitutional therapy with hydrocortisone or normal 24 hours urinary free cortisol (24h UFC) and late-night cortisol) during 12 months. A thoracic and lumbar X-ray was performed to reveal vertebral fractures. Bone mineral density (BMD) was measured by DXA (Prodigy; Lunar; GE, USA). The level of 24h UFC was measured on a VitrosECi. Late-night serum cortisol and markers of bone remodeling were assayed by ECLIA Cobas e601 Roche. Patients fulfilled EQ-5D, ECOS-16 questionnaires and performed "up-and-go", "tandem" and "chair-rising" tests.

**Results:** Among enrolled patients 17 (80%) were females and 4 (20%) – males; median of age (Q25-Q75) - 41 (33-49) years old; in 10 cases (48%) low traumatic fractures were diagnosed: 7 patients suffered from vertebral fractures; in 3 cases – ribs fractures. After the achieving remission no new fractures were registered and significant improvement in Z-score was revealed at all regions: L1-L4 -1,8 [-2,6; -0,5] at active stage vs -1,2 [-2,2; -0,5] after 12 months of remission ( $p=0,05$ ); Neck Z-score -0,9 [-1,7; -0,8] vs -0,7 [-1,6; -0,3], ( $p=0,003$ ). The level of both bone metabolism markers increased: osteocalcin from 8,2 (6,9-12,0) to 22,7 (12,1-36,5) ng/ml ( $p=0,01$ ) and CTx from 0,35 (0,22-0,63) to 0,7 (0,28-1,05) ng/ml ( $p=0,01$ ); whereas 24hUFC decreased from 1449 (926,4-2371) nmol/24h to 66,4 (54,2-76,4) nmol/24h ( $p=0,01$ ). The quality of life significantly improved at all dimensions if measured by ECOS-16. According to the EQ-5D patients suffered less from pain 1,35 (0,49) vs 1,12 (0,34), ( $p=0,04$ ) and reported the improvement in their health (visual analogue scale) from 49 (18,9) to 68 (10,9), ( $p=0,004$ ), but did not differ in others dimensions. Although 100% of patients admitted the improvement in their functional ability, the difference in functional tests did not reach statistical significance.

**Conclusions:** Achieving the remission of CS improves BMD and quality of life in patients with CS. However, longer time is needed for full recovery, including the functional performance.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Tóth M, Grossman A., Glucocorticoid-induced osteoporosis: lessons from Cushing's syndrome; *ClinEndocrinol (Oxf)*. 2013 Mar 2. doi: 10.1111/cen.12189.
2. Lekva T, Ueland T, Bøyum H, Evang JA, Godang K, Bollerslev J. TXNIP is highly regulated in bone biopsies from patients with endogenous Cushing's syndrome and related to bone turnover. *Eur J Endocrinol*. 2012 Jun;166(6):1039-48. doi: 10.1530/EJE-11-1082. Epub 2012 Mar 26.
3. Belaya Z.E, Rozhinskaya L.Y, Solodovnikov A.G, Dragunova N.V, Melnichenko G.A.: Glucocorticoid - induced osteoporosis: fracture and bone remodeling in patients with endogenous Cushing's syndrome. Series: Endocrinology Research and Clinical Developments. Online Book, Published by Nova Science Publishers, Inc New-York, 2013, 55 pp; ISBN: 978-1-62948-341-2
4. Драгунова Н.В, Белая Ж.Е, Рожинская Л.Я.: Состояние костно-мышечной системы при эндогенном гиперкортицизме. *Остеопороз и Остеопатии* 2012; 3: с.18—24
5. 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. *Остеопороз и остеопатии* 2012; 2: с.3—8
6. Белая Ж.Е., Драгунова Н.В, Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А, Дзеранова Л.К., Дедов И.И. Низкотравматичные переломы у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. Предикторы и факторы риска, влияние на качество жизни. *Остеопороз и остеопатии* 2013; 1: с.7—13
7. Рожинская Л.Я. Остеопенический синдром при заболеваниях эндокринной системы и постменопаузальный остеопороз: патогенетические аспекты, диагностика и лечение. Дисс. Док. Мед наук; Москва 2002
8. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton J, Tenenhouse A, Reeve J, Silman AJ, Pols HAP, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D.: A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone and Mineral Research* 2004; Vol. 19: p. 893—899
9. 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: p. 1779—1784
10. Kaltsas G, Makras P. Skeletal diseases in Cushing's syndrome: osteoporosis versus arthropathy. *Neuroendocrinology* 2010; 92 Suppl 1:60-4. doi: 10.1159/000314298. Epub 2010 Sep 10.
