

СОСТОЯНИЕ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЭНДОГЕННОМ ГИПЕРКОРТИЦИЗМЕ

Н.В. ДРАГУНОВА¹, Ж.Е. БЕЛАЯ², Л.Я. РОЖИНСКАЯ³

¹ аспирант отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (директор – академик РАН и РАМН, профессор И.И. Дедов), Москва;

² к.м.н., ст.н.с. отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (директор – академик РАН и РАМН профессор И.И. Дедов), Москва;

³ зав. отделением нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (директор – академик РАН и РАМН профессор И.И. Дедов), Москва

Представлены современные данные литературы о патогенезе, клинических проявлениях и методах лечения вторичного остеопороза при эндогенном гиперкортицизме. Повышение уровня глюкокортикоидов приводит к потере костной массы, нарушению микроархитектоники и переломам при минимальной травме, главным образом из-за снижения костеобразования. Снижение половых гормонов и развитие миопатии снижает мышечную силу, увеличивает риск падений и усугубляет риск низкотравматичных переломов. За последние годы стали доступны новые экспериментальные данные, объясняющие эти изменения на уровне сигнальных путей RANK/RANKL/OPG, Wnt сигнального пути. В настоящем обзоре обсуждаются результаты этих работ, даются практические рекомендации и поднимаются вопросы для будущих исследований.



Низкотравматичные переломы были включены Харвеем Кушингом в первое историческое описание клинических проявлений гиперкортицизма у 8 пациентов с гормонально-активной базофильной аденомой гипофиза [1]. В дальнейшем было проведено большое количество исследований, подтверждающих высокую частоту низкотравматичных переломов и снижение минеральной плотности кости (МПК) различной степени у пациентов с гиперкортицизмом [2, 3].

Распространённость эндогенного гиперкортицизма (ЭГ) составляет приблизительно 1 случай на 500 000 человек. ЭГ может быть обусловлен опухолью гипофиза, которая секретирует чрезмерное количество АКТГ; периферической нейроэндокринной опухолью, являющейся эктопическим источником АКТГ и аденомой/карциномой или гиперплазией надпочечников. Во всех случаях гиперкортицизм отрицательно влияет на опорно-двигательный аппарат [4]. Ухудшение структурного и функционального состояния костно-мышечной системы остается важнейшей причиной инвалидности у пациентов с синдромом Кушинга. Низкотравматичные переломы могут быть первым клинически значимым проявлениями скрытого эндогенного синдрома Кушинга [5].

Патогенез глюкокортикоидного остеопороза

Избыточное содержание глюкокортикоидов оказывает как прямое негативное влияние на процессы ремоделирования, так и опосредованно ухудшает качество костной ткани.

При гиперкортицизме снижается абсорбция кальция из желудочно-кишечного тракта и реабсорбция кальция в почечных канальцах, наиболее вероятно, через отрицательное влияние избытка глюкокортикоидов на содержание витамина Д, его всасывание в тонком кишечнике и трансформацию в активный метаболит [6, 7].

Глюкокортикоиды (ГК) влияют на продукцию и активность других гормонов, которые регулируют костный и кальциевый метаболизм, таких как гонадотропные гормоны, гормон роста, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) [8]. У пациентов с гиперкортицизмом часто выявляют низкий уровень тестостерона и эстрогенов [9, 10]. Minetto M. и соавторы обнаружили положительную корреляционную связь между уровнем тестостерона и МПК у пациентов с гиперкортицизмом, что подтверждает вклад ГК в развитие остеопороза на уровне регуляции выработки половых гормонов [11].

Происходит два этапа потери костной ткани: быстрый, когда МПК уменьшается, возможно, из-за повышенной

резорбции костной ткани, и более медленный, наиболее вероятно, связанный с нарушением костеобразования [7]. Эффекты ГК на костную ткань включают в себя также нарушение костной архитектуры, геометрии и процессов ремоделирования [12].

Все клетки костной ткани экспрессируют на своей поверхности рецепторы к ГК [13]. ГК повышают экспрессию RANKL (лиганда рецептора-активатора ядерного фактора NFκB-RANK), и уменьшается синтез остеопротегерина (ОПГ), естественного антагониста RANKL [14, 15]. Более того, ГК увеличивают экспрессию макрофагального колониестимулирующего фактора, увеличивая период жизни остеокластов.

Однако наиболее пагубным проявлением влияния гиперкортицизма на кость является выраженное уменьшение количества остеобластов и снижение их функции [16]. Избыток ГК ухудшает дифференцировку остеобластов путем ингибирования сигнального пути Wnt-β-катенина, изменяя экспрессию Диккоф-1, секретируемого белка, связывающего Фризельд-1 и индукцию экспрессии Notch-рецепторов, что приводит к увеличению интенсивности апоптоза остеобластов и остеоцитов посредством активации каспазы-3 [17, 18].

Апоптоз остеоцитов может быть дополнительным важным механизмом, в результате которого развивается стероидный остеопороз, в то время как разрыв связи между остеоцитами может приводить к нарушению сигнальной системы, которая в норме стимулирует замещение костной ткани [19]. Таким образом, основной эффект ГК на остеоциты заключается в непропорциональной потере прочности костной ткани относительно её массы. Недавнее исследование показало, что глюкокортикоидный фактор транскрипции гена лейкин циппер (leucine zipper gene (LZ)) является основным параметром, регулирующим созревание остеобластов и костный метаболизм [20].

В последнее время всё больший интерес вызывает вопрос о генетически опосредованной чувствительности различных тканей к ГК, что, вероятно, обусловлено полиморфизмом гена рецептора к ГК, варианты которого влияют на метаболизм костной ткани и/или МПК у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом [21]. Szappanos A и соавторы (2009) сравнивали генотип здоровых добровольцев и больных с синдромом/болезнью Иценко-Кушинга. Анализ полученных данных показал, что пациенты с ЭГ, гомозиготные по аллели BclI, имели более низкие значения МПК бедренной кости в сравнении с пациентами с неизменённым геном. Кроме того, уровень β-CrossLaps был также значительно

* e-mail: jannabelaya@gmail.ru

выше у пациентов-гомозигот по аллели BclI в сравнении с гетерозиготами и неизменённым геном. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что полиморфизм BclI определяет чувствительность костной ткани к ГК у пациентов с ЭГ [22].

