

*А.П. Шепелькевич<sup>1</sup>, Т.А. Леонова<sup>2</sup>, О.В. Жуковская<sup>3</sup> О.И. Суходолова<sup>4</sup>*

## **ГИПЕРФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И КОСТНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ**

*Белорусский государственный медицинский университет<sup>1</sup>*

*Белорусская государственная медицинская академия последипломного  
образования<sup>2</sup>*

*10-ая городская клиническая больница г. Минска<sup>2</sup>*

*1-ая городская клиническая больница г. Минска<sup>4</sup>*

Аннотация: В статье представлены обзорные данные о физиологических и патофизиологических аспектах влияния тиреоидных гормонов на процессы костного ремоделирования в норме и патофизиологические изменения показателей фосфорно-кальциевого и костного метаболизма при манифестном и субклиническом гипертиреозе. Приведены результаты мета-анализа клинических рандомизированных исследований, посвященных оценке частоты встречаемости низкой костной массы, риска переломов у пациентов с манифестным и субклиническим гипертиреозом, а также маркеров костного метаболизма у данных категорий пациентов.

Ключевые слова: тиреоидные гормоны, манифестный и субклинический гипертиреоз, остеопороз, остеопения, минеральная плотность кости, переломы, костные маркеры.

Взаимосвязь между патологией щитовидной железы и скелетом отмечена давно и впервые была описана в 1891г. Ф. Реклингхаузенем в сообщении о пациенте с гипертиреозом и множественными переломами [1,2]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о широкой распространенности дисфункции щитовидной железы, как в мире, так и в Республике Беларусь [3]. К особым группам риска по развитию изменений костной ткани относятся пациенты с гипертиреозом (в том числе и в анамнезе), и получающие терапию левотироксином [3,4,5].

Если клинические последствия манифестного гипертиреоза на костную ткань изучаются давно, то представления о молекулярном механизме действия гормонов

ЩЖ на костный метаболизм носят противоречивый характер. В настоящее время очевидно, что раннее выявление гипертиреоза и эффективное лечение клинических симптомов предупреждают серьезные поражения костной ткани [3,4,5,6]. Только в последние годы, благодаря развитию высокочувствительного определения уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и признанием того, что даже субклинический гипертиреоз, проявляющихся супрессией уровня ТТГ и нормальных показателей тиреоидных гормонов, влияет на риск развития переломов, возобновился интерес к роли гормонов ЩЖ на костный метаболизм [1,2,3,7,8,9,10].

Цель данного обзора заключалась в обобщении и анализе литературных данных, отражающих современные представления о клинических аспектах гормональных эффектов ЩЖ на состояние фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма во взрослой популяции.

Физиологические и патофизиологические эффекты тиреоидных гормонов на процессы костного ремоделирования. Биологическое действие тиреоидных гормонов осуществляется посредством связывания Т3 с рецептором тиреоидных гормонов, являющимся членом семейства ядерных рецепторов. Т4 обладает в 100 раз меньшей аффинностью к ядерным рецепторам в сравнении с Т3 и не вызывает активацию транскрипции [1,2,6]. Существует 2 вида Т3 – рецепторов – альфа (TR $\alpha$ ) и бета (TR $\beta$ ), кодирующихся у человека двумя различными генами – TRHA (ген тиреоидных гормонов  $\alpha$ ) и TRHB (ген тиреоидных гормонов  $\beta$ ), расположенными соответственно на хромосомах 17 и 3 [1,2,8,15]. Экспериментальные исследования на животных показали, что в костной ткани преобладает экспрессия TR $\alpha$ , тогда как рецептор к тиреоидным гормонам  $\beta$  экспрессируется в 10 раз меньше, в сравнении с TR $\alpha$  [1, 2,8] (Рисунок 1):

