

ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ЖЕНЩИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА 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 женщин молодого возраста с БГ. Низкая костная масса (Z-критерий менее -2,0) выявлена в 14,7% случаев с преимущественным снижением МПК в области ШБ (16,9%), обусловленная повышением скорости процессов костного ремоделирования. Отмечено достоверное повышение содержания OPG, RANKL, индекса RANKL/OPG, свидетельствующее об участии RANKL зависимой активации процессов костной резорбции. Подтверждена значимость нормализации массы тела и компенсации тиреоидного статуса для предупреждения потерь костной массы у женщин молодого возраста с БГ.

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

A.P. Shepelkevich

FEATURES OF A BONE METABOLISM AT WOMEN OF YOUNG AGE 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 young women with Graves Disease (GD). Low bone mass (Z-score less than -2,0) was found in 14,7% predominantly at femoral neck (16,9%), due to increase in the rate of bone remodeling. There was significant elevation of OPG, RANKL, RANKL / OPG, indicating the participation of RANKL-dependent activation of bone resorption. Confirmed the importance of body weight normalization and thyroid status compensation for the prevention of bone loss in young women with GD.

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

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют об увеличении риска переломов в 2-4 раза у пациентов с манифестным тиреотоксикозом в сравнении с общепопуляционными [1,2,3,4,5,6,7]. Одной из частых причин манифестного гипертиреоза является Болезнь Грейвса (БГ). К наиболее доказанным предикторам остеопоротических переломов относится минеральная плотность кости (МПК) осевого скелета [2,8,9]. Имеются данные о нарушении прочности, как трабекулярной, так и кортикальной кости у пациентов с гипертиреозом [10,11,12,13]. Одним из актуальных вопросов является изучение предикторов низкой костной плотности у пациентов с манифестным тиреотоксикозом [14,15,16,17].

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

Материал и методы

Одномоментное рандомизированное контролируемое клиническое исследование проведено на базе отделения эндокринологии, кабинета остеопороза ГУ «Республиканская кли-

ническая больница медицинской реабилитации», УЗ «1-я городская клиническая больница г. Минска». В исследование включено 106 женщин в возрасте до 45 лет с болезнью Грейвса (средний возраст - 34,89±8,34 года).

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	106	34,89	8,34	45	37,20	7,50	0,12
Возраст манифестации БГ, лет	106	31,87	8,38	-	-	-	-
Рост, м	104	1,64	0,06	45	1,66	0,05	0,16
Масса тела, кг	98	62,59	9,61	45	65,28	9,31	0,08
ИМТ, кг/м ²	106	23,23	3,29	45	23,84	3,72	0,45
Длительность БГ, мес	106	34,24	39,62	-	-	-	-
ТТГ, мМЕ/л	106	0,23	0,25	32	1,69	0,43	<0,001
T _{св.} , пмоль/л	74	3,41	1,74	16	2,07	0,19	<0,001
T _{св.} , пмоль/л	106	35,11	19,15	32	16,18	3,17	<0,001
АТПО, МЕ/мл	39	356,5	248,2	14	14,71	4,63	<0,001
Ca _{св.} , ммоль/л	43	2,28	0,18	19	2,40	0,24	0,005
ЩФ, ЕД/л	43	1,63	0,47	19	1,41	0,14	0,068
P _{вер.} , ммоль/л	41	1,03	0,1	19	1,10	0,30	0,94
ОК, пг/мл	41	46,58	7,25	20	20,55	6,58	<0,001
вкросслапс, пг/мл	41	0,51	0,13	20	0,26	0,10	<0,001
OPG, пмоль/л	33	6,61	1,48	20	3,52	0,85	<0,001
RANKLo, пмоль/л	33	0,49	0,19	20	0,13	0,04	<0,001
RANKL/OPG	33	0,07	0,02	20	0,04	0,01	<0,001
Объем ЩЖ, см ³	104	31,0	15,49	31	13,32	1,55	<0,001
МПК (L ₁₋₄), г/см ²	78	1,062	0,131	45	1,237	0,1	<0,001
Z-критерий (L ₁₋₄)	103	-0,04	1,17	45	0,4	0,7	0,013
МКП (ШБ), кг/м ²	84	0,822	0,1	45	0,2	0,1	<0,001
Z-критерий (ШБ)	92	-0,71	1,0	45	0,997	0,7	<0,001