Изменения МПК при эндогенном гиперкортицизме

Изучение механизма, по которому осуществляется влияние ГК на костную ткань, чрезвычайно затруднено, преимущественно за счёт того, что концентрация кортизола очень сильно варьирует в течение дня, а также содержание данного гормона в крови изменяется с возрастом. Проводились различные эпидемиологические исследования по изучению взаимосвязи уровня кортизола и МПК или соотношение между концентрацией циркулирующего кортизола и изменением МПК за определённый промежуток времени [23, 24]. В одно из таких исследований вошли здоровые пожилые мужчины и женщины Великобритании. У мужчин интегрированный уровень кортизола за 24 часа коррелировал с МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости. Несмотря на то, что максимальный уровень кортизола не коррелировал с биохимическими маркерами костного обмена, наименьшее значение данного гормона предсказывало снижение плотности костной ткани в ближайшие 4 года, причем указанная связь сохранялась и после внесения поправок на ИМТ. В то же время исследования с участием женщин не показали каких-либо статистически достоверных результатов [25].

Позже ещё в одном эксперименте с участием пожилых пациентов было показано, что более высокий уровень свободного кортизола в моче ассоциирован с высоким риском переломов, причём такая взаимосвязь больше характерна для мужчин [26].

Chiodini I и соавт. изучали распространённость остеопороза и переломов у пациентов с субклиническим гиперкортицизмом (n=287) по сравнению со здоровыми добровольцами (n=194). МПК измерялась при помощи двухэнергетической абсорбциометрии (DXA) в поясничном отделе позвоночника и шейке бедренной кости. Анализ полученных результатов показал, что МПК была значительно ниже среди пациентов с гиперкортицизмом по сравнению с контролем. Авторы акцентируют внимание на том, что исследование МПК проводилось в двух областях. Это подтверждает предположение о том, что гиперкортицизм поражает как трабекулярную структуру (позвонок), так и кортикальный слой (шейка бедренной кости). Было показано, что переломы и высокий индекс деформации ассоциированы с наличием гиперкортицизма независимо от возраста, пола, ИМТ и менопаузы. Однако пожилой возраст и высокий ИМТ независимо участвуют в повышении риска переломов при синдроме Кушинга [27].

Jiang Y и соавторы [28] оценивали влияние возраста на МПК у пациенток с ЭГ. Чем моложе был возраст пациенток с ЭГ, тем более низкие значения показателя Z-критерия они имели. У 29,8% (n=17) больных с гиперкортицизмом обнаружен остеопороз, у 50,9% выявили остеопению, 26,3% уже пострадали от низкотравматичных переломов.

Morelli V с коллегами [21] изучали состояние скелета у пациентов с новообразованиями надпочечников в динамике. Все больные были распределены на 2 группы: с гиперкортицизмом и без него. Через 24 месяца с момента первого осмотра у пациентов с субклиническим гиперкортицизмом значительно вырос индекс деформации позвонков и увеличилась распространённость переломов позвонков вне зависимости от возраста, пола, ИМТ, МПК, длительности менопаузы и первоначального индекса деформации. Частота возникновения новых переломов была также выше в группе с субклиническим гиперкортицизмом (48%), чем в группе

с нормальными значениями кортизола (13%). Был сделан вывод, что субклинический гиперкортицизм ассоциирован с высоким риском переломов позвонков и возможным ухудшением качества костной ткани.

Описанная выше работа подтолкнула группу учёных во главе с Eller-Vainicher C [29] на изучение показателя оценки качества трабекулярной костной ткани как индекса микроархитектуры костей у пациентов с опухолями надпочечников с и без субклинического гиперкортицизма. Анализ полученных данных показал, что пациенты с повышенным уровнем кортизола (n=34) имели достоверно более низкие значения МПК в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости, а также индекс качества трабекулярной костной ткани, по сравнению с пациентами без гиперкортицизма и здоровыми добровольцами. Последний показатель был обратно пропорционален уровню кортизола после пробы с 1 мг дексаметазона вне зависимости от возраста, пола, МПК в поясничном отделе позвоночника и ИМТ. Авторы считают, что именно ухудшение костной микроархитектуры объясняет предрасположенность к переломам пациентов с гиперкортицизмом. Наличие переломов было ассоциировано с низким индексом качества трабекулярной костной ткани, а также сочетанием низкого качества трабекулярной костной ткани и снижения МПК в поясничном отделе позвоночника. Более того, на основании произведённых расчётов индекса качества трабекулярной костной ткани авторы эксперимента смогли предсказать появление новых переломов у 40 пациентов в последующие 24 месяца.

Эпидемиология переломов при эндогенном гиперкортицизме

Весьма ограниченное количество исследований показало, что приблизительно 30–50% пациентов с ЭГ имеют переломы позвоночника. Такие переломы становятся причиной боли в спине, появления кифоза и снижения роста и являются предикторами других позвоночных и внепозвоночных переломов [30].

В условиях ФГУ ЭНЦ было оценено 217 историй болезни пациентов в активной фазе ЭГ, обследованных с января 2001 по декабрь 2011 гг. У всех пациентов визуально оценивали боковые рентгенограммы позвоночника, а также анамнез по периферическим переломам. В исследование было включено 178 женщин (82%) и 39 мужчин (18%). Средний возраст пациентов на момент диагноза составил 37 лет (Q25-Q75: 25–70 лет). По этиологии заболевания: 180 пациентов с БИК, 14 пациентов – синдром эктопической продукции АКТГ и 23 пациента – доброкачественные образования надпочечников. У 80 пациентов были выявлены низкотравматичные переломы позвоночника и у 31-го пациента были выявлены низкотравматичные переломы периферические переломы (18 – рёбра, 2 – бедро, 2 – грудина, 3 – лучевая кость, 2 – плечевая кость, 3 – метатарсальные кости, 1 – челюсть, 3 – пальцы ног). У 120 пациентов не было диагностировано переломов. При оценке МПК, возраста и пола значимых различий между группами пациентов выявлено не было. Однако степень снижения МПК по данным двухэнергетической рентгеновской денситометрии не соответствовала тяжести остеопороза: у значительной части пациентов переломы возникали на фоне остеопении и нормальной МПК у пациентов с ЭГ [31].