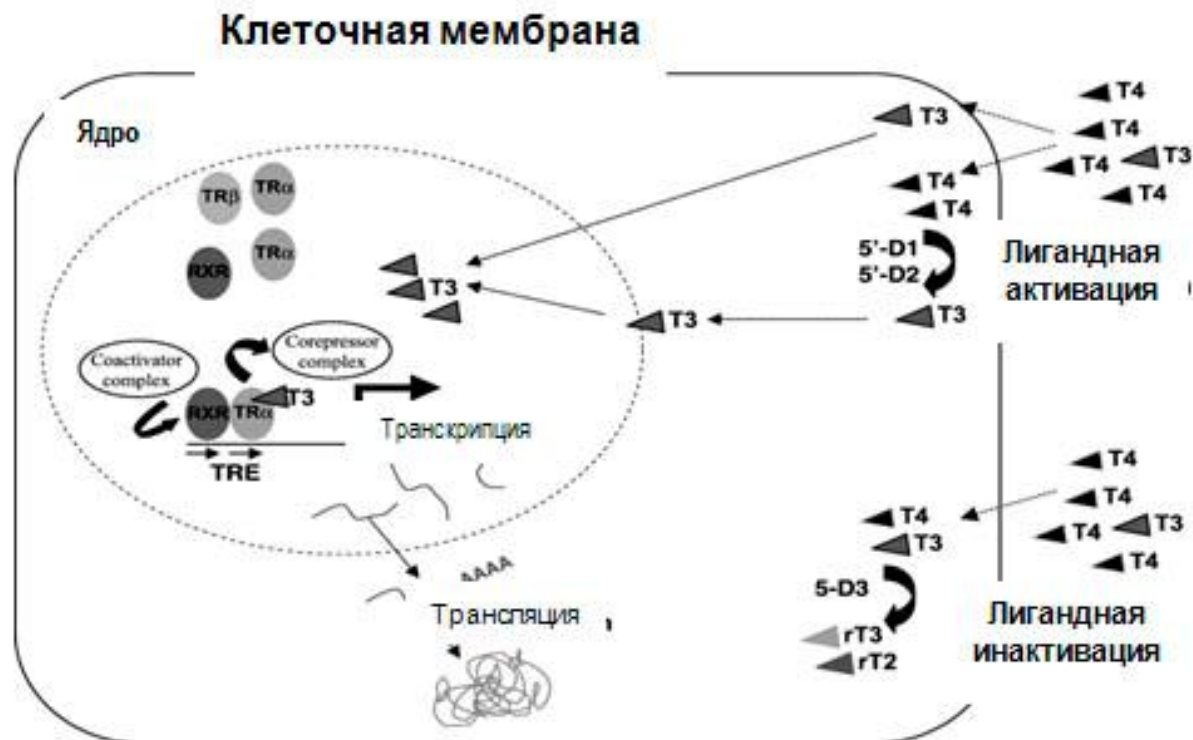


Рисунок 1 – Механизм действия тиреоидных гормонов

T3 – трийодтиронин, T4 – тироксин, rT2, rT3 – инактивированные тиреоидные гормоны, D1, D2, D3 – тиреоидные дейодиназы, TRE – специфические элементы генов, транскрипция которых активируется тиреоидными гормонами, RXR – ретиноидный X-рецептор

Прогормон T4 конвертируется в активный T3 дейодиназами типа 1 (D1) или типа 2 (D2). Тип 3 (D3) дейодиназ инактивирует T4 и T3. Гормональные рецепторы ЩЖ предпочитают формировать гетеродимеры с ретиноидным X рецептором (RXR), но могут также сформировать гомодимеры. Не лигандный RXR-TR гетодимер связывает элементы тиреоидного ответа (TREs) и добивается транскрипционной репрессии через комплекс гена-репрессора или подавляет медиаторы рецепторов ретиноевой кислоты и TR (SMRT) белков, которые обладают активностью гистон (низкомолекулярный белок ДНК) деацетилазы. Связывание T3 приводит к диссциации ген-репрессорного комплекса и восстановлению комплекса активатора, обладающего активностью гистон деацетилазы. Это дает возможность ремоделированию хроматина. В дополнение, новообразованный тиреоидный рецептор ассоциированный белок (TRAPs), способствует активной транскрипции генов.

Исследования последнего десятилетия подтверждают участие ТЗ в регуляции, как функции остеобластов, так и остеокластов. На остеобласты ТЗ оказывает прямое действие через TRa – рецепторы, стимулируя синтез остеокальцина, коллагена 1-го типа, щелочной фосфатазы [1,2,11]. Опосредованное влияние ТЗ проявляется в регуляции ответа остеобластов на паратгормон (ПТГ) через изменение синтеза рецепторов к ПТГ; в увеличении скорости дифференцировки и апоптоза остеобластов и в стимуляции синтеза RANKL [11,12,13].

С другой стороны, воздействие ТЗ на остеокласты осуществляется посредством стимуляции выработки интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), простагландина E2 и других цитокинов, вовлеченных в остеокластогенез [16,17,31]. В частности повышенный уровень ИЛ-6 у пациентов с гипертиреозом ассоциирован с ускоренными потерями плотности костной ткани, что, вероятно, обусловлено прямым стимулирующим действием ИЛ-6 на активность остеокластов, а, соответственно, и на ускорение костной резорбции. Помимо стимулирующего действия ТЗ, увеличение выработки ИЛ-6 может осуществляться непосредственно ПТГ [17].

Таким образом, результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о наличии дуализма в реализации эффектов ТЗ на процессы костного ремоделирования: с одной стороны это влияние на пролиферацию остеобластов, их дифференцировку и процессы апоптоза, приводящие к стимуляции костеобразования, с другой стороны, это активация провоспалительных цитокинов, модулирующих остеокластогенез и соответственно процессы костной резорбции.

Экспериментальные работы во многом помогают понять механизмы патологических процессов, которые часто схожи в биологии. Так, интересны работы проведенные на животных моделях, которые внесли понимание важности рецептора витамина D (РВД) в регуляции фосфорно-кальциевого и костного обмена. Отсутствие РВД и 1- $\alpha$  гидроксилазы у мышей проявляются тяжелой гипокальциемией, рахитом и остеомалацией. Данные эффекты в значительной степени определяются действием 1,25-(ОН)<sub>2</sub>D на кишечную и почечную абсорбцию кальция, которая снижается при удалении РВД у мышей [12,18,19]. В ходе экспериментальных работ были идентифицированы несколько кишечных и почечных 1,25-(ОН)<sub>2</sub>D

реагирующих генов. Исследования, проведенные на моделях трансгенных мышей подтвердили важную роль TRPV5 в почечной реабсорбции кальция [12]. Известно, что кишечная абсорбция кальция затрагивает несколько транспортеров (TRPV6, CaBP-9k, и PMCA1b), однако инактивация этих генов у мышей не ослабляет всасывание кальция в кишечнике, что указывает на избыточность или вовлеченность других молекул [12]. Помимо этих непрямых эффектов 1,25-(OH)2D / PВД на костную ткань, также наблюдаются прямые, хотя более тонкие, положительные и отрицательные эффекты, которые требуют дополнительного изучения. Кроме того, 1,25-(OH)2D-РВД эндокринной системы также оказывает влияние на фосфорный обмен, главным образом регуляцией ПТГ и уровнем FGF23, что проявляется гипофосфатемией, вторичным гиперпаратиреозом, отсутствием значений FGF23 у мышей без РВД [19,26].

