

Л.И. Данилова, О.В. Забаровская

ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ ОБМЕН ПРИ АУТОИММУННОЙ И НЕИММУННОЙ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН В ПРЕМЕНОПАУЗЕ И МЕНОПАУЗЕ

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

В статье представлены результаты исследования половых и тиротропного гормонов на метаболизм костной ткани у женщин с аутоиммунной (АПЩЖ) и неиммунной эндокринной патологией щитовидной железы (НПЩЖ). Минеральная плотность костной ткани (МПК) достоверно ниже у лиц с АПЩЖ, а с НПЩЖ достоверно не различалась в сравнении с группой контроля. Установлено положительное влияние фолликулостимулирующего гормона на маркеры костной резорбции у женщин в менопаузе.

Ключевые слова: Патология щитовидной железы, половые гормоны, минеральная плотность костной ткани, остеопения, остеопороз.

L.I. Danilova, O.V. Zabarovskaya

PHOSPHORUM AND CALCIUM METABOLISM IN PREMENOPAUSAL AND MENOPAUSAL WOMEN WITH AUTOIMMUNE AND NON-IMMUNE THYROID DISORDERS

The results of sex and thyreostimulating hormones influence on bone metabolism in women with autoimmune (ATD) and non-immune (NATD) thyroid disorders. Bone mineral density was lower in ATD subjects. Follicular-stimulating hormone positive correlates with bone restoration markers in menopausal women.

Key words: Thyroid disorders, sex hormones, bone mineral density, osteopenia, osteoporosis.

Состояние и прочность костной ткани (КТ) на 60-80% зависят от генетических факторов, в тоже же время, в регуляции ее метаболизма значимая роль отводится и сопутствующей патологии, включая заболевания эндокринной системы, потенцирующей развитие вторичного остеопороза [1, 2]. Известно, что тироидным гормонам принадлежит дос-

таточно значимая роль в регуляции физиологических и клеточных функций, влияющих на клеточный метаболизм [3]. Так у взрослых лиц с тиротоксикозом за один цикл костного ремоделирования теряется около 10% КТ [4]. Несмотря на то, что поверхность остеокластов представлена рецепторами тироидных гормонов, действующими как тироидиндуцированный

фактор транскрипции, до настоящего времени нет единого мнения о прямом или опосредованном их влиянии на остеокласты [5, 6]. Исследователи утверждают, что при увеличении концентрации тиреоидных гормонов выше референтных значений в большей степени повышается активность остеокластов [3, 4, 7-12].

Особый интерес заслуживают работы, посвященные влиянию липидного профиля на процессы ремоделирования костной ткани, что актуально в период менопаузы [13, 14]. Результаты проведенных клинических исследований позволяют утверждать, что сердечно-сосудистые заболевания, а также остеопороз, имеют общие патогенетические механизмы развития [15, 16].

В исследовании Сметник В.П. (2006) показано, что дефицит половых гормонов приводит к ускорению процессов костного метаболизма с нарушением равновесия в сторону костной резорбции [17]. Немаловажную роль в развитии остеопороза отводится эстрогенному дефициту, что подтверждено эпидемиологическими исследованиями [18, 19]. В последнее время появились данные о негативном влиянии тропных половых гормонов на костную ткань при тиротоксикозе [1], в тоже время механизмы влияния половых гормонов на костную ткань до конца не изучены.

Цель исследования заключалась в изучении влияния половых и тиреоидных гормонов на метаболизм костной ткани у женщин с аутоиммунной и неиммунной патологией щитовидной железы в пременопаузальный и менопаузальный период.

Материал и методы

Проведено одномоментное исследование, в ходе которого обследовано 152 женщины [94 – с аутоиммунной (АПЩЖ) и 58 – с неиммунной (НПЩЖ) патологией ЩЖ] в возрасте от 45 до 65 лет. Критериями включения в контрольную группу ($n = 36$) явились: перименопаузальный возраст, отсутствие эндокринных и других хронических заболеваний, и состояний, ассоциированных с риском развития остеопороза.