Риск переломов у пациентов с синдромом Кушинга пытались оценить во многих исследованиях. Vestergaard P с коллегами (2002) в Дании разослали опросники пациентам, которым в период с 1985 по 1999 г. поставили диагноз ЭГ. Результаты участников исследования сравнивались по возрасту и полу со здоровыми добровольцами. На опросники ответили 83,2% респондентов, средний возраст пациентов 48 лет (19–85). Было выявлено, что риск переломов значительно возрастает за 2 года до постановки диагноза, вне зависимости от этиологии основного заболевания [32].

Tauchmanova L с коллегами [33] изучала частоту встречаемости переломов позвоночника в когорте пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. Анализ полученных данных показал, что у 76% пациентов наблюдались переломы позвоночника, грудного или/и поясничного отделов, у 52% пациентов отмечена клиническая симптоматика – выраженный болевой синдром, ограничение функциональных возможностей, а также снижение роста от 3 до 10 см), при этом 48% пациентов из группы с переломами имели бессимптомное течение. В исследовании, описанном выше, МПК по Z-критерию позвоночника для пациентов с ЭГ составила –2 и –1 для шейки бедренной кости. В свою очередь, 11% пациентов с переломами позвоночника по МПК соответствовали нормальным значениям.

В исследовании Chiodini I с коллегами было показано, что 72% мужчин с субклиническим гиперкортицизмом имели переломы позвоночника в сравнении с 20% встречаемостью среди здоровых добровольцев. В этой работе было продемонстрировано, что МПК значительно снижена среди пациентов с высоким уровнем кортизола, что в 4 раза повышало риск возникновения переломов. В одном из исследований использовался альтернативный подход в оценке распространённости субклинического гиперкортицизма среди пациентов с остеопорозом. В эксперименте участвовало 219 больных, обследованных с января по декабрь 2005 года. У 4,8% было обнаружено повышение уровня кортизола, среди пациентов с доказанным остеопорозом и наличием переломов частота повышения кортизола в крови составила 10,8% [34].

С 1989 по 2003 г. в Нидерландах van der Eerden AW с коллегами проводил измерение МПК у вновь диагностированных пациентов с ЭГ, исключая пациентов с синдромом эктопической продукции АКТГ. В исследование включили следующие группы пациентов: 58 пациентов с болезнью Кушинга, 21 пациент с синдромом Кушинга (15 – аденома надпочечника, 4 – карцинома надпочечника, 2 – макронодулярная гиперплазия надпочечников). Группа включала 19 мужчин и 58 женщин, средний возраст 41,1 [31, 1–52, 2]. Было установлено, что наибольшее снижение МПК при нелеченном ЭГ выявлено в поясничном отделе позвоночника. У 73% пациентов Z-критерий был ниже –1 стандартного отклонения, 16% имели Z-критерий –2,5 стандартного отклонения и ниже. Авторы сделали вывод, что ни источник гиперкортицизма, ни среднее значение кортизола за 24 часа и длительность симптомов гиперкортицизма не влияют на показатели Z-критерия. У женщин МПК шейки бедренной кости была ниже, чем в группе мужчин. У мужчин, как и у женщин, возраст имел прямую корреляционную связь с Z-критерием как поясничного отдела позвоночника, так и шейки бедренной кости. Среди женщин младше 40 лет у 82% Z-критерий был менее –1 стандартного отклонения (СО) в одном или двух исследуемых отделах, и у 27% Z-критерий составил менее –2,5 СО и ниже. Для пациенток старше 40 лет данные величины равнялись 86% и 31% соответственно. У мужчин наблюдались такие же соотношения. У 79% мужчин младше 40 лет Z-критерий был менее чем –1 СО для одной или двух исследуемых областей, включая 36% пациентов, имевших T-критерий менее –2,5 СО и ниже. Для мужчин старше 40 лет данные величины составили 60% и 40% соответственно [35]. В 2003 году Di Somma и соавторы опубликовал данные проспективного исследования пациентов после 2-летней ремиссии заболевания (6 – детей и 9 – взрослых). Также было подтверждено преимущественное снижение МПК в поясничном отделе позвоночника, чем в бедре. Отмечено повышение МПК после 2-летней ремиссии заболевания, что совпадает с данными других авторов [36]. При этом установлено, что снижение Z-критерия менее –1 СО ассоциировано с 1,5–2 кратным увеличением риска возникновения перелома, в то время как показатель T-критерия –2,5 СО и ниже связано с 3,5–4,5 кратным уве-

личением риска перелома, даже у пациентов с нормальной функцией надпочечников в постменопаузе [37]. Частота остеопоротических переломов среди больных с эндогенным гиперкортицизмом (от 30% до 76%) выше ожидаемой при сопоставимых показателях МПК, особенно если речь идет о позвоночнике [11, 22].

Состояние мышечной ткани при эндогенном гиперкортицизме, патогенетические механизмы амиотрофии

Вследствие катаболического влияния ГК на белковый метаболизм пациенты с ЭГ страдают от классической миопатии, характеризующейся мышечной слабостью, которая наиболее часто затрагивает тазовый пояс до уровня дистальной мускулатуры. Такое серьёзное осложнение может привести к падениям, что может служить причиной переломов [5].

Механизмы, вследствие которых у пациентов с ЭГ развивается мышечная атрофия, не до конца ясны. В исследованиях *in vitro* было показано, что дексаметазон повышает экспрессию миостатина, который подавляет рост и дифференцировку мышечной ткани [38, 39, 40]. Позже *in vivo* в исследовании на крысах проверялась гипотеза о том, что дексаметазон-индуцированная потеря мышечной массы ассоциирована с повышением экспрессии миостатина. В указанном эксперименте ежедневное применение 60, 600 и 1200 мг/кг дексаметазона в течение 5 дней приводило к быстрой, дозозависимой потере веса на 4%, 13,4% и 17,2%, соответственно и мышечной атрофии. Выявленные изменения были ассоциированы с дозозависимой экспрессией мРНК миостатина, а также самого белка. Кроме того, было продемонстрировано, что эффект дексаметазона на потерю веса и мышечной массы, а также регуляцию образования миостатина зависели от времени. Когда терапию дексаметазоном (600 мг/кг в день) продлили с 5 до 10 дней, масса тела животных за прошедший период изменилась всего на 2%, при этом концентрация тяжёлых цепей миозина II типа в мышцах значительно снизилась (на 43% на 5 день, и на 14% – на 10-й день лечения). Интересно, что к 10-му дню уровень миостатина вернулся к нормальным значениям. Важно отметить тот факт, что подавление экспрессии миостатина приводило к снижению выраженности потери массы тела и мышечной атрофии. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что ГК-индуцированная потеря мышечной массы только частично регулируется через экспрессию миостатина.