Следует отметить, что при дефиците эстрогенов (например, в постменопаузальный период) отсутствие их протективного эффекта на кость усугубляет потерю костной плотности у пациентов с избытком тиреоидных гормонов (Рисунок 2) [11]:

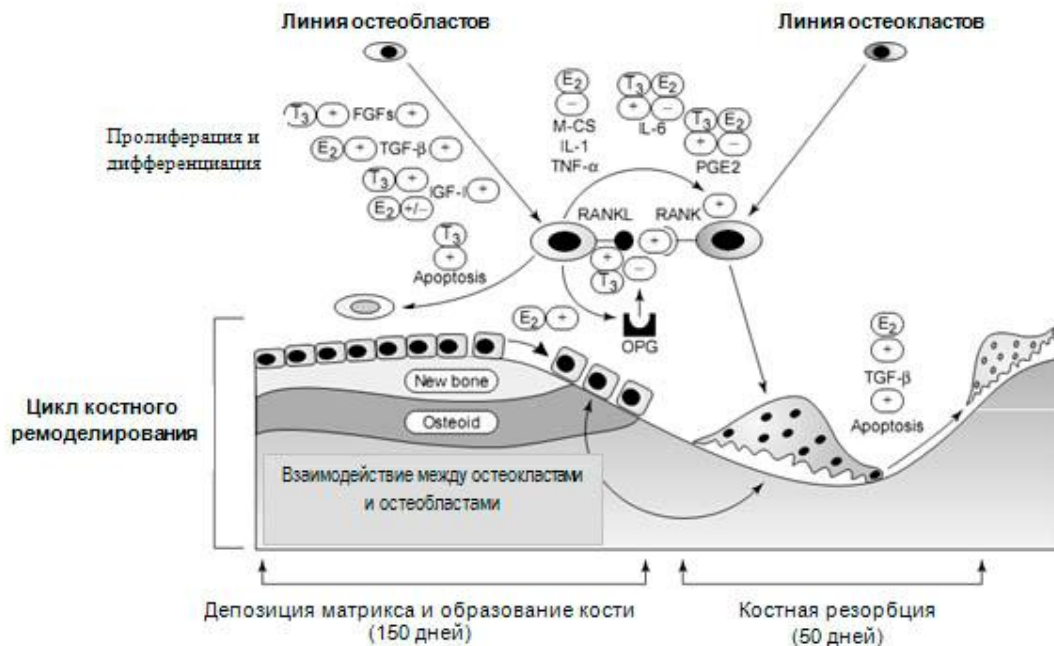


Рисунок 2 - Роль тиреоидных гормонов и эстрогенов в цикле костного ремоделирования

T3 – трийодтиронин, E2 – эстрадиол, OPG – остеопротегерин, RANKL – лиганд активатора ядерного фактора κB, RANK - активатор ядерного фактора κB, FGFs – факторы роста фибробластов, IGF1 – инсулиноподобный фактор роста 1, TGFβ – трансформирующий фактор роста β, M-CS – макрофаг-колонистимулирующий фактор, TNFα – фактор некроза опухолей α, IL1 – интерлейкин 1, IL6 – интерлейкин 6, PGE2 – простагландин E2.

Таким образом, при увеличении концентрации тиреоидных гормонов сверх физиологической нормы повышается активность как остеобластов, так и остеокластов, однако активность остеобластов и остеокластов увеличивается неодинаково в пользу последних. Подобные изменения приводят к уменьшению времени всех фаз костного ремоделирования, к укорочению цикла ремоделирования на 50% и увеличению площади неминерализованного матрикса. В итоге, за один цикл ремоделирования происходит потеря 10% массы кости, что, в свою очередь, ассоциировано с увеличением риска переломов [1,2,6,27].

Манифестный гипертиреоз и состояние минеральной плотности кости. Наиболее частыми причинами манифестного гипертиреоза являются болезнь Грейвса и функциональная автономия щитовидной железы (токсический узловой/многоузловой зоб). Многочисленные эпидемиологические исследования указывают на снижение МПК у пациентов с манифестным тиреотоксикозом (Таблица 1):

Таблица 1 – Результаты исследований, изучавших состояние МПК у пациентов с манифестным тиреотоксикозом

Авторы	Количество пациентов, n	Исследуемая часть скелета	Метод измерения МПК	Изменение МПК
Jodar E. et al., 1997 [20]	127	Поясничный отдел позвоночника (L2-L4) Шейка бедра	ДРА*	L2-L4 - ↓ МПК Шейка бедра - ↓МПК

		Треугольник Варда		
Сипина Л.В. и др., 1997- 2001 гг.[21]	46 – женщины репродуктивного возраста  38 – женщины в постменопаузе	Поясничный отдел позвоночника (L2-L4)  Шейка бедра Проксимальный отдел бедра Треугольник Варда	ДРА	↓ МПК Женщины репродуктивного возраста: L2-L4 – 27% Бедро – 37,8% Женщины в постменопаузе: L2-L4 – 88,8% Бедро – 83,8%
Вербовая М.В., 2001 – 2002 гг. [5]	22 – женщины до 45 лет  19 – женщины после 45 лет	Пяточная кость	КУЗ**	↓ МПК Женщины до 45 лет – 50% Женщины после 45 лет – 57,9%
Karga H. et al., 2004 [22]	164 женщины	Поясничный отдел позвоночника (L2-L4)  Шейка бедра	ДФА***	↓ МПК
Maјima T. et al, 2003 – 2005 гг. [23]	56 мужчин	Поясничный отдел позвоночника (L2-L4)  Шейка бедра	ДРА	↓ МПК, особенно в дистальном отделе лучевой

		Дистальный отдел лучевой кости		кости
--	--	-----------------------------------	--	-------

\* - двойная рентгеновская абсорбциометрия

\*\* - количественная ультразвуковая сонометрия

\*\*\* - двухфотонная абсорбциометрия

Имеются данные о нарушении прочности, как трабекулярной, так и кортикальной кости. Однако, несмотря на более высокую метаболическую активность трабекулярной кости, наиболее выраженные изменения при тиреотоксикозе наблюдаются в шейке бедренной кости, в дистальной части бедра и дистальной части лучевой кости, где преобладает кортикальный тип строения [4,5,24,25].