Проведена оценка антропометрических данных (рост, вес, ИМТ) и определение биохимических параметров. Показатели общего (Ca) и ионизированного (Ca^{2+}) кальция, показателей липидного обмена [общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицеридов (ТГ), тиротропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св.Т4), фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, эстрадиола (Э), тестостерона (Т), паратиреоидный гормон (ПТГ), а также маркеров костеобразования – остеокальцина (ОК), и костной резорбции – С-концевого телопептида (СТХ) в сыворотке крови.

Минеральную плотность костной ткани оценивали с по-

мощью двойной рентгеновской абсорбциометрии (ДРА). Исследовали МПК ($г/см^2$), Т-критерий (T-score) в области поясничного отдела позвоночника (L_1-L_4), области шейки бедра (ШБ). Для количественной оценки МПК у обследованных женщин использовали рекомендации ВОЗ (1994) и Международного общества по клинической Денситометрии (2007) [1, 20].

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программ Statistica 7.0 (Stat Soft Inc. USA с предварительной проверкой соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению по критерию Шапиро-Уилка. К количественным признакам, имеющим распределение, отличное от нормального, применяли непараметрические методы и использовали U-критерий Манна-Уитни, H-критерий Краскела-Уоллиса, Q-критерий Данна. Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [P25; P75]. За критический уровень статистической значимости принимали вероятность безошибочного прогноза, равную 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Группу с аутоиммунной патологией щитовидной железы (АПЩЖ) составили: 34 пациентки с аутоиммунным тиротоксикозом (болезнь Грейвса-Базедова), 30 – с аутоиммунным гипотирозом и 30 – с хроническим аутоиммунным тиреоидитом с нормальной функцией ЩЖ (ХАИТ). В группу с неиммунной патологией щитовидной железы (НПЩЖ) вошли: 30 женщин с неиммунным гипотирозом, оперированные по поводу узлового зоба, 28 – с узловым зобом и нормальной функцией ЩЖ (УЗ).

В начале, проведена оценка клинико-лабораторных и инструментальных параметров внутри группы АПЩЖ. Женщины не различались между собой по возрасту, росту, длительностью менопаузы. Стаж заболевания в группе исследуемых пациенток с БГБ составил $15,74 \pm 6,52$ лет, количество рецидивов – от 2 до 5, суточная доза получаемого лекарственного средства метимазола варьировала от 5 до 30 мг/сутки и в среднем составила $16,82 \pm 2,38$ мг. Обнаружена отрицательная корреляционная связь между частотой рецидивов тиротоксикоза и МПК поясничного отдела позвоночника ($n = 33$; $r_s = -0,52$; $p = 0,002$).

Пациентки с тиротоксикозом значительно отличались от группы контроля и иммунного гипотироза по массе тела ($65 [54; 74]$ кг vs. $81,0 [71,0; 92,0]$ кг, vs. $75,5 [67; 90]$ кг; $Q = 4,27$ $p = 0,009$; $Q = 3,17$ $p < 0,001$ соответственно), индексу массы тела ($25,3 [21,1; 27,9]$ кг/м² vs. $30,8 [27,3; 34,4]$ vs. $75,5 [67; 90]$ кг/м²; $Q = 4,41$ $p = 0,003$; $Q = 3,52$ $p < 0,001$ соответственно); уровню триглицеридов ($1,0 [0,67; 1,25]$ кг/м² vs. $1,65 [1,14; 2,26]$ кг/м² vs. $1,58 [1,28; 2,11]$ кг/м²; $Q = 3,74$ $p = 0,009$; $Q = 3,18$ $p = 0,001$ соответственно) и уровнем холестерина – с группой контроля ($5,21 [4,15; 5,91]$ vs. $5,86 [5,11; 6,4]$ $Q = 3,18$; $p = 0,009$).