При гиперкортицизме может подавляться синтез мышечных белков и активироваться протеолиз. ГК вызывают снижение концентрации мышечных белков [41]. В двух исследованиях *in vivo* было показано, что даже непродолжительное применение ГК приводит к выраженному замедлению мышечного ответа, после чего появилось предположение о том, что снижение скорости проведения мышечных волокон связано с воздействием ГК на возбудимость сарколеммы [41, 42]. Кроме того, ещё одним важным фактором, влияющим на скорость проведения мышечных волокон, является диаметр самих волокон. Упомянутые факторы могут играть важную роль в развитии хронической формы стероидной миопатии, ассоциированной с ЭГ [43]. В исследовании Minetto MA и соавт. измеряли уровень циркулирующих мышечных протеинов, а также миоэлектрический индекс возбудимости сарколеммы у 10 пациентов с болезнью Иценко-Кушинга. В качестве группы сравнения было взято 30 здоровых добровольцев. Анализ полученных данных показал, что концентрации кренин-киназы в сыворотке и миоглобина в плазме крови были значительно ниже в исследуемой группе, чем в группе контроля. В среднем различия между пациентами и здоровыми добровольцами составили 48,9% для креатинин-киназы и 21,4% для миоглобина. Скорость проведения мышечных волокон и миоэлектрические про-

явления мышечной усталости были значительно ниже во всех группах мышц пациентов по сравнению с контролем. В среднем различия в скорости проведения мышечных волокон между исследуемой группой и здоровыми добровольцами составили 26% для латеральной широкой мышцы бедра, 22,9% для медиальной широкой мышцы бедра и 11,6% для передней большеберцовой мышцы. По данным электромиографии, напротив, было зафиксировано мало признаков развития миопатии. Таким образом, авторы сделали вывод, что замедление скорости мышечной проводимости, а также снижение уровня мышечных белков являются чувствительными маркерами ухудшения мышечной функции, которые в сочетании с клинической оценкой и стандартными электродиагностическими тестами позволяют уже на ранних этапах идентифицировать пациентов с развивающейся миопатией [43]. Кроме того, как уже упоминалось выше, ЭГ ассоциирован с развитием гипогонадизма, дефицита витамина D и D-гормона, а также ИФР-1. Снижение этих показателей, в свою очередь, может послужить причиной отрицательного влияния на мышцу, что приводит к более высокому риску падений у таких пациентов [44].

Лечение глюкокортикоидного остеопороза при эндогенном гиперкортицизме (применение бисфосфонатов)

Многими исследованиями было показано, что достижение ремиссии ЭГ приводит к обратному развитию его осложнений, в частности остеопороза [45]. Однако в одной из работ было продемонстрировано, что наряду с восстановлением МПК поясничного отдела позвоночника происходит снижение МПК костей предплечья, что может говорить о перераспределении МПК из периферического скелета в пользу аксиального [46].

Исследования эффективности терапии остеопороза у пациентов при ЭГ крайне ограничены [47, 48]. В то же время пациентам, длительно получающим терапию ГК, рекомендовано превентивно получать антирезорбтивные препараты, золотым стандартом среди которых на сегодняшний день являются бисфосфонаты (БФ) [7, 49].

БФ по химической структуре относятся к аналогам естественного пирофосфата [49, 50], они прочно связываются с кристаллами гидроксиапатита костной ткани, поглощаются остеокластами в ходе активной резорбции кости, при этом активность этих клеток подавляется посредством хорошо изученных внутриклеточных механизмов [51, 52]. В небольших дозах БФ оказывают прямое воздействие на дифференцировку и пролиферацию остеобластов [53, 54, 55, 56, 57]. Также было продемонстрировано, что алендронат повышает выработку и активность костной щелочной фосфатазы, увеличивает экспрессию мРНК морфогенетических костных белков, коллагена I типа и остеокальцина в клетках трубчатых костей [53]. Благодаря тому, что процессы резорбции и формирования кости у взрослого человека сопряжены друг с другом, при приёме БФ обновление кости также замедляется. Однако этот процесс происходит медленно, в среднем через 3–6 месяцев после начала лечения процессы ремоделирования протекают с меньшей скоростью [57]. Подавление резорбции кости под действием БФ приводит к снижению площади ремоделирования, уменьшению порозности кортикальной пластинки и увеличению вторичной минерализации кости, причём всё это сопровождается повышением МПК [58, 59]. Кроме того, под влиянием бисфосфонатов сохраняется целостность костных трабекул и предотвращается их перфорация [60]. Эти фармакологические эффекты были неоднократно подтверждены в ходе клинических исследований.

Hayashi K с коллегами (2009) продемонстрировали, что воздействие дексаметазона на культуру остеобластов приводит к повышению уровня антагонистов морфогенетических костных белков, фоллистатина и Dan, антагонистов

Wnt сигнала (секретируемого белка, связывающего фризельд 1, диккопф 1) [61, 62]. В то же время применение алендроната, который хорошо себя зарекомендовал в лечении глюкокортикоид-индуцированного остеопороза, позволило полностью или частично подавить вызванное дексаметазоном повышение уровня сигнальных молекул, приводящих к развитию остеопороза. Таким образом, в эксперименте алендронат способен препятствовать развитию глюкокортикоид-индуцированного остеопороза за счёт увеличения продукции морфогенетических костных белков и восстановления Wnt сигнального пути [63].