Наряду со снижением МПК, у пациентов с манифестным тиреотоксикозом по данным эпидемиологических исследований отмечается увеличение риска переломов в 2-4 раза в сравнении с общепопуляционными (Таблица 2):

Таблица 2 – Результаты исследований, изучавших риск переломов у пациентов с манифестным тиреотоксикозом

Авторы	Количество пациентов, n	Относительный риск перелома, R	
		Поясничный отдел позвоночника (L1-L4)	Шейка бедренной кости
Cummings et al., 1995 [9]	9 516 женщин	--	1,8
Vestergaard P., Mosekilde L., 1983-1996 [28]	11 776 женщин	1,26 – 2,29	
Douglas C. Bauer et al., 1986 – 1988 [29]	686 женщин	4,5	3,6



Также отмечено, что риск переломов значительно снижается после проведения хирургического лечения [30].

Одним из актуальных вопросов является изучение предикторов низкой костной плотности у пациентов с манифестным тиреотоксикозом. Среди факторов риска в литературе широко обсуждаются половые и возрастные различия, влияние менопаузы, длительность и уровень компенсации заболевания. В силу того, что патология щитовидной железы встречается чаще у лиц женского пола, большинство исследований по изучению костных проявлений тиреотоксикоза проведено на женской популяции.

Л.В.Сипиной и соавт. было выявлено, что у постменопаузальных женщин с тиреотоксикозом снижение МПК встречается чаще, чем у постменопаузальных женщин в общей популяции и чаще, чем у женщин репродуктивного возраста с гиперфункцией щитовидной железы [21]. В свою очередь, у женщин репродуктивного возраста с тиреотоксикозом распространенность низкой костной массы выше, чем у женщин в общей популяции [4,32,33].

В другом исследовании, включавшем 164 женщины с манифестным тиреотоксикозом, Н.Кара и соавт. отметили, что снижение МПК наблюдалось в основном у молодых женщин до 30 лет и женщин старше 51 года, в то время, как группа пациенток среднего возраста (31-50 лет) имела минимальные изменения кости. Кроме того, наиболее выраженные костные изменения отмечались в течение 3 лет от момента постановки диагноза [22].

Изучение показателей МПК у пациентов с гипертиреозом, проведенные на фоне лечения карбимазолом, выявили сниженные значения МПК по сравнению с группой контроля, как среди женщин, так и среди мужчин [34].

Весьма наглядно французскими учеными А.Роугемонт и соавт. в 2009 году описано развитие тяжелого остеопороза, сопровождающегося снижением роста и массы тела у молодого мужчины на фоне высоких уровней тиреоидных гормонов в течении 10 лет, связанных с тиреотропинродуцирующей микроаденомой гипофиза [35].

По данным Г.Н. Романова, полученным при анализе показателей МПК поясничного отдела позвоночника у мужчин молодого возраста после тироедэктомии, к факторам риска снижения МПК отнесены: возраст на момент оперативного лечения менее 14 лет, длительность заболевания после тироедэктомии более 10 лет и индекс массы тела на момент обследования менее 23 кг/м<sup>2</sup>. Показатели МПК у мужчин с послеоперационным гипопаратиреозом на фоне постоянного приема препаратов кальция и витамина Д<sub>3</sub> были выше, чем в группе пациентов с сохраненной функцией паращитовидных желез [36].

Аналогичные данные получены Т.А.Леоновой при обследовании молодых женщин после ТТЭ по поводу карциномы ЩЖ [37]. В группе пациенток с гипопаратиреозом на фоне приема препаратов Са и витамина Д<sub>3</sub> уровни МПК оказались значимо выше, чем у тех, кто не принимает препараты Са при нормальных значениях паратгормона. Длительный прием высоких доз тиреоидных гормонов у пациентов, прооперированных по поводу карциномы ЩЖ, высокая распространенность гипопаратиреоза в данной группе подчеркивает важность регулярного контроля уровня Са для своевременной медикаментозной коррекции и обосновывает необходимость мониторинга состояния МПК осевого скелета [37].

Активно обсуждается влияние терапии тиреотоксикоза на состояние костного метаболизма. Многие авторы указывают, что восстановление сниженной МПК, обусловленной тиреотоксикозом, происходит после нормализации функции щитовидной железы [4,35]. Однако вопрос о полном восстановлении МПК до исходного уровня остается спорным. Так, в исследованиях E. Jodar и соавт. [20] и С. Rosen [34] отмечали частичное восстановление МПК у женщин молодого возраста после проведенного лечения и в период ремиссии болезни Грейвса. В работе Н. Nielsen отмечено полное восстановление МПК в лучевой кости через 2 года после достижения ремиссии заболевания [30].

В последних работах Т. Diamond [10] и Л.В. Сипиной Л.В. и соавт. [21] было показано, что у молодых женщин репродуктивного возраста в период ремиссии или после оперативного лечения по поводу болезни Грейвса имеется тенденция к полной нормализации МПК, в то время, как у женщин в постменопаузе восстановление сниженной МПК не происходит.

Таким образом, при манифестном тиреотоксикозе наблюдается снижение МПК, как в поясничном отделе позвоночника, так и в области проксимального отдела бедра, однако наиболее выраженные изменения наблюдаются в костях с кортикальным типом строения (шейка бедра, дистальная часть лучевой кости). Низкая МПК, в свою очередь, ассоциировано с 2-4 кратным увеличением риска переломов у данной категории пациентов. Наиболее выраженные изменения со стороны МПК при тиреотоксикозе отмечаются у женщин в постменопаузе и в возрасте до 30 лет. Данный феномен, вероятно, связан с тем, что в постменопаузе значительную роль играет дефицит эстроген-протективного действия на кость. В то же время у женщин в возрасте моложе 30 лет еще не достигших пика костной массы, присоединившаяся гиперфункция щитовидной железы стимулирует потерю костной массы. На фоне адекватного лечения тиреотоксикоза МПК имеет тенденцию к восстановлению, однако, с худшим прогнозом для женщин постменопаузального периода.

