

А.П. Шепелькевич

ХАРАКТЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫХ ЖЕНЩИН С БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье представлены результаты одномоментного рандомизированного контролируемого клинического исследования по оценке состояния показателей фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма у постменопаузальных женщин с БГ. Низкая костная масса (Z-критерий менее -1,0) выявлена в 71% случаев с преимущественным снижением МПК в области ШБ, обусловленная повышением скорости процессов костного ремоделирования. Результаты множественного регрессионного анализа подтверждают значимость нормализации массы тела и компенсации тиреоидного статуса с учетом длительности менопаузы для предупреждения потерь костной массы и снижения риска переломов у данной категории пациенток.

Ключевые слова: *тиреоидные гормоны, гипертиреоз, минеральная плотность кости, переломы, костные маркеры.*

A.P. Shepelkevich

***FEATURES OF A BONE METABOLISM AT POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH
ILLNESS OF GREYVSA***

In the article presents the results of cross-sectional randomized controlled clinical trial to assess the status of phosphorus-calcium and bone metabolism in postmenopausal women with Graves Disease (GD).

Low bone mass (Z-score less than -1,0) was found in 71% predominantly at femoral neck, due to increase in the rate of bone remodeling. Confirmed the importance of body weight normalization and thyroid status compensation for the prevention of bone loss in postmenopausal women with GD.

Ключевые слова: тиреоидные гормоны, гипертиреоз, минеральная плотность кости, переломы, костные маркеры.

Клинические последствия манифестного гипертиреоза на костную ткань известны еще с 1891 года, когда Ф. Реклингхаузен описал пациента с гипертиреозом и множественными переломами [1,2]. Открытие новых молекулярных механизмов регуляции костного обмена актуализировало изучение влияния гормонов ЩЖ на процессы костного ремоделирования [3,4,5,6,7,8].

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют об увеличении риска переломов более чем в 4 раза у постменопаузальных женщин с манифестным тиреотоксикозом в сравнении с общепопуляционными [2,8,9,10,11,12]. Наиболее доказанным предиктором остеопоротических переломов является минеральная плотность кости (МПК) осевого скелета [2,3], оцененная методом двойной рентгеновской абсорбциометрии. Одним из актуальных вопросов является изучение предикторов низкой костной плотности у женщин с манифестным тиреотоксикозом [2,5,8,13,14,15,16,17,18,19].

Цель исследования заключалась в оценке состояния показателей фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма у постменопаузальных женщин с БГ и выделении возможных предикторов МПК.

Материал и методы

Одномоментное рандомизированное контролируемое клиническое исследование проведено на базе отделения эндокринологии, кабинета остеопороза ГУ «Республиканская клиническая больница медицинской реабилитации», УЗ «1-я городская клиническая больница г. Минска». В исследование включено 63 постменопаузальные женщины с впервые выявленной болезнью Грейвса, не получавшие тиреостатическую терапию (средний возраст - 56,71 ± 7,43 года).

Критериями исключения из исследования являлись:

– наличие заболеваний и синдромов, ассоциированных со снижением МПК;

– прием лекарственных средств, оказывающих влияние на состояние костного метаболизма;

– проведение лечения радиоактивным йодом в анамнезе,

– суб-и тотальная тиреоидэктомия в анамнезе.

Контрольную группу составили 29 условно здоровых женщин соответствующего возраста.

Проведено комплексное клиническое обследование с оценкой антропометрических данных (рост, вес, ИМТ), анкетирование.

В ходе анкетирования изучали наличие вредных привычек и особенности образа жизни у женщин с БГ: употребление кофе (до 2-х чашек в день/более 2-х чашек в день), алкоголя (не употребляет, умеренное употребление: 1-2 алкогольные единицы в день, чрезмерное: более 2-х алкогольных единиц); курение (курит/не курит); степень физической активности; место проживания (городская, сельская местность). Физическая активность была определена как низкая при ходьбе спокойным шагом до 1-го часа в день, умеренная – при ходьбе от 1-го до 2-х часов в день, высокая – более 2-х часов в день. В ходе анкетирования уточнена длительность клинических симптомов тиреотоксикоза.