Burshell AL с коллегами (2010) попытался оценить, имеется ли корреляционная связь между изменением уровня маркеров костного обмена и МПК в результате лечения пациентов с глюкокортикоид-индуцированным остеопорозом алендронатом (10 мг в день) в течение 18 месяцев. Анализ полученных данных показал, что повышение МПК к концу срока лечения имело стойкую положительную корреляционную связь с начальным уровнем маркеров костного метаболизма и отрицательную корреляционную связь с изменением уровня N-концевого пропептида проколлагена I типа и C-концевого телопептида коллагена I типа через 1 и через 6 месяцев от начала терапии. Кроме того, было показано, что увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника отрицательно коррелировало с изменением уровня C-концевого телопептида коллагена I типа через 1 месяц после инициации лечения. Повышение уровня МПК в позвоннике и бедренной кости стойко зависело от начального уровня маркеров костного обмена у пациентов. В заключение авторы отмечают, что ранние изменения величины маркеров костного обмена являются залогом хороших результатов лечения алендронатом через 18 месяцев у пациентов с глюкокортикоид-индуцированным остеопорозом [64]. В исследовании Di Somma C (1998) оценивалась эффективность алендроната в лечении остеопороза у 39 пациентов с болезнью Кушинга в сравнении со здоровыми добровольцами, сопоставимыми по полу, возрасту, ИМТ с исследуемой группой. Пациенты с гиперкортицизмом были распределены на 4 группы: первая группа (n=10) имела активную болезнь Иценко-Кушинга и получала алендронат и кетоконазол, вторая группа (n=11) имела компенсированный гиперкортицизм и получала только алендронат, третья группа (n=8) имела активную стадию основного заболевания и лечилась только кетоконазолом, и, наконец, четвёртая группа была в ремиссии и не получала никакого лечения. Анализ полученных данных показал, что МПК была ниже у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга, чем в контрольной группе в поясничном отделе позвоночника и шейке бедренной кости. В исследуемой группе больных средние значения сыровоточного остеокальцина были ниже, а N-телопептиды коллагена I типа были выше, чем среди здоровых добровольцев. В группе, которая получала алендронат, уровень остеокальцина возрастал, в то время как N-телопептиды коллагена I типа, наоборот, снижались в период с 6 до 12 месяцев с момента начала лечения. Более того, в результате лечения бисфосфонатами отмечалось восстановление значений МПК в поясничном отделе позвоночника и в шейке бедренной кости через 12 месяцев после начала терапии. Среди пациентов 4-й группы наблюдалась тенденция к повышению уровня остеокальцина и снижению N-телопептидов I типа коллагена в сочетании с незначительным увеличением минеральной плотности костной ткани через 12 месяцев после начала эксперимента. В группе 3 не было выявлено каких-либо статистически значимых различий в уровне биохимических маркеров или величине плотности костной ткани за прошедший промежуток времени. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что применение алендроната в течение 12 месяцев пациентами с гиперкортицизмом приводит к более выраженному повышению МПК по сравнению с нелечеными пациентами [65].

Однако на первое место при лечении глюкокортикоид-индуцированного остеопороза выходит эффективность препаратов в отношении повышения МПК и снижения риска переломов, особенно если учитывать широкий спектр эффективных анальгетических медикаментов, имеющих ценовое преимущество. Эффективность препаратов для лечения глюкокортикоидного остеопороза была доказана в ходе клинических исследований, основные результаты которых сведены в табл. 1.

Таблица 1.

Эффективность различных фармакологических вмешательств для терапии глюкокортикоид-индуцированного остеопороза [68]:

Вмешательство	МПК L ₁ -L ₄	МПК бедро	Переломы позвонков	Внепозвоночные переломы
Алендронат 70 мг (Фосамакс, Фосаванс, Теванат и т.д.)	↑ (vs плацебо)	↑ (vs плацебо)	↓ (vs плацебо)	Нет данных
Ризедронат 35 мг (Актонель, Ризендрос)	↑ (vs плацебо)	↑ (vs плацебо)	↓ (vs плацебо)	Нет данных
Золедронат 5 мг (Аккласта)	↑ (vs ризедронат)	↑ (vs ризедронат)	Нет данных	Нет данных
Терипаратид 20 мкг (Форстео)	↑ (vs плацебо)	↑ (vs плацебо)	↓ (vs плацебо и алендронат)	Нет данных
Альфакальцитол 1 мкг (Альфа-Д3-Тева, Эталфа)	↑ (vs нативный витамин D)	↑ (vs нативный витамин D)	Недостаточно данных	Нет данных
Кальцитриол	↑ (vs нативный витамин D)	↑ (vs нативный витамин D)	Недостаточно данных	Нет данных
Ибандронат 2 мг внутривенно. Открытое исследование [82]	↑ (vs альфакальцитол)	↑ (vs альфакальцитол)	↓ (vs альфакальцитол)	Нет данных

В соответствии с инструкциями по применению, показания для лечения глюкокортикоид-индуцированного остеопороза были зарегистрированы у алендроната, ризедроната и золедроната.

Вместе с тем БФ в течение длительного времени с периодом полувыведения до 10 лет остаются в гидроксипаппате костной ткани. При этом накопление БФ в костях не ассоциируется с отрицательным кумулятивным эффектом на ремоделирование кости, несмотря на длительный приём препарата [68, 69, 70, 71]. И всё же длительный период выведения БФ из костной ткани необходимо учитывать, назначая препараты женщинам фертильного возраста, так как небольшие концентрации БФ в сыворотке крови могут оставаться долго после отмены препарата.

В этой связи актуально было бы применять препараты с коротким периодом полувыведения, в частности анаболический препарат – терипаратид, который эффективен для терапии глюкокортикоид-индуцированного остеопороза, но не доступен в РФ. Кроме того, новые разработки таргетной терапии: антитела к RANKL, склеростину, ингибиторы катепсина К – могут стать альтернативой БФ в будущем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Низкотравматичные переломы широко распространены среди пациентов с гиперкортицизмом любой этиологии. Риск перелома максимальный при активном заболевании и уменьшается после достижения стойкой ремиссии.