Показатель ТТГ был достоверно ниже в подгруппе тиротоксикоза по сравнению с другими женщинами ($N = 30$, $p < 0,001$).

Минеральная плотность костной ткани в поясничном отделе позвоночника (L_1-L_4) составила: в подгруппе тиротоксикоза – $1,102 [1,007; 1,203]$, иммунного гипотироза – $1,067 [1,005; 1,206]$, ХАИТ – $1,068 [0,917; 1,176]$ (рисунок 1). В контроле этот показатель был достоверно выше по сравнению с этими подгруппами – $1,221 [1,143; 1,318]$ ($N = 22$, $p < 0,001$). В области шейки бедра МПК оказалась статистически ниже только в подгруп-

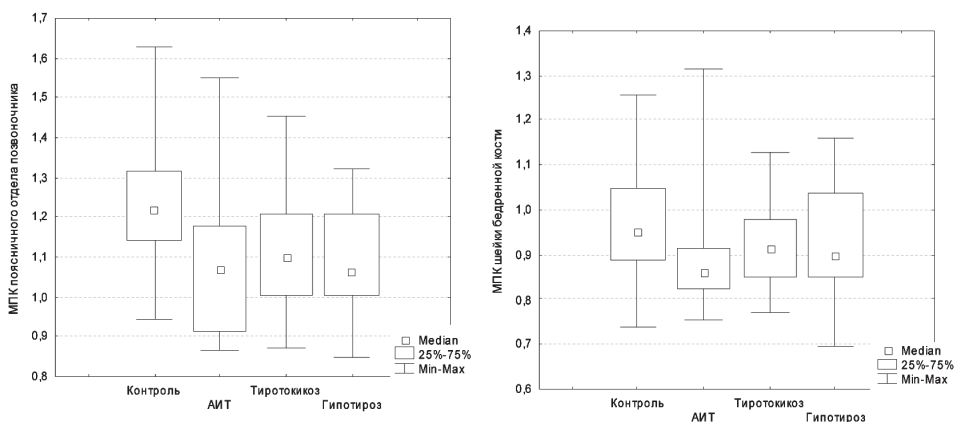


Рисунок 1. Минеральная плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника (L_1-L_4) и шейки бедренной кости у женщин с аутоиммунной патологией щитовидной железы

пе ХАИТ по сравнению с контрольной (0,863 [0,824; 0,916] vs. 0,954 [0,888; 1,048]; $Q = 3,18$; $p = 0,009$).

Остеопения выявлена у 14 женщин с тиротоксикозом, у 20 с гипотирозом, у 20 с ХАИТ и у 6 группы контроля ($p < 0,001$). Остеопороз – у 2-х пациенток с тиротоксикозом и у 1-й с иммунным гипотирозом, у 7-с ХАИТ.

В ходе оценки полученных параметров внутри группы НПЩЖ и контроля никаких достоверных различий не установлено. Остеопения диагностирована у 8 человек с неиммунным гипотирозом и у 7 с УЗ. Остеопороз – у 2-х с неиммунным гипотирозом и 1 – с УЗ ($p > 0,05$).

Проведено сравнение полученных показателей между подгруппами иммунного и неиммунного гипотироза. В подгруппе иммунного гипотироза МПК поясничного отдела позвоночника оказалась значимо ниже по сравнению с неиммунным гипотирозом (1,067 [1,005; 1,206] vs. 1,177 [1,099; 1,302]; $U = 287$, $p = 0,025$). Частота остеопении достоверно выше в подгруппе иммунного гипотироза ($\chi^2 = 6,7$, $p = 0,01$).

После разделения групп по признаку наличия менопаузы проведен корреляционный анализ. В группе АПЩЖ установлена отрицательная корреляция ПТГ с ЛПВП ($n = 28$, $r_s = -0,43$, $p = 0,024$) и с КА ($n = 25$, $r_s = -0,55$, $p = 0,004$). В исследовании Huang M.S. и соавторов (2008) отмечено, что у LDLR мышей с гиперлипидемией, паратиреоидный гормон негативно влияет на кортикальную костную ткань [13]. ТТГ коррелировал с СТХ ($n = 47$, $r_s = -0,31$, $p = 0,035$).