Изменения костного и фосфорно-кальциевого метаболизма при манифестном тиреотоксикозе. Биохимические маркеры костного метаболизма являются продуктами костного матрикса в ходе процессов ремоделирования и отражают скорость обменных процессов костной ткани, а также темпы костных потерь. К маркерам костного образования относятся остеокальцин (ОК), щелочная фосфатаза (ЩФ), костная щелочная фосфатаза (КЩФ), карбоксиконцевые пропептиды проколлагена I типа. В оценке костной резорбции применяются такие показатели, как пиридинолин (ПИР), деоксипиридинолин (Д-ПИР), которые объединяют в понятие «пиридиновые сшивки коллагена». В последние годы наиболее широкое применение нашли другие продукты распада коллагена – телопептиды (N- и C-телопептид, NTX и CTX соответственно) [3]. Наряду с МПК повышение маркеров костной резорбции является доказанным предиктором остеопоротических переломов [3].

Гормоны ЩЖ стимулируют остеокластическую резорбцию, посредством увеличения экспрессии активаторного ядерного рецептора (RANK) в остеокластах аналогичным путем без RANKL [1,2,11]. Вследствие этого у пациентов с гипертиреозом отмечается гиперкальциурия, фосфатурия, повышение уровней маркеров костной резорбции и костного формирования. Однако, процессы

костеобразования ниже, чем резорбция кости, что приводит к постепенному снижению костной массы. У молодых пациентов при нормализации тиреоидной функции снижение показателей МПК носит обратимый характер, чего не наблюдается у женщин в постменопаузе. У данной категории пациентов показано применение бисфосфонатов с целью профилактики и/или лечения остеопороза и остеопоротических переломов в пожилом возрасте [4,38,39,40].

Результаты клинических исследований свидетельствуют о наличии повышенных уровней, как маркеров костного формирования, так и резорбции при манифестном тиреотоксикозе (Таблица 3):

Таблица 3 – Данные исследований, изучавших показатели костного и фосфорно-кальциевого обмена при манифестном тиреотоксикозе

Авторы	Количество пациентов, n	Маркеры костеобразования	Маркеры костной резорбции	Показатели фосфорно-кальциевого обмена
Siddiqi A. et al., 1997 [32]	17	↑ КЩФ ↑ ОК	↑ Д-ПИД в моче	---
Pantazzi H., Paparpetrou P.D., 2000 [25]	13	↑ ЩФ ↑ ОК	↑ NTX в моче	↑ ПТГ
Вербовая M.B., 2002 [5]	41	↑ ЩФ ↑ ОК	↑ Са/креатинин	↓ Са в крови ↑ Са в моче ↑ Р в крови = Р в моче ↑ ПТГ

По данным A.Siddiqi и соавт. уровни КЩФ и ОК превышали средние значения в 2,3 и 2,2 раза, а уровни Д-ПИР в моче – в 3,5 раза у пациентов с манифестным тиреотоксикозом. После достижения эутиреоидного состояния на фоне лечения происходила нормализация маркеров костной резорбции (Д-ПИР), однако маркеры костеобразования, в частности КЩФ, оставались повышенными. Уровень КЩФ приходили в норму только через год от начала лечения, что указывает на продолжающиеся процессы формирования кости после нормализации функции ЩЖ, чем в большей степени и обусловлено восстановлению костного матрикса [25].

H. Pantazzi и соавт. в своей работе также отмечали увеличение, как ЩФ, ОК, так и NTX (в моче) у пациентов с гиперпродукцией тиреоидных гормонов. Причем была выявлена сильная положительная корреляция между уровнями Т3 и ЩФ, ОК, NTX. Нормализация уровней маркеров костного формирования и резорбции происходила только через год от начала лечения. Кроме того, на фоне лечения отмечено увеличение уровня ПТГ, особенно у женщин в постменопаузе. Было сделано предположение, что повышенное значение ПТГ играет основную роль в поддержании относительно высокого уровня костного метаболизма, несмотря на нормализацию функции ЩЖ. В дополнение к этому, паратгормон может оказывать анаболический эффект на остеобласты, способствуя формированию кости [25].

В исследовании М.В. Вербовой и соавт. со стороны фосфорно-кальциевого обмена у молодых женщин с тиреотоксикозом выявлены - гипокальциемия, гиперфосфатемия, увеличенной экскреции кальция с мочой, повышение уровня ПТГ [5].

Таким образом, у пациентов с гиперфункцией щитовидной железы нарушения костного метаболизма характеризуются увеличением, как костного образования, так и костной резорбции с преобладанием последней. На фоне адекватного лечения наблюдается относительно высокий уровень костного метаболизма, что указывает на продолжающиеся процессы формирования кости после нормализации функции щитовидной железы, что способствует восстановлению прочности костной ткани.

Субклинический гипертиреоз и костный метаболизма. Субклинический гипертиреоз определяется при наличии сниженного уровня ТТГ на фоне нормальных

значений тиреоидных гормонов. Данное состояние может быть обусловлено как экзогенными, так и эндогенными причинами.

К экзогенным причинам субклинического гипертиреоза относится прием препаратов левотироксина с целью полной или частичной супрессии ТТГ. Полная супрессия ТТГ левотироксином (ТТГ <0,1 МЕ/мл) широко применяется для подавления прогрессии или рецидива фолликулярного и папиллярного раков щитовидной железы [41,42,43]. Частичная супрессия ТТГ (ТТГ от 0,2 до 0,5 МЕ/мл) применялась ранее для подавления роста доброкачественных образований ЩЖ или диффузного зоба.