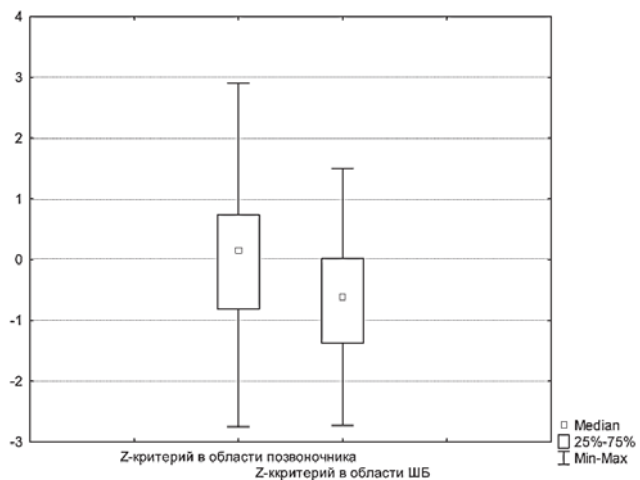


Рисунок 1 – Показатели Z-критерия в области позвоночника ($L_{II-L_{IV}}$) и ШБ у пациенток с БГ (Тест Вилкоксона, $P < 0,001$)

Критериями исключения из исследования являлись:

- наличие заболеваний и синдромов, ассоциированных со снижением МПК;
- прием лекарственных средств, оказывающих влияние на состояние костного метаболизма;
- беременность, лактация;
- наличие менопаузы;
- проведение лечения радиоактивным йодом в анамнезе,
- суб-и тотальная тиреоидэктомия в анамнезе.

Контрольную группу составили 45 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 уточне-

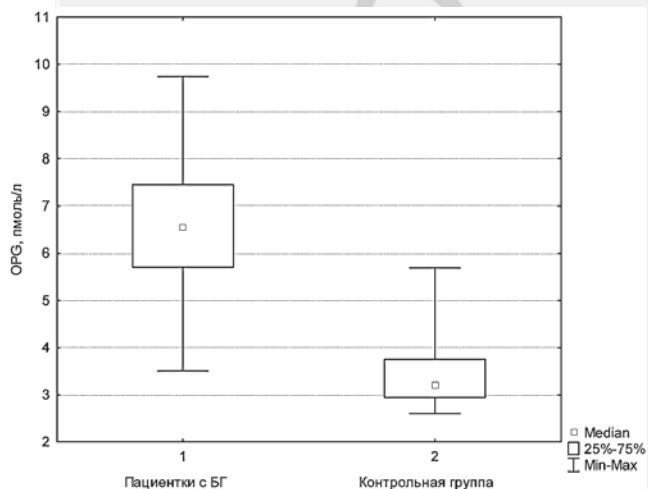


Рисунок 3 – Показатели OPG у пациенток с БГ и в группе контроля ($P < 0,001$)

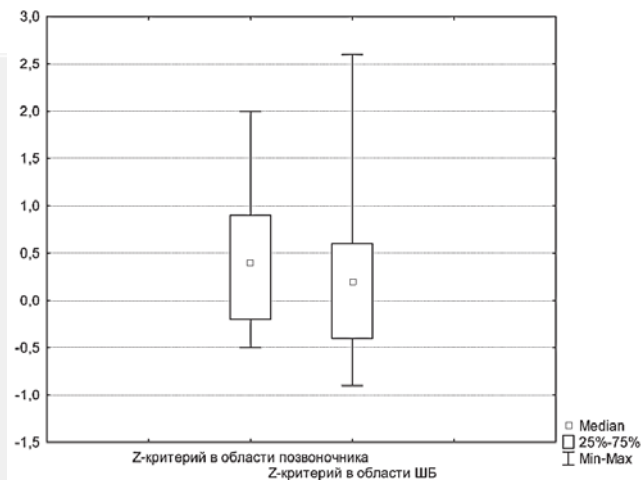


Рисунок 2 – Показатели Z-критерия в области позвоночника ($L_{II-L_{IV}}$) и ШБ в контрольной группе (Тест Вилкоксона, $P = 0,07$)

на длительность клинических симптомов тиреотоксикоза.