Сонографическое исследование щитовидной железы (ЩЖ) выполняли на аппарате «Алока 650» датчиком 7,5 МГц по общепринятой методике (положение пациента лежа с валиком в области шеи).

Исследование содержания тиреотропного гормона (ТТГ), T_{4cb} , T_{3cb} проводилось методом радиоиммунологического анализа с использованием гамма-счетчика GAMMA 5500 counting system производства «BECKMAN» (США) с использо-

ванием реагентов УП «ХОП ИБОХ» НАН Беларуси (Республика Беларусь). Содержание антител к тиреоидной пироксидазе (АТПО) определялось на автоанализаторе «Axim» (США) с использованием реагентов «Abbot» (США).

Среди показателей фосфорно-кальциевого обмена в сыворотке крови определяли уровни общего кальция ($Ca_{общ.}$), неорганического фосфора ($P_{неорг.}$). Уровни общего кальция определяли методом арсеназо-

Таблица 1 – Клинико-лабораторные данные обследованных женщин с БГ

Параметры	Пациентки с БГ			Контрольная группа			U критерий Манна-Уитни
	n	M	SD	n	M	SD	
Возраст, лет	63	56,71	7,43	29	55,99	7,03	0,74
Длительность менопаузы, лет	63	8,48	7,86	29	7,60	0,05	0,41
Рост, м	63	1,61	0,06	29	1,62	10,85	0,15
Масса тела, кг	60	67,18	11,61	29	70,34	3,82	0,25
ИМТ, кг/м ²	63	26,08	4,16	29	26,69	2,48	0,51
Длительность БГ, годы	63	3,98	3,82	-	-	-	-
ТТГ, мМЕ/л	63	0,17	0,21	27	1,83	0,60	<0,001
T_{3cb} , пмоль/л	28	3,05	1,25	16	1,70	0,50	<0,001
T_{4cb} , пмоль/л	63	41,90	15,72	27	17,09	3,63	<0,001
АТПО, МЕ/мл	21	416,2	381,8	10	19,10	7,28	<0,001
$Ca_{общ.}$, ммоль/л	29	2,26	0,22	15	2,19	0,23	0,28
ЩФ, ЕД/л	29	23,04	48,68	15	1,52	0,68	0,33
$P_{неорг.}$, ммоль/л	30	1,05	0,11	15	1,02	0,08	0,47
ОК, пг/мл	30	46,07	11,12	15	21,94	6,23	<0,001
вкросслапс, пг/мл	30	0,56	0,11	15	0,26	0,08	<0,001
Объем ЩЖ, см ³	56	28,92	12,88	23	13,47	2,48	<0,001
МПК (L_{II} - L_{IV}), г/см ²	62	-1,5	1,30	28	-0,9	0,83	<0,001
T-критерий (L_{II} - L_{IV})	55	0,875	0,11	26	0,999	0,12	0,024
МКП (ШБ), кг/м ²	51	0,763	0,14	24	0,87	0,11	<0,001
T-критерий (ШБ)	57	-1,5	1,3	25	-0,3	0,88	<0,001

Таблица 2- Абсолютные частоты показателей МПК в области ШБ у пациенток с БГ и группы контроля

	Нормальные значения МПК	Остеопения	Остеопороз	χ^2 Пирсона, P
Пациентки с БГ	18	29	10	0,008
Контрольная группа	16	9	0	

Таблица 3- Абсолютные частоты показателей МПК в области позвоночника у пациенток с БГ и группы контроля

	Нормальные значения МПК	Остеопения	Остеопороз	χ^2 Пирсона, P
Пациентки с БГ	22	27	13	0,029
Контрольная группа	14	14	0	

Таблица 3 – Таблица коэффициентов регрессии

	№ коэффициента регрессии (i)	Нестандартизированные коэффициенты		Стандартизированный коэффициент регрессии $\hat{\beta}$	t	p	n
		B	SE				
Длительность менопаузы, лет	1	-0,006	0,002	-0,321	-2,504	0,016	63
$T_{\text{пов.}}$, пмоль/л	2	0,003	0,001	0,281	2,152	0,037	63
ИМТ, кг/м ²	3	0,011	0,005	0,327	2,394	0,021	63

III и фосфора кинетическим фосфолибденовым методом на автоанализаторе «Technicon RA-XT», США.

Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови определяли по гидролизу п-нитрофенилфосфата на фотокориметре КФК-2 (Россия) с использованием реагентов «Анализ Х» (Республика Беларусь).

Для оценки скорости костного метаболизма в сыворотке крови определяли уровни маркеров костеобразования и костной резорбции: N-MID остеокальцин (ОК), b-CTX (β-крослапс) методом иммуноферментного электрохемилюминисцентного анализа на иммуноферментной системе MODULAR E 170 производства «Roche Diagnostics» с использованием реагентов «Roche Diagnostics» (Германия). Нормальные значения N-MID остеокальцин для постменопаузальных женщин согласно инструкции производителя составляют: 15-46 пг/мл; b-CTX: 0,33-0,782 пг/мл.

Уровни остеопротегерина (OPG) в сыворотке крови исследовались на автоматизированной системе плащечного иммуноферментного анализатора BRIO производства «SEAK» (Италия) с применением реагентов «DRG» (США).

Уровни RANKL (sRANKL) в сыворотке крови исследовались на автоматизированной системе плащечного иммуноферментного анализатора BRIO производства «SEAK» (Италия) с применением реагентов «BIOMEDICA» (Австрия).

Состояние МПК оценивалось методом двойной рентгеновской абсорбциометрии осевого скелета на денситометре Sophos L-XRA («Sopho Medical», Франция) в области позвоночника (L₁₁-L₁₄) и шейки бедра. Исследовались показатели МПК (BMD-bone mineral density) г/см²; Z-критерий (Z-score); T-критерий (T-score). С целью количественной оценки состояния МПК у женщин молодого возраста использовался T-критерий-количество стандартных отклонениях (SD) от значения МПК здоровых лиц соответствующего возраста [2,3].

Статистический анализ данных проводился с помощью программы Statistica (StatSoft, USA) с предварительной проверкой соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению по критерию Шапиро-Уилка. Отклонения от нормального распределения считали существенными при значении $p > 0,05$. Для анализа различий подгрупп, выделенных по качественным клинико-диагностическим признакам, использовались непараметрические методы Манна-Уитни, Вилкоксона, Краскела-Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

С целью определения предикторов МПК проведен множественный линейный регрессионный анализ. В качестве результатов регрессии приводится уравнение регрессии и характеризующий его коэффициент множественной корреляции (R_k), уровень статистической значимости по критерию Фишера; а также таблица коэффициентов регрессии с указанием для каждого коэффициента абсолютного (B) и стандартизованного значения (Бета) с их стандартными ошибками, а также уровня статистической значимости соответствующего коэффициента. Проведена проверка распределения остатков (разности между предсказанным и наблюдаемым значениями) на нормальность (по критерию Шапиро-Уилка) [24].

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика обследованных пациенток с БГ и группы контроля представлена в таблице 1:

Показатели возраста и антропометрических данных (рост,

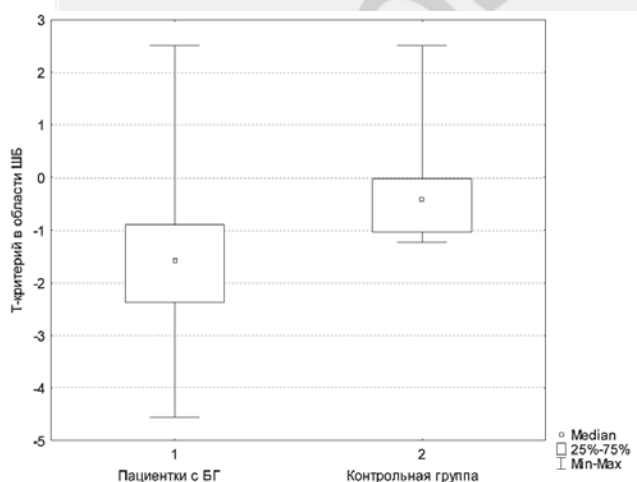


Рисунок 1 – Значения T-критерия в области ШБ у пациенток с БГ и в контрольной группе (P<0,001)