Наиболее частыми эндогенными причинами субклинического гипертиреоза являются - функциональная автономия ЩЖ, болезнь Грейвса на ранних стадиях, гипертиреоз в результате подострого тиреоидита [3,6].

Проведено большое количество исследований, изучавших состояние МПК у женщин, как репродуктивного возраста, так и в постменопаузе, получавших супрессивную терапию левотироксином (Таблица 4):

Таблица 4 – Мета-анализ исследований, изучавших состояние МПК у пациентов с субклиническим гипертиреозом

Авторы	Характеристика пациентов	Длительность лечения, лет	Метод измерения МПК	Количество пациентов, n	Менопаузальный статус	Исследуемая часть скелета	Изменения МПК
Ross et al. [44]	Гипотиреоз, диффузный зоб, узловой зоб, рак ЩЖ	>5 >10	ОФА*	28 12	Пременопауза	Запястье Запястье	- 4% - 9%
Rosen et al. [45]	Рак ЩЖ	2	ДРА	17 2	Пременопауза Постменопауза	Запястье Позвоночник Бедро	NS NS NS
Florckowski et al. [42]	Рак ЩЖ	9	ДРА	20 18	Пременопауза Постменопауза	Позвоночник ШейкаБедро Позвоночник ШейкаБедро	NS NS NS NS
Muller et al. [46]	Рак ЩЖ, диффузный зоб	11	ДРА	23 27	Пременопауза Постменопауза	Позвоночник ШейкаБедро Позвоночник ШейкаБедро	NS NS NS NS
Franklyn et al. [38]	Рак ЩЖ	8	ДРА	18 26	Пременопауза Постменопауза	Позвоночник ШейкаБедро Трохантер Треугольник Варда Позвоночник ШейкаБедро Трохантер Треугольник Варда	NS NS NS NS NS NS NS NS NS NS
Marcocci et al. [47]	Рак ЩЖ, диффузный зоб	10	ДРА	47	Пременопауза	Позвоночник Бедро	NS NS
Diamond et al. [41]	Рак ЩЖ	11	ОФА ДРА ОФА ДРА	14 10	Пременопауза Постменопауза	Запястье Позвоночник ШейкаБедро Запястье Позвоночник ШейкаБедро	NS NS - 11% - 11% - 16% - 23%
Paul et al. [47]	Рак ЩЖ, диффузный зоб, гипертириоз или гипотиреоз в анамнезе	9,6	ДРА	31	Пременопауза	Позвоночник ШейкаБедро Трохантер	NS - 12,8% - 10,1%
McDermott et al. [48]	Рак ЩЖ, диффузный зоб, узловой зоб	2,9-5,4	ОФА ДРА	24 44	Пременопауза Постменопауза	Запястье Позвоночник ШейкаБедро	↓ МПК
Kung et al. [39]	Рак ЩЖ	12,2	ДРА	34	Постменопауза	Позвоночник ШейкаБедро Трохантер Треугольник Варда	- 18,3% - 12,1% - 13,1% - 12,1%

\*- однофотонная абсорбциометрия  
NS – non significant (не достоверно)

Однако полученные результаты о влиянии медикаментозного субклинического тиреотоксикоза на состояние костной плотности носят неоднозначный характер. Существуют данные, указывающие на снижение МПК у данной категории пациентов [39,41,44,47]. В то же время, получены данные, не подтверждающие наличие отрицательного воздействия супрессивной дозы левотироксина на состояние МПК [38,42,45,46,47].

В настоящее время убедительно доказано повышение риска переломов при манифестном тиреотоксикозе [3,9,29], в то время как данные о влиянии субклинического тиреотоксикоза на риск переломов остаются неоднозначными. Так,

в одном из наиболее крупных исследований, включавших 1180 пациентов, получавших заместительную терапию левотироксином не было выявлено увеличение риска переломов у пациентов с ТТГ  $<0,05$  МЕ/мл, в сравнении с теми, у кого уровень ТТГ был в пределах нормы (0,5–5,5 МЕ/мл) [47]. Однако другое проспективное исследование показало, что женщины старше 65 лет с низким уровнем ТТГ ( $<0,1$  МЕ/мл) имели повышенный риск переломов в 3 раза в области бедра и в 4 раза в поясничном отделе позвоночника [28]. Также по данным Ж.Е.Белой у женщин в постменопаузальном периоде с эндогенным субклиническим тиреотоксикозом наблюдалось значимое снижение МПК, наиболее выраженное в костях с кортикальным строением, в то время как при экзогенном субклиническом тиреотоксикозе не выявлено различий с МПК женщин контрольной группы [4]. Кроме того, уровень маркёров костеобразования и костной резорбции был достоверно выше у женщин в постменопаузе с субклиническим тиреотоксикозом по сравнению с группой контроля [4]. Представленные результаты исследований указывают на то, что вопрос о характере влияния субклинического гипертиреоза на костный метаболизм в настоящее время носит противоречивый характер [51,52,53].

Таким образом, современные научные исследования позволяют констатировать наличие патологически измененных процессов костного ремоделирования на фоне увеличения концентрации тиреоидных гормонов сверх физиологической нормы. Гипертиреоз ассоциирован с повышением активности, как остеобластов, так и остеокластов, однако активность остеобластов и остеокластов увеличивается неодинаково в пользу последних, что обуславливает преобладание остеокластической резорбции посредством активации сигнального пути RANK/RANKL.

Клинически важно отметить то, что у молодых пациентов при нормализации тиреоидной функции снижение показателей МПК носит обратимый характер. В то время как у женщин в постменопаузе с целью профилактики остеопороза и ассоциированных с ним переломов в пожилом возрасте целесообразно назначение антирезорбтивной терапии.



При лечении пациентов супрафизиологическими дозами левотироксина, в частности на фоне комбинированного лечения по поводу карциномы ЩЖ, получены неоднозначные результаты, которые требуют дальнейшего изучения.