11. Григорьев А.Ю. Нейрохирургическое лечение пациентов с болезнью Иценко-Кушинга и акромегалией. Дисс. Док. Мед наук 2011: с. 257
12. Lindsay J.R, Nansel T, Baid S, Gumovski J, Nieman L.K. Long-term impaired quality of life in Cushing's syndrome despite initial improvement after surgical remission. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2006; Vol. 91: p. 447—453
13. Heald A.H, Ghosh S, Bray S, Gibson C, Anderson S.G, Buckler H, Fowler H.L. Long-term negative impact on quality of life in patients with successfully treated Cushing's disease. *Clin Endocrinol* 2004; Vol. 61: p. 458—465
14. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Tauchmanova L, Facciano A, Lombardi G, Colao A. Cushing's syndrome: Aftermath of the cure. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; Vol. 51: p.1381—1391
15. 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 электрохемилуминисцентный метод определения кортизола в слюне для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением. *Ожирение и метаболизм* 2011; том 27: 2: с. 56—63
16. Balestroni G, Bertolotti G., EuroQol-5D (EQ-5D): an instrument for measuring quality of life. *Monaldi Arch Chest Dis* 2012 Sep;78(3):p.155-159.
17. Rabin R, Oemar M, Oppe M.: EQ-5D-3LU ser Guide: Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. Version 4.0 April 2011
18. Abourzazzak F.E, Allali F, Rostom S, Hmamouchi I, Ichchou L, Mansouri L.E, 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: p. 23—31
19. 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: p. 41-52;
20. 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: p. 390—403
21. Genant H.K, Wu C.Y, van Kujik C, Nevitt M.C. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J. Bone Miner Res* 1993; 8: p.1137-1148
22. Podsiadlo D, et.al. *J. Am. Geriatr Soc*, 1991, Vol. 39 (2), pp. 142—14834,
23. Mathias S, et.al. *Arch Phys Med Rehabil*, 1986, Vol. 67, pp. 387—389
24. Runge M, Rehfeld G, Resnick E.: Balance training and exercise in geriatric patients. *J. Musculoskel Neuronal Interact* 2000; Vol. 1: p. 54—58
25. 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: p. 603—609
26. Williams CS, et.al. *J. American Geriatr Soc* 1995; Vol. 43: p. 603-609 Guralnik JM, et.al. *New England J. Medicine*, 1995, Vol. 332, pp. 556—561
27. 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: p. 109—118
28. Futo L, Toke J, Patocs A, Szappanos A, et al. Skeletal differences in bone mineral area and content before and after cure of endogenous Cushing's syndrome. *J. Osteoporosis Int* 2008; Vol. 19: p. 941—949
29. Barahona M, Sucunza N, Resmini E, et al. Deleterious Effects of Glucocorticoid replacement on bone in women after long-term remission of Cushing's syndrome. *J. of Bone Miner. Res.* 2009, Vol. 24, pp. 1841—1846
30. Vestergaard P, Lindholm J, Jorgensen J, et al. Increased risk of osteoporotic fractures in patients with Cushing's syndrome. *European J. Endocrinol* 2002; Vol. 146: p. 51—56
31. Ammini A.C, Tandon N, Gupta N, et al. Etiology and clinical profile of patients with Cushing's syndrome: A single center experience. *Indian J Endocrinol Metab* 2014 Jan;18(1):99-105. doi: 10.4103/2230-8210.126586..
32. Ragnarsson O, Johannsson G. Cushing's syndrome: a structured short- and long-term management plan for patients in remission. *Eur J Endocrinol* 2013 Oct 4;169(5): R139-152. doi: 10.1530/EJE-13-0534. Print 2013 Nov.