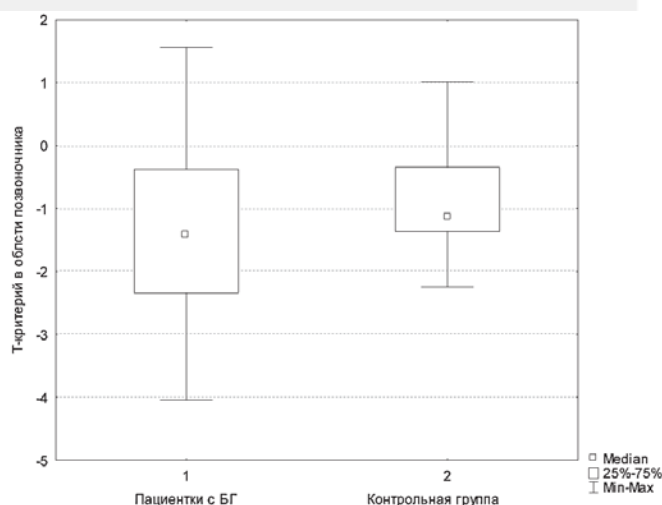


Рисунок 2 – Значения T-критерия в области позвоночника у пациенток с БГ и в контрольной группе (P<0,024)

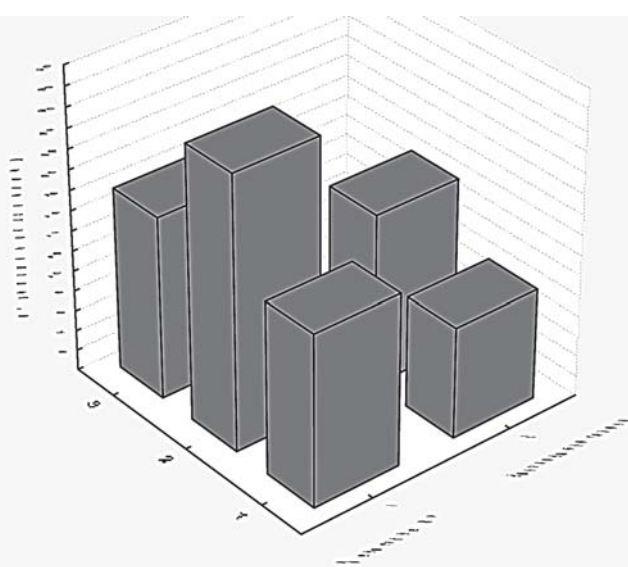


Рисунок 3 – Частота встречаемости нормальных значений МПК (1), остеопении (2) и остеопороза (3) у пациенток с БГ и в группе контроля (χ^2 Пирсона, $P=0,006$)

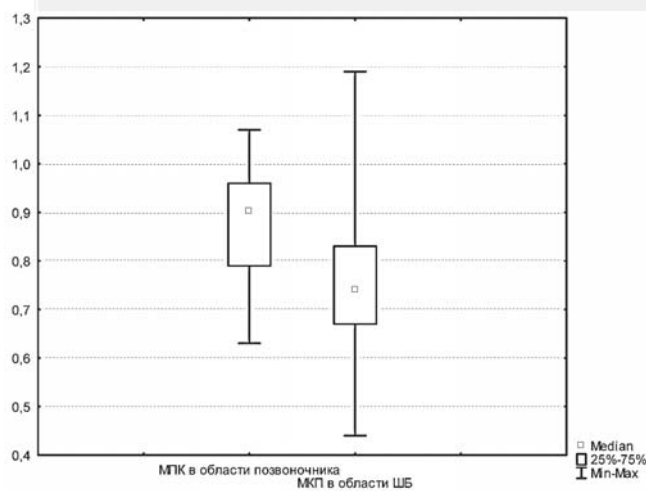


Рисунок 4 – Показатели МПК в области позвоночника ($L_{II}-L_{IV}$) и ШБ у пациенток с БГ (Тест Вилкоксона, $P<0,001$)