Сонографическое исследование щитовидной железы (ЩЖ) выполняли на аппарате «Аloка 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 «БЕСКМАН» (США) с использованием реагентов УП «ХОП ИБОХ» НАН Беларуси (Республика Беларусь). Содержание антител к тиреоидной пероксидазе (АТПО) определялось на автоанализаторе «Axim» (США) с использованием реагентов «Abbot» (США).

Среди показателей фосфорно-кальциевого обмена в сыворотке крови определяли уровни общего кальция ($Ca_{общ.}$, $n=18$), неорганического фосфора ($P_{неорг.}$, $n=18$). Уровни общего кальция определяли методом арсеназо III и фосфора кинетическим фосфомолибденовым методом на автоанализаторе «Technicon RA-XT», США.

Активность щелочной фосфатазы (ЩФ, $n=18$) в сыворотке крови определяли по гидролизу п-нитрофенилфосфата на фотоколориметре КФК-2 (Россия) с использованием реагентов «Анализ X» (Республика Беларусь).

Для оценки скорости костного метаболизма в сыворотке крови определяли уровни маркеров костеобразования и костной резорбции: N-MID остеокальцин (ОК, $n=21$), b-СТХ

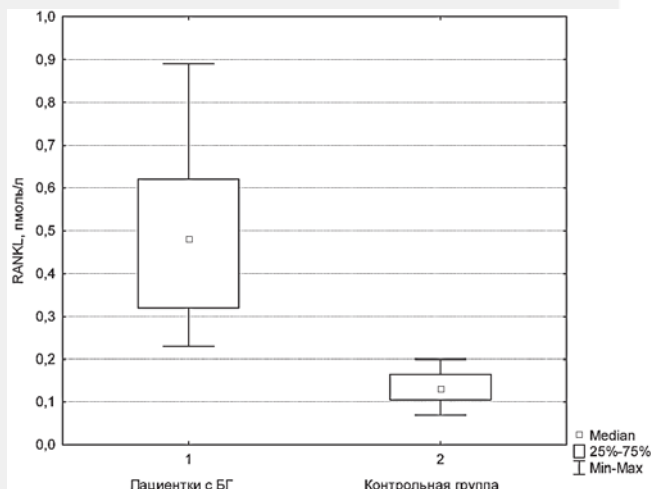


Рисунок 4 – Показатели RANKL у пациенток с БГ и в группе контроля ($P < 0,001$)

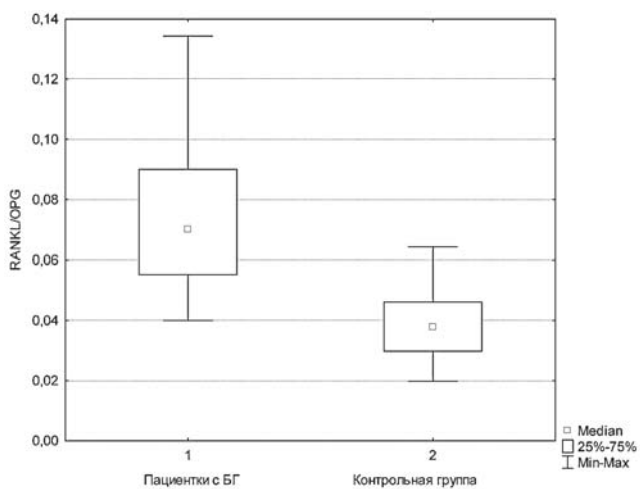


Рисунок 5 – Индекс RANKL/OPG у пациенток с БГ и в группе контроля ($P < 0,001$)

(β -кросслапс, $n=21$) методом иммуферментного электролюминисцентного анализа на иммуноферментной системе MODULAR E 170 производства «Roche Diagnostics» с использованием реагентов «Roche Diagnostics» (Германия). Нормальные значения N-MID остеокальцин для пременопаузальных женщин согласно инструкции производителя составляют: 11-43 пг/мл; b-CTX: 0,162-0,436 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 (L_{1-4}) 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 Z-критерий-количество стандартных отклонений (SD) от пиковой костной массы здоровых лиц соответствующего возраста [2].