В группе НПЩЖ ТТГ также коррелировал с СТХ ($n = 25$, $r_s = -0,47$, $p = 0,019$). ФСГ – с ПТГ ($n = 26$, $r_s = 0,47$, $p = 0,016$) и с СТХ ($n = 25$, $r_s = 0,51$, $p = 0,009$). В исследовании Nakamura T. и соавт. (2007) установлено, что в остеокластах находятся рецепторы к эстрогенам, связываясь с которыми эстрогены индуцируют синтез Fas-лиганда, который через Fas-рецепторы на мембране остеокласта запускает механизм его апоптоза [37]. Действительно, снижение овариальной секреции эстрогенов и ингибирование обратной отрицательной связи, оказываемой на гипофиз, сопровождается гиперпродукцией ФСГ. В своей работе Sun L. и соавт. (2006) предложили гипотезу о влиянии ФСГ на костное ремоделирование [38]. Ими установлено, что, во-первых, у женщин в менопаузе уровень ФСГ коррелировал с маркерами костной резорбции; во-вторых, у мышей, лишенных рецепторов к эстрогенам, но не самих эстрогенов, наблюдались лишь незначительная потеря костной ткани; в-третьих, у мышей после овариэктомии потеря костной массы отмечалась только при интактном гипофизе. Кроме того, у мышей, лишенных рецепторов к ФСГ, установлены нормальные показатели МПК и маркеров костного ремоделирования. Такая же картина имела место при повреждении одной из субъединиц лиганда ФСГ. К тому же, экспериментальная модель RANK-RANKL активации остеокластов требует участия ФСГ и его рецептора.

После разделения исследуемых женщин на подгруппы в зависимости от наличия менопаузы выявлены положительные корреляционные связи между ФСГ и маркером костной резорбции СТХ. В группе контроля этот показатель составил $r_s = 0,47$ ($n = 25$; $p = 0,018$), у пациенток с иммунным тиротоксикозом (БГБ) – $r_s = 0,52$ ($n = 16$; $p = 0,040$), у женщин АИТ – $r_s = 0,48$ ($n = 18$; $p = 0,044$).

Потеря МПК при менопаузе сопровождается изменениями не только в структуре кости, но и в костном мозге. При этом повышается продукция Т-лимфоцитов и активируются макрофаги. В результате чего, возрастает концентрация фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), сочетаемая с дефицитом эстрогенов. В исследовании Iqbal J. и соавт. (2006) показано, что у ФСГ-дефицитных мышей снижен уровень циркулирующего ФНО- α . Кроме того, ФСГ напрямую стимулирует синтез ФНО- α гранулоцитами и макрофагами костного мозга, а ФНО- α , в свою очередь, индуцирует потерю МПК, за счет увеличения количества предшественников остеокластов [39].

Таким образом, исследователи утверждают, что в снижении МПК в период менопаузы отводится важная роль напрямую влиянию на остеокласты избытка ФНО- α и ФСГ.

Выводы

1. Результаты исследования минеральной плотности костной ткани у пациенток в возрасте 45 – 65 лет с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы выявили достоверное снижение данного показателя в области позвонника (L_1-L_4), и проксимального отдела бедра в подгруппе аутоиммунного тиреоидита с нормальной функцией щитовидной железы по сравнению с женщинами того же возраста без тиреоидной патологии.

2. Частота рецидивов иммунного тиротоксикоза негативно влияет на минеральную плотность поясничного отдела позвоночника.

3. Метаболизм костной ткани у женщин с неиммунной патологией щитовидной железы не отличался от контрольной группы.

4. Выявлена негативная связь тиротропного гормона с показателем костной резорбции у женщин менопаузального возраста с аутоиммунной и неиммунной патологией щитовидной железы.