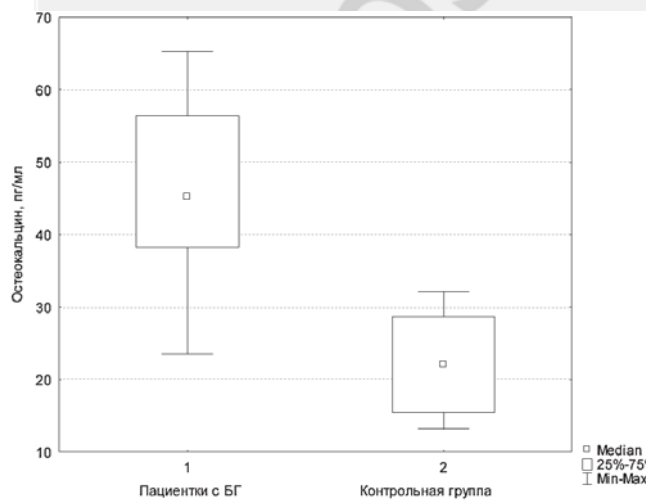


Рисунок 5 – Показатели ОК у пациенток с БГ и в контрольной группе ($P<0,001$)

масса тела, ИМТ) не имели достоверных различий между группой пациенток с БГ и контрольной группой.

У пациенток с БГ, включенных в исследование отмечено достоверное повышение тиреоидных гормонов и снижение ТТГ, что подтверждает наличие гиперфункции щитовидной железы, одного из классических признаков БГ, кроме того, выявлено увеличение объема щитовидной железы у пациенток с БГ по сравнению с контролем.

Результаты сравнительного анализа показателей МПК осевого скелета, представленные в таблице 1, свидетельствуют о наличии достоверно более низких показателей МПК, как в области позвоночника, так и ШБ у пациенток с БГ (Рисунок 1,2):

Низкая костная масса (Т-критерий менее -1,0) выявлена у 45 (71%) обследованных пациенток (остеопения у 27 (44%), остеопороз-18 (29%). В группе контроля остеопения выявлена у 17 (61%) женщин, нормальные показатели МПК-11 (39%) (Рисунок 3):

Кроме того, отмечено наличие достоверных различий абсолютных частот остеопении и остеопороза, как в области ШБ, так и в области позвоночника у пациенток с БГ в сравнении с контролем (Таблица 2,3):

Отмечено преимущественное снижение показателей Т-критерия в области ШБ в сравнении с позвоночником ($L_{II}-L_{IV}$), что свидетельствует о наличии более выраженных потерь костной плотности в области ШБ у постменопаузальных женщин с БГ (Рисунок 4):

Полученные данные согласуются с результатами других исследований, в частности Н.Карга и соавт. [18] отметили, что снижение МПК осевого скелета наблюдалось в основном у молодых женщин до 30 лет и женщин старше 51 года с манифестным тиреотоксикозом, в то время, как группа пациенток среднего возраста (31-50 лет) имела минимальные изменения кости.

В исследовании Л.В. Сипиной и соавт. [15] у женщин в постменопаузе низкая костная массы выявлена в области позвоночника в 88,8% случаев, в области ШБ – 83,8%. М.В. Вербовая и соавт. [9] сообщают о снижении костной массы у 57,9% женщин старше 45 лет по данным ультразвуковой денситометрии пяточной кости.

Результаты корреляционного анализа в нашем исследовании выявили наличие согласованности изменений Т-критерия в области ШБ со следующими параметрами: возраст ($R=0,37$, $p<0,05$); длительность менопаузы ($R=0,39$, $p<0,05$); рост ($R=0,36$, $p<0,05$); масса тела ($R=0,31$, $p<0,05$); Т4св. ($R=0,27$, $p<0,05$).