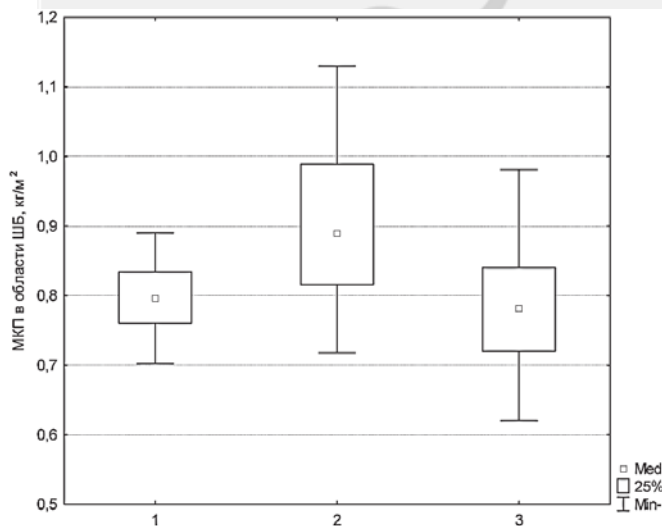


Рисунок 6 – Показатели МПК в области ШБ у пациенток с БГ в выделенных группах ($P=0,001$)

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 (В) 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).

Результаты и обсуждение

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

Показатели возраста и антропометрических данных (рост, 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, 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.

Низкая костная масса (Z-критерий менее -2,0) выявлена у 15 (14,7%) обследованных пациенток (в области позвоночника у 4 (3,8%) женщин; в области ШБ-15 (16,9 %)).

Отмечено преимущественное снижение показателей Z-критерия в области ШБ в сравнении с позвоночником (L_{1-4}), что свидетельствует о наличии более выраженных потерь костной плотности в области ШБ у пациенток молодого возраста с БГ (Рисунки 1,2):

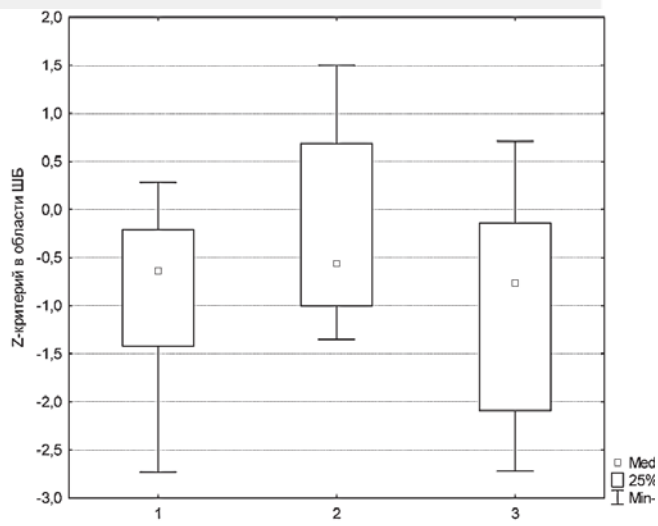


Рисунок 7 – Показатели Z-критерия в области ШБ у пациенток с БГ в выделенных группах ($P=0,021$)