5. В ходе корреляционного анализа у женщин в менопаузе в подгруппах тиротоксикоза, аутоиммунного тиреоидита и контрольной группы установлена положительная связь между уровнями фолликулостимулирующего гормона и маркера костной резорбции.

Литература

1. Rizzoli, R. Atlas of postmenopausal osteoporosis / R. Rizzoli. Third edition. // London: Current Medicine Group, 2010. 118 p.
2. Peacock, M. Genetics of osteoporosis / M. Peacock [et al.] // Endocr Rev. 2002. № 23. P. 303 – 326.
3. Yen, P. M. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action / P. M. Yen // Physiological Reviews. 2001. № 82 (3). P. 1097 – 1142.
4. Mosekilde, L. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism / L. Mosekilde, E. F. Eriksen, P. Charles // Bone. 1990. № 19. 35 – 63.
5. Stevens, D. A. Thyroid hormone activates fibroblast-growth factor receptor-1 in bone / D. A. Stevens [et al.] // J Mol Endocrinol. 2003. № 17. P. 1751 – 1766.
6. Siddiqi, A. Tri-iodothyronin regulates the production of interleukin-6 and interleukin-8 in human bone marrow stromal and osteoblast-like cells / A. Siddiqi [et al.] // Endocrinology. 1998. № 157. P. 453 – 461.
7. A. de Lloyd. TSH receptor activation and body composition / A. de Lloyd [et al.] // Endocrine J. 2010. № 204. P. 13 – 20.
8. Данилова, Л. И. Гормоны щитовидной железы и метаболизм костной ткани / Л. И. Данилова, А. В. Матвеева // Медицинские новости. 2001. № 9. С. 3 – 7.
9. Bassett, D. J. H. The skeletal phenotypes of TR β and TR β mutant mice / D. J. H. Bassett, G. R. Williams // J. Mol. Endocrinol. 2009. № 42. P. 269 – 282.
10. Lakatos, P. Thyroid hormones: beneficial or deleterious for bone? / P. Lakatos // Calcified Tissue Internationalsl. 2003. № 73 (3). P. 205 – 259.
11. Pearce, E. N. Thyroid dysfunction in perimenopausal and postmenopausal women / E. N. Pearce // Menopause International. 2007. № 13 (1). P. 8 – 13.
12. Bassett, J. H. D. Thyroid hormone excess rather than thyrotropin deficiency induces osteoporosis in hyperthyroidism / J. H. D. Bassett [et al.] // J. Mol. Endocrinol. 2007. № 21 (5). P. 1095 – 1107.
13. Huang, M. S. Hyperlipidemia Impairs Osteoanabolic Effects of PTH / M. S. Huang [et al.] // J. Bone. Miner. Res. 2008. № 23 (10). P. 1672 – 1679.
14. Dennison, E. M. Lipid profile, obesity and bone mineral density: the Heartfordshire Cohort Study / E. M. Dennison [et al.] // QJM. 2007. № 100 (5). P. 297 – 303.
15. Bagger, Y. Z. Links between cardiovascular disease and osteoporosis in postmenopausal women: per se? / Y. Z. Bagger [et al.] // Osteoporosis Int. 2007. № 18. P. 505 – 512.
16. Скрипникова, И. А. Современные подходы к диагностике и профилактике остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с естественной и хирургической менопаузой / И. А. Скрипникова, Е. А. Поддубская, Н. В. Берзак // Москва, 2005. 32 с.
17. Сметник, В. П. Постменопаузальный остеопороз / В кн.:

Медицина климатерия. Под ред. В. П. Сметник // Ярославль: Литера, 2006. С. 656 – 686.

18. Кузнецова, И. В. Остеопороз у женщин со стойким дефицитом эстрогенов / И. В. Кузнецова, Ю. Б. Успенская // Российский вестник акушера-гинеколога. 2009. № 3. С. 41 – 46.

19. Kyriakie, S. F. Familial sex reversal: a review / S. F. Kyriakie, O. Harry // J. Clin. Endocr. Metab. 2000. № 85 (2). P. 483 – 493.