ГК влияют как на процесс ремоделирования, так и на качество костной ткани. Ухудшается всасывание кальция из ЖКТ и реабсорбция кальция в почечных канальцах в связи с низким содержанием витамина Д и трансформацией его в активный метаболит. Снижается уровень половых гормонов, в частности эстрогенов, которые оказывают протективное влияние на костную ткань. ГК ухудшают дифференцировку остеобластов, что приводит к подавлению процессов формирования кости. Быстрая потеря костной ткани обусловлена повышенной активностью остеокластов. ГК оказывают катаболическое влияние на метаболизм белков, что приводит к мышечной слабости. Данные механизмы не изучены полностью. Одни авторы говорят о влиянии ГК на экспрессию миостатина и как следствие, подавляют дифференцировку мышечной ткани. Другие авторы обращают внимание на подавление синтеза мышечных белков и активацию протеолиза.

Все эти механизмы приводят к развитию мышечной слабости и падениям, что может служить причиной переломов.

БФ – наиболее широко применяемые препараты для лечения глюкокортикоид-индуцированного остеопороза. Они подавляют резорбцию костной ткани и таким образом уменьшают порозность кортикальной пластинки. У взрослого человека процесс костного образования и костной резорбции сопряжены, тем самым через 3-6 месяцев после начала лечения БФ процесс обновления кости также замедляется. При неэффективности БФ возможна терапия аналогами паратормона. Недавно начаты исследования по выделению АТ и его антигенсвязывающего фрагмента к эпитопу пептида склеростина, которые способны увеличивать минеральную плотность кости или содержание минеральных веществ в кости.

SUMMARY

The authors review the current literature data on the pathogenesis, clinical manifestations and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis in patients with endogenous hypercortisolism. High levels of glucocorticoids lead to bone loss, bone quality deterioration and low traumatic fractures as a consequence of reduced bone formation. In addition to this, muscle weakness and sex steroids hormone abnormalities increase the risk of falls and fractures. The new available data on possible mechanisms of these changes including the involvement of RANKL/RANK/OPG, Wnt-betacatenin signaling pathway and pathogenesis of myopathy are discussed. This review also outlines the practical recommendation and new questions that should be evaluated in future research.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism)// Bulletin of the John Hopkins Hospital. – 1932. – Vol. 1. – P. 137–192.
2. Mancini T, Doga M, Mazziotti G, Giustina A Cushing's syndrome and bone// Pituitary. – 2004. – Vol. 7. – P. 249–252.
3. Guaraldi F, Salvatori R Cushing Syndrome: Maybe Not So Uncommon of an Endocrine Disease// J Am Board Fam Med. – 2012. – Vol. 25. – P. 199–208.
4. Hardy R, Cooper MS Adrenal gland and bone// Archives of Biochemistry and Biophysics. – 2010. – Vol. 503. – P. 137–145.
5. Kaltsas G, Manetti L, Grossman AB. Osteoporosis in Cushing's syndrome// Front Horm Res. – 2002. – Vol. 30. – P. 60–72.