Таблица 2 – Клиническая характеристика пациенток с БГ в выделенных подгруппах

Параметры	Подгруппа 1, n=25		Подгруппа 2, n=34		Подгруппа 3, n=47		P ₀	P ₁	P ₂	P ₃
	M	SD	M	SD	M	SD				
Возраст, лет	33,43	9,71	33,29	7,83	36,81	7,67	0,1	-	-	-
Возраст манифестации БГ, лет	33,08	9,66	31,85	7,97	31,23	8,05	0,47	-	-	-
Рост, м	1,63	0,05	1,64	0,07	1,65	0,06	0,53	-	-	-
Масса тела, кг	60,04	8,09	64,41	9,71	62,59	10,17	0,35	-	-	-
ИМТ, кг/м ²	22,72	2,76	23,84	3,66	23,05	3,27	0,56	-	-	-
Длительность БГ, мес	3,60	2,20	17,26	6,05	62,81	44,69	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ТТГ, мМЕ/л	0,09	0,15	0,34	0,26	0,23	0,25	<0,001	<0,001	0,019	0,012
T _{св} , пмоль/л	4,23	2,23	2,44	0,34	3,75	1,82	0,004	0,002	0,73	<0,001
T _{св} , пмоль/л	39,51	10,08	19,37	3,02	44,15	22,37	<0,001	<0,001	0,96	<0,001
АТРО, МЕ/мл	274,6	91,2	387,5	280,7	371,4	273,5	0,82	-	-	-
Ca _{св} , ммоль/л	2,30	0,19	2,30	0,23	2,24	0,13	0,6	-	-	-
ЩФ, ЕД/л	1,64	0,43	1,53	0,44	1,70	0,52	0,61	-	-	-
P _{инт} , ммоль/л	1,03	0,08	1,06	0,10	1,01	0,11	0,42	-	-	-
ОК, пг/мл	49,99	5,85	39,22	3,17	49,97	6,21	<0,001	<0,001	0,85	<0,001
вкросслапс, пг/мл	0,59	0,06	0,37	0,06	0,57	0,09	<0,001	<0,001	0,49	<0,001
OPG, пмоль/л	7,66	1,14	5,31	0,96	6,72	1,31	0,007	<0,001	0,16	0,007
RANKL, пмоль/л	0,55	0,21	0,32	0,07	0,58	0,12	0,005	0,003	0,52	<0,001
RANKL/OPG	0,07	0,03	0,06	0,01	0,08	0,02	0,044	0,48	0,25	0,005
Объем ЩЖ, см ³	27,28	15,85	31,71	16,07	32,51	14,87	0,37	-	-	-
МПК (L ₁ -L ₄), г/см ²	1,103	0,095	1,086	0,133	1,028	0,140	0,11	-	-	-
Z-критерий (L ₁ -L ₄)	0,15	0,86	0,04	1,08	-0,19	1,26	0,54	-	-	-
МКП (ШБ), кг/м ²	0,798	0,056	0,901	0,109	-1,00	1,05	0,001	<0,001	0,33	<0,001
Z-критерий (ШБ)	-0,81	0,79	-0,19	0,91	0,784	0,090	0,021	0,037	0,55	0,009

Тест Краскела-Уоллиса: P₀ – достоверность различий между выделенными подгруппами;

U критерий Манна-Уитни: P₁ – достоверность различий между подгруппами 1 и 2; P₂ – достоверность различий между подгруппами 1 и 3; P₃ – достоверность различий между подгруппами 2 и 3

Полученные данные согласуются с результатами других исследований, в частности Л.В. Сипина и соавт. [14] выявили более высокую частоту встречаемости низкой костной массы, как в области позвоночника, так и шейки бедра у женщин репродуктивного возраста с тиреотоксикозом, чем у женщин в общей популяции. В другом исследовании, вклю-

чаем 164 женщины с манифестным тиреотоксикозом, Н. Karga и соавт. [9] отметили, что снижение МПК осевого скелета 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.

T.Z. Belsing и соавт. [17] в ходе проспективного динамического исследования 32 пременопаузальных женщин с БГ, выявили достоверное снижение показателей МПК во всех регионах (все тело, позвоночник, шейки бедра).

Результаты другого динамического исследования, проведенного А.С. Van de Ven и соавт. [18] свидетельствуют о снижении, исходно повышенных показателей ПИР и костноспецифической ЩФ, через год после начала лечения БГ.

При сравнении показателей маркеров костного метаболизма в нашем исследовании, отмечено достоверное повышение остеокальцина (45,4 [42,21-49,8] пг/мл vs 20,87 [17,29-23,05] пг/мл, P<0,001) и β-кросслапс (0,52 [0,42-0,63] пг/мл vs 0,24 [0,2-0,37] пг/мл, P<0,001) у обследованных пациенток с БГ в сравнении с контрольной группой.