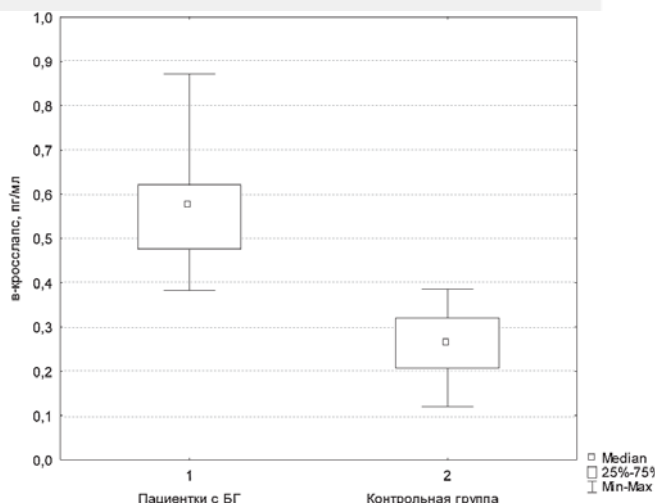


Рисунок 6 – Показатели β-кросслапс у пациенток с БГ и в контрольной группе ($P<0,001$)

У пациенток с БГ отмечено достоверное повышение содержания остеокальцина (45,3 [38,2-56,4] пг/мл vs 22,1 [15,43-28,7] пг/мл, $P < 0,001$) и β -кросслапс (0,58 [0,48-0,62] пг/мл vs 0,26 [0,21-0,32] пг/мл, $P < 0,001$) в сравнении с контрольной группой (Рисунки 5,6):

Аналогичные данные, свидетельствующие о повышении маркеров костного метаболизма у пациентов с эндогенным гипертиреозом, были получены в ряде других работ. Так в исследовании А. Siddiqi и соавт. [20] установлено, что уровни костноспецифической ЩФ 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. Н. Pantazzi и соавт. [21,22] в своей работе также отмечали увеличение, как ЩФ, ОК, так и NTX (в моче) у пациентов с гиперфункцией ЩЖ.

Таким образом, у постменопаузальных женщин с БГ нами выявлены сниженные показатели МПК осевого скелета с более выраженной потерей костной массы в области ШБ. Отмечена высокая частота встречаемости низкой костной массы (71%), причем остеопения выявлена в 44% случаев, остеопороз-29%.

Наличие одновременно повышенных уровней, как маркеров костеобразования, так и костной резорбции свидетельствует о повышении скорости процессов костного ремоделирования у постменопаузальных женщин с БГ, что, вероятно, обуславливает ускорение потерь костной массы.

Предикторы МПК. С целью выявления наиболее значимых предикторов МПК в области ШБ у постменопаузальных женщин с БГ был проведен множественный линейный регрессионный анализ следующих параметров: масса тела, длительность менопаузы, уровень Т4св., длительность БГ. Получено следующее уравнение регрессии:

$$\text{МПК (ШБ), кг/м}^2 = \beta_1 \times \text{Длительность менопаузы} + \beta_2 \times \text{Т}_{4\text{св}} + \beta_3 \times \text{ИМТ}$$

Коэффициент регрессии стандартизированный $\beta_1 = -0,321$

Коэффициент регрессии стандартизированный $\beta_2 = 0,281$

Коэффициент регрессии стандартизированный $\beta_3 = 0,327$

Для данного уравнения коэффициент множественной корреляции составил $R=0,654$, с высоким уровнем статистической значимости по критерию Фишера ($P < 0,001$). При этом остатки (разность между предсказанным и наблюдаемым значениями) имели нормальное распределение (критерий Шапиро-Уилка = 0,88).

В таблице 3 приведены коэффициенты регрессии:

Как следует из таблицы 3, на состояние МПК у постменопаузальных женщин с БГ помимо длительности менопаузы оказывают влияние масса тела и уровень Т4св., что потенциально отражает значимость нормализации массы тела и компенсации тиреоидного статуса с целью предупреждения потерь костной массы и снижения риска переломов у данной категории пациенток.