6. Lanna CMM, Paula FJA, Montenegro RM Jr et al. Parathyroid hormone secretion in chronic human endogenous hypercortisolism// *Brazilian Journal of Medicine and Biological Research*. – 2002. – Vol. 35. – P. 229–236.
7. Mazzziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update// *Trends Endocrinol Metab*. – 2006. – Vol. 17. – P. 144–149.
8. Manelli F, Giustina A Glucocorticoid-induced osteoporosis // *Trends Endocrinol Metab*. – 2000. – Vol. 11. – P. 79–85.
9. Kaltsas GA, Korbonits M, Isidori AM, Webb JAW, Trainer PJ, Monson JP, Besser GM, Grossman AB How common are polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome in women with Cushing's syndrome?// *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2000. – Vol. 53. – P. 493–500.
10. Barbetta L, Dall'Asta C, Re T, Colombo P, Travaglini P, Ambrosi B Androgen secretion in ectopic ACTH syndrome and in Cushing's disease: modifications before and after surgery// *Horm Metab Res*. – 2001. – Vol. 33. – P. 596–601.
11. Minetto M, Reimondo G, Osella G, Ventura M, Angeli A, Terzolo M. Bone loss is more severe in primary adrenal than in pituitary-dependent Cushing's syndrome// *Osteoporos Int*. – 2004. – Vol. 15. – P. 855–861.
12. Kaji H, Yamauchi M, Chihara K, Sugimoto T Glucocorticoid Excess Affects Cortical Bone Geometry in Premenopausal, but not Postmenopausal, Women// *Calcif Tissue Int*. – 2008. – Vol. 82. – P. 182–190.
13. Abu EO, Horner A, Kusec V, Triffitt JT, Compston JE The localization of the functional glucocorticoid receptor alpha in human bone// *J Clin Endocrinol Metab*. – 2000. – Vol. 85. – P. 883–889.
14. Мякоткин В.А., Крылов М.Ю., Казеева А.Ю., Маслова К.А., Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Беневоленская Л.И. Оценка значимости полиморфизмов генов LRP5, BMP4, TGFβ1 при постменопаузальном остеопорозе// *Научно-практическая ревматология*. – 2008. – № 3. – С. 8–14.
15. Enrico M. Messalli, Cono Scaffa. New perspectives in the management of osteoporosis. Osteoporosis: etiology, diagnosis and treatment// *Nova Biomedical Books*. – 2009. – Ch.6. – P.145–156.
16. Castelo-Branco C, Gomez O, Pons F, Martinez de Osaba MJ, Balasch J, Antoni Vanrell J Secreting ovarian tumors may protect women from osteoporosis// *Gynecol Oncol*. – 2003. – Vol. 88. – P. 149–152.
17. 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, published online 21 March DOI: 10.1007/s00198-012-1958-1.
18. Canalis E Mechanisms of glucocorticoid action in bone// *Curr Osteoporos Rep*. – 2005. – Vol. 3. – P. 98–102.
19. Manolagas SC Corticosteroids and fractures: a close encounter of the third cell kind// *J Bone Miner Res*. – 2000. – Vol. 15. – P. 1001–1005.
20. Lekva T, Bollerslev J, Kristo C, Olstad OK, Ueland T, Jemtland R: The glucocorticoid-induced leucine zipper gene (GILZ) expression decreases after successful treatment of patients with endogenous Cushing's syndrome and may play a role in glucocorticoid-induced osteoporosis// *J Clin Endocrinol Metab*. – 2010. – Vol. 95. – P. 246–255.
21. Morelli V, Donadio F, Eller-Vainicher C, Cirello V, Olgiati L, Savoca C, Cairolì E, Salcuni AS, Beck-Peccoz P, Chiodini I Role of glucocorticoid receptor polymorphism in adrenal incidentalomas// *European Journal of Clinical Investigation*. – 2010. – Vol. 40. – P. 803–811.
22. Szappanos A, Patócs A, Tóke J, Boyle B, Sereg M, Majnik J, Borgulya G, Varga I, Likó I, Rácz K, Tóth M. BclI polymorphism of the glucocorticoid receptor gene is associated with decreased bone mineral density in patients with endogenous hypercortisolism// *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2009. – Vol. 71. – P. 636–643.
23. Dennison E, Hindmarsh P, Fall C, Kellingray S, Barker D, Phillips D, Cooper C Profiles of endogenous circulating Cortisol and bone mineral density in healthy elderly men// *J Clin Endocrinol Metab*. – 1999. – Vol. 84. – P. 3058–3063.
24. Francucci CM, Pantanetti P, Garrapa GG, Massi F, Arnaldi G, Mantero F Bone metabolism and mass in women with Cushing's syndrome and adrenal incidentaloma// *Clinical Endocrinology*. – 2002. – Vol. 57. – P. 587–593.
25. Cetin A, Gokce-Kutsal Y, Celiker R Predictors of bone mineral density in healthy males// *Rheumatol. Int*. – 2001. – Vol. 21. – P. 85–88.
26. Greendale GA, Unger JB, Rowe JW, Seeman TE. The relation between cortisol excretion and fractures in healthy older people: results from the MacArthur studies-Mac// *J Am Geriatr Soc*. – 1999. – Vol. 47. – P. 799–803.
27. Chiodini I, Morelli V, Masserini B et al. Bone Mineral Density, Prevalence of Vertebral Fractures, and Bone Quality in Patients with Adrenal Incidentalomas with and without Subclinical Hypercortisolism: An Italian Multicenter Study// *J Clin Endocrinol Metab*. – 2009. – Vol. 94. – P. 3207–3214.
28. Jiang Y, Meng XW, Lu ZL, Xia WB, Xing XP, Li M, Wang O, Yu W, Tian JP Bone loss is more severe in younger Cushing's syndrome women than in older ones: comparison of bone mineral density between Cushing's syndrome and healthy women// *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2007. – Vol. 26. – P.1695–1697.
29. Eller-Vainicher C, Morelli V, Olivieri FM, Palmieri S, Zhukouskaya VV, Cairolì E, Pino R, Naccarato A, Scillitani A, Beck-Peccoz P, Chiodini I. Bone quality, as measured by Trabecular Bone Score (TBS), in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism// *J Bone Miner Res* – 2012 // <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22549969>.
30. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2003. – Vol. 88. – P. 5593–5602.
31. Belaya Z., Dragunova N., Rozhinskaya L., Melnichenko G. Secondary osteoporosis: fractures and bone remodeling in patients with endogenous hypercortisolism. A link to the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis// Osteoporosis. Risk fractures, symptoms and management. By editors Romero A. and Ortega V.-New York: Nova Science Publishers. – 2012. – P. 127–143.
32. Vestergaard P, Lindholm J, Jorgensen JO et al. Increased risk of osteoporotic fractures in patients with Cushing's syndrome // *Eur. J. Endocrinol*. – 2002. – Vol. 146. – P. 51–56.
33. Tauchmanova L, Pivonello R, Di Somma C 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.
34. Chiodini I, Viti R, Coletti F et al. Eugonadal male patients with adrenal incidentalomas and subclinical hypercortisolism have increased rate of vertebral fractures// *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2009. – Vol. 70. – P. 208–213.
35. Chiodini I, Mascia ML, Muscarella S Subclinical Hypercortisolism among Outpatients Referred for Osteoporosis// *Ann Intern Med*. – 2007. – Vol. 147. – P. 541–548.
36. van der Eerden AW, den Heijer M, Oyen WJ, Hermus AR Cushing's syndrome and bone mineral density: lowest Z scores in young patients// *The Netherlands Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 65. – P. 136–141.
37. Di Somma C, Pivonello R, Loche S, et al. Effect of 2 years of cortisol normalization on the impaired bone mass and turnover in adolescent and adult patients with Cushing's disease: a prospective study// *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2003. – Vol. 58. – P. 302–308.
38. Stewart A, Kumar V, Reid DM. Long-term fracture prediction by DXA and QUS: a 10-year prospective study// *J Bone Miner Res*. – 2006. – Vol. 21. – P. 413–418.