В целом современная стратегия профилактики скелетно-мышечных проявлений у пациентов с гипертиреозом заключается в определении факторов риска остеопороза с оценкой состояния МПК осевого скелета и костей предплечья, разработке специфически значимых предикторов низкой костной массы, ассоциированных с гиперфункцией щитовидной железы с целью предупреждения остеопоротических переломов.

### **Литература**

1. Bassett, J. H. D. The molecular actions of thyroid hormone in bone / J. H. D. Bassett, G. R. Williams // *TRENDS in Endocrinology and Metabolism*. 2003. Vol. 14(8). P. 356–364.
2. Белая, Ж. Е. Современные представления тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона на костную ткань / Ж. Е. Белая, Л. Я. Рожинская, Г. А. Мельниченко // *Проблемы эндокринологии*. 2006. Т. 52. № 2. С. 48–54.
3. Холодова, Е. А. Эндокринные остеопатии: особенности патогенеза, диагностики и лечения. Практическое руководство для врачей / Е. А. Холодова, А. П. Шепелькевич, З. В. Забаровская. Минск: Белпринт, 2006. 88 с.
4. Белая, Ж. Е. Костный метаболизм и минеральная плотность костной ткани у женщин в постменопаузе при субклиническом тиреотоксикозе этиологии / Ж. Е. Белая. М., 2009. 130 с.
5. Вербовая, М. В. Минеральная плотность кости, показатели ее метаболизма и кальций-фосфорного обмена у больных тиреотоксикозом / М. В. Вербовая // *Остеопороз и остеопатии*. 2002. № 1. С. 16–19.
6. Данилова, Л. И. Гормоны щитовидной железы и метаболизм костной ткани / Л. И. Данилова, А. В. Матвеева // *Медицинские новости*. 2001. V. 9. С. 3–7.
7. Bauer, D. C. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone / D. C. Bauer [et al.] // *Ann. Intern. Med.* 2001. V. 134. P. 561–568.

8. Boelaert, K. Thyroid hormone in health and disease / K. Boelaert, J. A. Franklyn // Journal of Endocrinology. 2005. V. 187. P. 1–15.
9. Cummings, S. R. Risk factors for hip fractures in white women. Study of Osteoporotic Fractures Reserch Group / S. R. Cummings [et al.] // New Eng. J of Med. 1995. V. 332. P. 767–773.
10. Diamond, T. Thyrotoxic bone disease in women: a potentially reversible disorder / T. Diamond, J. Vine, R. Smart // Ann. Inter. Med. 1994. V. 120. P. 8–11.
11. Murphy, E. The thyroid and the skeleton / E. Murphy, G. R. Williams // Clinical Endocrinology. 2004. V. 61. P. 285–298.
12. Miura, M. A novel interaction between thyroid hormones and 1,25(OH)(2)D(3) in osteoclast formation / M. Miura [et al.]// Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002. V. 291. P. 987–994.
13. Mosekilde, L. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism / L. Mosekilde, E. F. Eriksen, P. Charles // Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 1990. Vol. 19. P. 35–63.
14. Iodthyronine deiodinase enzyme activities in bone / A. J. Williams [et al.] // Bone. 2008. № 43, Vol. 1–3. P. 126–134.
15. Lazar, M. A. Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple / M. A. Lazar // Endocrine Review. 1993. Vol. 14. P. 184–193.
16. Molecular mechanisms of thyroid hormone effects on bone growth and function / C. B. Harvey [et al.] // Molecular and Genetic Metabolism. 2002. Vol. 75. P. 17–30.
17. [Serum interleukin-6 and bone metabolism in patients with thyroid function disorders / P. Llakatos \[et al.\] // J Clin Endocrinol Metab. 1997. Vol. 1. P. 78–82.](#)
18. Veletzas, C. Vitamin B metabolism in thyrotoxicosis. Therapeutic aspects derived from an old observation / C. Veletzas // int. J. Clin. Pract. 2009. № 63, Vol. 8. P. 1263–1265.
19. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice / R. Bouillon [et al.] // Endocrine Reviews. 2008. Vol. 29. P. 726–776.
20. Jodar, E. Bone loss in hyperthyroid patients and in former hyperthyroid patients controlled on medical therapy: influence of aetiology and menopause / E. Jodar [et al.] // Clin. Endocrin. 1997. V. 47 (3). P. 279–285.

21. Сипина, Л. В. Динамика минеральной плотности кости у женщин до и после оперативного лечения по поводу диффузного токсического зоба / Л. В. Сипина [и др.] // *Остеопороз и остеопатии*. 2002. № 2. С. 10–12.
22. Karga, H. Bone mineral density in hyperthyroidism / H. Karga [et al.] // *Clin. Endocrin.* 2004. V. 61 (4). P. 466–472.
23. Majima, T. Negative correlation between bone mineral density and TSH receptor antibodies in male patients with untreated Graves' disease / T. Majima [et al.] // *Osteoporos. Int.* 2006. V. 17. P. 1103–1110.
24. [Linde, J.](#) Osteoporosis in hyperthyroidism estimated by photon absorptiometry / [J. Linde](#), [T. Friis](#) // *Acta Endocrinol.* 1979. Vol. 91(3). P. 437–448.
25. Pantazzi, H. Changes in parameters of bone and mineral metabolism during therapy for hyperthyroidism / H. Pantazzi, P. D. Papapetrou // *J Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. V. 85(3). P. 1099–1106.
26. Salto, S. Ablation of TRalpha2 and a concomitant overexpression of alpha1 yields a mixed hypo- and hyperthyroid phenotype in mice / S. Salto [et al.] // *J. Mol. Endocrinol.* 2001. V. 15. P. 2115–2128.
27. Thyroid Status during Skeletal Development Determines Adult Bone Structure and Mineralization / J. H. Duncan Bassett [et al.] // *Molecular Endocrinology*. 2007. № 21, Vol. 18. P. 1893–1904.
28. Vestergaard, P. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16249 patients / P. Vestergaard, L. Mosekilde // *Thyroid*. 2002. V. 12 (5). P. 411–419.
29. Douglas, C. Risk for fracture in women with low serum levels of TSH / C. Douglas [et al.] // *Ann. Intern. Med.* 2001. V. 134. P. 561–568.
30. Nielsen, H. E. Bone mineral content after combined surgical and medical treatment / H. E. Nielsen, L. Mosekilde, P. Charles // *Thyroid*. 1997. V. 7. P. 122–128.
31. Siddiqi, A. A longitudinal study of markers of bone turnover in Graves' disease and their value in predicting bone mineral density / A. Siddiqi [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. V. 83, № 3. P. 753–759.