В результате проведенных исследований нами установлено, что у постменопаузальных женщин с БГ нами выявлены сниженные показатели МПК осевого скелета с более выраженной потерей костной массы в области ШБ. Отмечена высокая частота встречаемости (71%) низкой костной массы, причем остеопения выявлена в 44% случаев, остеопороз-29%.

Наличие одновременно повышенных уровней, как маркеров костеобразования, так и костной резорбции свидетельствует о повышении скорости процессов костного ремоделирования у постменопаузальных женщин с БГ, что, вероятно, обуславливает ускорение потерь костной массы.

Таким образом, результаты множественного регрессионного анализа свидетельствуют о том, что на состояние МПК у постменопаузальных женщин с БГ помимо длительности

менопаузы оказывают влияние масса тела и уровень Т4св., что потенциально отражает значимость нормализации массы тела и компенсации тиреоидного статуса с целью предупреждения потерь костной массы и снижения риска переломов у данной категории пациенток.

Литература

1. Murphy, E. The thyroid and the skeleton / E. Murphy, G.R. Williams // *Clinical Endocrinology*. 2004. V. 61. P. 285 – 298.
2. Гиперфункция щитовидной железы и костный метаболизм / А.П. Шепелькевич, Т.А. Леонова, О.В. Жуковская, О.И. Суходолова // *Медицинский журнал*. 2011. № 1. С. 116 – 123.
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. 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.
5. 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.
6. Данилова, Л.И. Гормоны щитовидной железы и метаболизм костной ткани / Л.И. Данилова, А.В. Матвеева // *Медицинские новости*. 2001. Vol. 9. С. 3 – 7.
7. Boelaert, K. Thyroid hormone in health and disease / K. Boelaert, J.A. Franklyn // *Journal of Endocrinology*. 2005. Vol. 187. P. 1 – 15.
8. Белая, Ж.Е. Костный метаболизм и минеральная плотность костной ткани у женщин в постменопаузе при субклиническом тиреотоксикозе этиологии / Ж.Е. Белая. Москва, 2009. 130 с.
9. Вербова, М.В. Минеральная плотность кости, показатели ее метаболизма и кальций-фосфорного обмена у больных тиреотоксикозом / М.В. Вербова // *Остеопороз и остеопатии*. 2002. № 1. С. 16 – 19.
10. 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. Vol. 134. P. 561 – 568.
11. 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. Vol. 332. P. 767 – 773.
12. Diamond, T. Thyrotoxic bone disease in women: a potentially reversible disorder / T. Diamond, J. Vine, R. Smart // *Ann. Inter. Med.* 1994. Vol. 120. P. 8 – 11.
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. 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. Vol. 47 (3). P. 279 – 285.
15. Сипина, Л.В. Динамика минеральной плотности кости у женщин до и после оперативного лечения по поводу диффузного токсического зоба / Сипина Л.В. [и др.] // *Остеопороз и остеопатии*. 2002. № 2. С. 10 – 12.
16. Ultrasound parameters and markers of bone turnover in hyperthyroidism: a longitudinal study / C.G. Acotto [et al.] // *J. Clin. Densitom.* 2004. № 7. Vol. 2. P. 201 – 208.
17. Vestergaard, P. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16249 patients / P. Vestergaard, L. Mosekilde // *Thyroid*. 2002. Vol. 12 (5). P. 411 – 419.
18. Karga, H. Bone mineral density in hyperthyroidism / H. Karga [et al.] // *Clin. Endocrin.* 2004. Vol. 61 (4). P. 466 – 472.
19. Can bone loss be reversed by antithyroid drug therapy in premenopausal women with Graves' disease? / T.Z. Belsing [et al.] // *Nutrition & Metabolism*. 2010. № 7. Vol. 72. P. 1 – 10.
20. 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. Vol. 83. № 3. P. 753 – 759.
21. Pantazzi, H. Changes in parameters of bone and mineral metabolism during therapy for hyperthyroidism / H. Pantazzi, P. D.Papapetrou // *J Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85 (3). P. 1099 – 1106.
22. Sato, K. Graves' disease and bone metabolism / K. Sato // *Nippon Rinsho*. 2006. Vol. 64 (12). P. 2317 – 2322.