39. Lang CH, Silvis C, Nystrom G, and Frost RA. Regulation of myostatin by glucocorticoids after thermal injury// *FASEB J.* – 2001. – Vol. 15. – P. 1807–1809.
40. Rios R, Carneiro I, Arce VM, and Devesa J. Myostatin regulates cell survival during C2C12 myogenesis// *Biochem Biophys Res Commun.* – 2001. – Vol. 280. – P. 561–566.
41. Rios R, Carneiro I, Arce VM, and Devesa J. Myostatin is an inhibitor of myogenic differentiation// *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2002. – Vol. 282. – P. C993–C999.
42. Minetto MA, Botter A, Lanfranco F, Baldi M, Ghigo E & Arvat E. Muscle fiber conduction slowing and decreased levels of circulating muscle proteins after short-term dexamethasone administration in healthy subjects// *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2010. – Vol. 95. – P. 1663–1671.
43. van der Hoeven JH. Decline of muscle fiber conduction velocity during short-term high-dose methylprednisolone therapy// *Muscle and Nerve.* – 1996. – Vol. 19. – P. 100–102.
44. Minetto MA, Lanfranco F, Botter A et al. Do muscle fiber conduction slowing and decreased levels of circulating muscle proteins represent sensitive markers of steroid myopathy? A pilot study in Cushing's disease// *European Journal of Endocrinology.* – 2011. – Vol. 164. – P. 985–993.
45. Orwoll E, Lambert LC, Marshall LM, Blank J, Barrett-Connor E, Cauley J, Ensrund K & Cummings SR. Endogenous testosterone levels, physical performance, and fall risk in older men// *Archives of Internal Medicine.* – 2006. – Vol. 166. – P. 2124–2131.
46. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Tauchmanova L, Faggiano A, Lombardi G, Colao A. Cushing's syndrome: aftermath of the cure// *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007, 51:1381–1391.
47. Futo L, Toke J, Patócs A, Szappanos A, Varga I, Gláz E, Tulassay Z, Rácz K, Tóth M. Skeletal differences in bone mineral area and content before and after cure of endogenous Cushing's syndrome// *Osteoporos Int.* – 2008. – Vol. 19. – P. 941–949.
48. Chiodini I, Guglielmi G, Battista C et al. Spinal volumetric bone mineral density and vertebral fractures in female patients with adrenal incidentalomas: the effects of subclinical hypercortisolism and gonadal status// *J Clin Endocrinol Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 2237–2241.
49. Tauchmanova L, Pivonello R, De Martino MC et al. Effects of sex steroids on bone in women with subclinical or overt endogenous hypercortisolism// *Eur J Endocrinol.* – 2007. – Vol. 157. – P. 359–366.
50. Мороз В.А., Ланько Л.Г. Бисфосфонаты в современной клинической практике // *Провизор.* – 2009. – № 8.
51. Teitelbaum SL, Seton MP, Saag KG. Should Bisphosphonates Be Used for Long-Term Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis? // *Arthritis & Rheumatism.* – 2011. – Vol. 63. – P. 325–328.
52. Reszka AA, Rodan GA. Nitrogen-containing bisphosphonate mechanism of action. // *Mini Rev Med Chem.* – 2004. – Vol. 4. – P. 711–718.
53. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, et al. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 1586–1592.
54. Im GI, Qureshi SA, Kenney J et al. Osteoblast proliferation and maturation by bisphosphonates// *Biomaterials.* – 2004. – Vol. 25. – P. 4105–4115.
55. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI et al. Glucocorticoid act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength// *Endocrinology.* – 2004. – Vol. 145. – P. 1835–1841.
56. Tauchmanova L, Guerra E, Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Caggiano F, Lombardi G, Colao A. Weekly clodronate treatment prevents bone loss and vertebral fractures in women with subclinical Cushing's syndrome// *J Endocrinol Invest.* – 2009. – Vol. 32. – P. 390–394.
57. Rogers MJ. New insights into the molecular mechanism of action of bisphosphonates. // *Curr Pharm Res.* – 2003. – Vol. 11. – P. 196–204.
58. Brumsen C, Papapoulos SE, Lips P, et al. Daily oral pamidronate in women and men with osteoporosis: a 3-year randomised, placebocontrolled clinical trial with a 2-year extension. // *J Bone Miner Res.* – 2002. – Vol. 17. – P. 1057–1064.
59. Tee S-I, Yosipovitch G, Chan YC. Prevention of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis in Immunobullous Diseases With Alendronate// *Arch Dermatol.* – 2012. – Vol. 148. – P. 307–314.
60. Papapoulos SE, Schimmer RC. Изменения костного ремоделирования и эффективность в плане предотвращения переломов на фоне интермиттирующего приёма бисфосфонатов: результаты клинических исследований ибандроната// *Сибирский медицинский журнал.* – 2007. – № 7. – С. 6–11.
61. Hayashi K, Yamaguchi T, Yano S, Kanazawa I, Yamauchi M, Yamamoto M, Sugimoto T. BMP/Wnt antagonists are upregulated by dexamethasone in osteoblasts and reversed by alendronate and PTH: Potential therapeutic targets for glucocorticoid-induced osteoporosis// *Biochemical and Biophysical Research Communications.* – 2009. – Vol. 379. – P. 261–266.
62. Wang F-S, Lin C-L, Chen Y-J, Wang C-J, Yang KD, Huang Y-T, Sun Y-C, Huang H-C (2005) Secreted frizzled-related protein 1 modulates glucocorticoid attenuation of osteogenic activities and bone mass. *J. Endocrinology* 146: 2415–2423.
63. Wang F-S, Ko J-Y, Yeh D-W, Ke H-C, Wu H-L. (2008) Modulation of dickkopf-1 attenuates glucocorticoid induction of osteoblast apoptosis, adipocytic differentiation and bone mass loss. *Endocrinology* 149: 1793–1801.
64. Eastell R, Chen P, Saag KG, Burshell AL, Wong M, Warner MR, Krege JH. Bone formation markers in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with teriparatide or alendronate// *Bone.* – 2010. – Vol. 46. – P. 929–934.
65. Di Somma C, Colao A, Pivonello R, et al. Effectiveness of chronic treatment with alendronate in the osteoporosis of Cushing's disease// *Clinical Endocrinology.* – 1998. – Vol. 48. – P. 655–662.
66. McClockey E, Selby P, Davis M et al. Clodronate reduces vertebral fracture risk in women with postmenopausal or secondary osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled 3-year study// *J Bone Miner res.* – 2004. – Vol. 19. – P. 728–736.
67. Рожинская Л.Я. Остеопенический синдром при заболеваниях эндокринной системы и постменопаузальный остеопороз: патогенетические аспекты, диагностика и лечение. Дис. Док. Мед. Наук. – Москва. – 2002.
68. Марова Е.И., Арапова С.Д., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Колесникова Г.С. Болезнь Иценко–Кушинга (клиника, диагностика, лечение). Практическое руководство для врачей. Под редакцией Академика РАН и РАМН Дедова И.И. и Академика РАМН Мельниченко Г.А.. Москва, 2012., – С. 50–51.
69. Bone HG, Hosking D, Devogalaer J-P, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 1189–1199.
70. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. // *Osteoporosis Int.* – 2004. – Vol. 15. – P. 792–798.
71. Mellstrom DD, Sorenson OH, Goemaere S, et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. // *Calcif Tissue Int.* – 2004. – Vol. 75. – P. 462–468.
72. Dore RK. How to prevent glucocorticoid-induced osteoporosis// *Cleveland Clinical Journal of Medicine.* – 2010. – Vol. 77. – P. 529–538.