20. World Health Organization: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report WHO study group / WHO Technical Report Series No. 843. // Geneva, World Health Organization, 1994. 129 p.

21. Kanis, J. A. WHO Scientific Group Technical Report for Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level / J. A. Kanis // Sheffield: University of Sheffield, 2007. 287 p.

22. Pantazi, H. Changes in parameters of bone and mineral metabolism during therapy for hyperthyroidism / H. Pantazi, P. D. Papapetrou // Clin Endocrinol (Oxf). 2000. № 85 (3). P. 1099 – 1106.

23. Abe, E. Bone loss in thyroid disease: role of low TSH and thyroid hormone / E. Abe [et al.] // Annals of the New York Academy of Science. 2007 № 1116. P. 383 – 391.

24. Van der Deure. Effects of serum TSH and FT4 levels and the TSHR-Asp727Glu polymorphism on bone: the Rotterdam Study / Van der Deure [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2008. № 68 (2). P. 175 – 181.

25. Morris, M. S. The association between serum thyroid-stimulating hormone in its reference range and bone status in postmenopausal American women / M. S. Morris // Bone. 2007. № 40 (4). P. 1128 – 1134.

26. Douglas, C. Risk for Fracture in Women with Low Serum Levels of Thyroid-Stimulating Hormone / C. Douglas [et al.] // Annals of Internal Medicine. 2001. № 134 (7). P. 561 – 568.

27. Sun, L. Thyroid-stimulating hormone prevents ovariectomy-induced bone loss / L. Sun // Proc Nat Acad Sci USA. 2008. № 105. P. 4289 – 4294.

28. Abe, E. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling / E. Abe [et al.] // Cell. 2003. № 115. P. 151 – 162.

29. Bauer, D.C. Short-term changes in bone turnover markers and bone

mineral density response to parathyroid hormone in postmenopausal women with osteoporosis / D. C. Bauer [et al.] // Clin Endocrinol Metab. 2006. № 91 (4). P. 1370 – 1375.

30. Delmas P. D. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation / P.D. Delmas [et al.] // Osteoporos Int. 2000. № 11 (6). P. 2 – 17.

31. Garnelo, P. Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women: the OFELY study / P. Garnelo, P. D. Delmas // J Musculoskelet Neuronal Interact. 2004. № 4 (1). P. 50 – 63.

32. Lofman, O. Common biochemical markers of bone turnover predict of future bone loss: a 5-year follow-up study / O. Lofman [et al.] // Clin Chim Acta. 2005. № 356 (1-2). P. 67 – 75.

33. Pouilles, J. M. Osteoporosis and otherwise healthy perimenopausal and early postmenopausal women: physical and biochemical characteristics / J. M. Pouilles, F. A. Tremollieres, C. Ribot // Osteoporos Int. 2006. № 17 (2). P. 193 – 200.

34. Sarkas, S. Relationship between changes in biochemical markers of bone turnover and BMD to predict vertebral fracture risk / S. Sarkas [et al.] // J Bone Miner Res. 2004. № 19 (3). P. 394 – 401.

35. Sornay-Rendu, E. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study / E. Sornay-Rendu [et al.] // J. Bone. Mine. Res. 2005. № 10 (10). P. 1813 – 1819.

36. Garnelo, P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk / P. Garnelo // Osteoporos Int. 2000. № 11 (6). P. 55 – 65.

37. Nakamura, T. Estrogens prevent osteoporotic bone loss by inducing osteoclast apoptosis / T. Nakamura [et al.] // Cell. 2007. № 130. P. 811 – 823.

38. Sun, L. FSH directly regulates bone mass / L. Sun [et al.] // Cell. 2006. № 125. P. 247 – 260.

39. Iqbal, J. More about FSH and bone: TNF comes into the game / J. Iqbal [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. 2006. № 103. P. 14925 – 14930.

Поступила 01.09.2011 г.