32. Siddiqi, A. [Tri-iodothyronine regulates the production of interleukin-6 and interleukin-8 in human bone marrow stromal and osteoblast-like cells](#) / A. Siddiqi [et al.] // J. Endocrinol. 1998. V. 157. P. 453–461.
33. Ross, D. S. Subclinical hyperthyroidism and reduced bone density as a possible result of prolonged of the pituitary-thyroid axis with L-thyroxine / D. S. Ross [et al.] // Am J Med. 1987. V. 82. P. 1167–1170.
34. Rosen, C. Longitudinal changes in lumbar bone density among thyrotoxic patients after attainment of euthyroidism / C. Rosen, R. Adler // J. Clin. Endocr. Metab. 1992. V. 75. P. 1531–1534.
35. [Rougemont, A.](#) Atypical thyrotropin-secreting pituitary microadenoma revealed by severe osteoporosis in a young man / [A. Rougemont](#), [M. G. Mourot](#), [J. P. Riou](#) // J Bone Miner Metab. 2009. Vol. 27(4). P. 513–518.
36. Романов, Г. Н. Особенности формирования пика костной массы у молодых мужчин после тиреоидэктомии: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.03 / Г. Н. Романов; БелМАПО. Минск, 2009. 21 с.
37. Минеральная плотность костной ткани у пациенток с карциномой щитовидной железы на фоне терапии левотироксином / Т. А. Леонова [и др.] // Сб. науч. тр. «Ранняя диагностика, лечение и реабилитация пациентов с раком щитовидной железы». 4–5 декабря 2009 г. Минск, 2009. С. 43–52.
38. Franklyn, J. A. Long-term thyroxine treatment and bone mineral density / J. A. Franklyn [et al.] // Lancet. 1992. V. 340. P. 9–13.
39. Kung, A. W. Thyroxine suppressive therapy decreases bone mineral density in post-menopausal women / A. W. Kung, T. Lorentz, T. S. Tam // J Clin. Endocrinol. 1993. V. 39. P. 535–540.
40. Modeling the effect of levothyroxine therapy on bone mass density in postmenopausal women: a different approach leads to new inference / B. Mohammadi [et al.] // Theoretical Biology and Medical Modeling. 2007.  
[//http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/](http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/) /Дата доступа 28.04.2010.
41. Diamond, T. A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women

- with thyroid carcinoma / T. Diamond, L. Nery, I. Hales // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990. V. 72. P. 1184–1188.
42. Florkowski, C. M. Bone mineral density in patients receiving suppressive doses of thyroxine for thyroid carcinoma / C. M. Florkowski [et al.] // N. Z. Med. 1993. V. 106. P. 443–444.
43. Klee, G. G. Sensitive thyrotropin assays: analytic and clinical performance criteria / G. G. Klee, I. D. Hay // Mayo Clinical Proceedings. 1988. Vol. 63. P. 1123–1132.
44. Ross, D. Bone disease with hyperthyroidism and thyroid hormone therapy [Electronic resource]. – 2010. Mode of access : <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~LIILWC0iqaQYX#H13>. – Date of access : 28.09.2010.
45. Rosen, H. N. Randomized trial of pamidronate in patients with thyroid cancer: bone density is not reduced by suppressive doses of thyroxine, but is increased by cyclic intravenous pamidronate / H. N. Rosen [et al.] // J Clin. Endocrinol. Metab. 1998. V. 83. P. 2324–2330.
46. Muller, C. G. Possible limited bone loss with suppressive thyroxine therapy is unlikely to have clinical relevance / C. G. Muller [et al.] // Thyroid. 1995. V. 5. P. 81–87.
47. Paul, T. L. Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women / T. L. Paul [et al.] // JAMA. 1988. V. 259. P. 137–141.
48. McDermott, M. T. A longitudinal assessment of bone loss in women with levothyroxine-suppressed benign thyroid disease and thyroid cancer / M. T. McDermott, J. J. Perloff, G. S. Kidd // Calcif. Tiss. Int. 1995. V. 56. P. 521–525.
49. [Sato, K.](#) Graves' disease and bone metabolism / [K.](#) Sato // Nippon Rinsho. 2006. Vol. 64 (12). P. 2317–2322.
50. Subclinical thyroid Disease. Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management / M. I. Surks [et al.] // JAMA. 2004. № 2, Vol. 291. P. 228–238.
51. Leese, G. P. Morbidity in patients on L-thyroxine: a comparison of those with a normal TSH to those with a suppressed TSH. / G. P. Leese [et al.] // J Clin. Endocrinol. 1992. V. 37. P. 500–503.
52. [Pagano, L.](#) Follow-up of differentiated thyroid carcinoma / [L.](#) Pagano [et al.] // Minerva Endocrinol 2004. Vol. 29, № 4. P. 161–174.

53. Marcocci, C. Carefully monitored levothyroxine suppressive therapy is not associated with bone loss in premenopausal women /C. Marcocci [et al.] // J Clin. Endocrinol. Metab. 1994. V. 78. P. 818–823.