Таблица 3 – Таблица коэффициентов регрессии

	№ коэффициента регрессии (i)	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованный коэффициент регрессии	t	p	n
		B	SE				
Масса тела, кг	1	0,005	0,001	0,472	4,630	<0,001	98
ТТГ, мМЕ/л	2	0,095	0,039	0,243	2,416	0,018	106

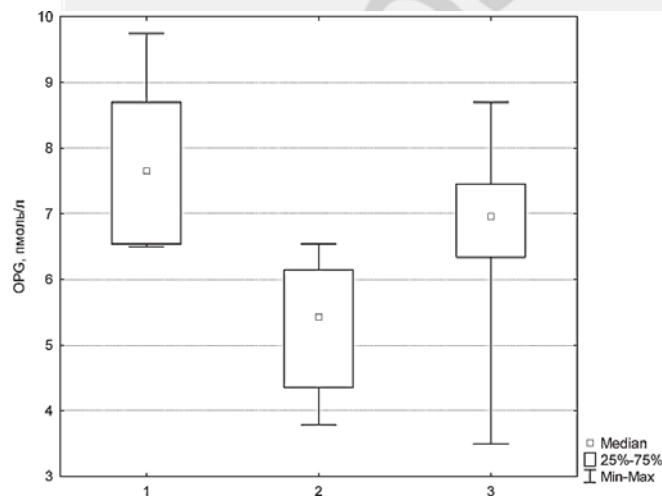


Рисунок 8 – Показатели OPG у пациенток с БГ в выделенных группах (P=0,007)

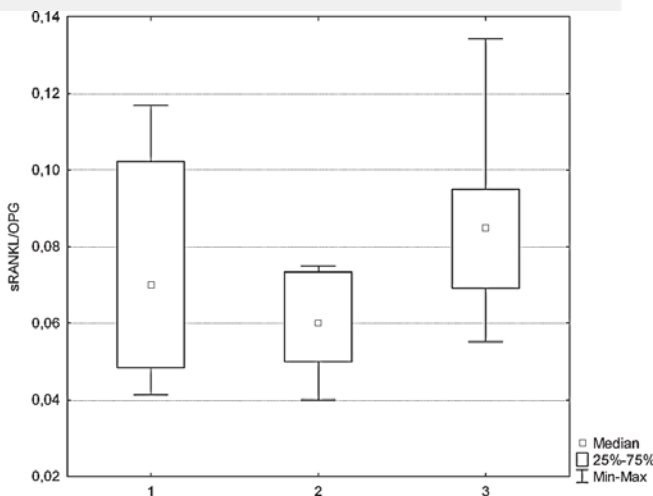


Рисунок 9 – Показатели RANKL/OPG в выделенных группах (P=0,044)

Аналогичные данные, свидетельствующие о повышении маркеров костного метаболизма у пациентов с эндогенным гипертиреозом, были получены в ряде других работ. Так в исследовании A. Siddiqi и соавт. [19] 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. H. Pantazzi и соавт. [20] в своей работе также отмечали увеличение, как ЩФ, ОК, так и NTX (в моче) у пациентов с гиперфункцией ЩЖ.

Таким образом, выявленное нами одновременное повышение уровней, как маркеров костеобразования, так и костной резорбции свидетельствует о повышении скорости процессов костного ремоделирования у женщин молодого возраста с БГ, что, вероятно, обуславливает наличие более низкой МПК осевого скелета.

Цитокины OPG/RANKL/RANK сигнального пути. Открытие OPG/RANKL/RANK сигнального пути явилось значимым шагом в понимании молекулярной регуляции костного ремоделирования. Данные, полученные в ходе клинических исследований, подтверждают важную роль OPG и RANKL, как в функционировании здоровой костной ткани, так и в патофизиологии метаболических остеопатий [2,21,22,23].

RANKL является основным стимулирующим фактором в образовании зрелых остеокластов, следовательно, увеличение экспрессии RANKL приводит к активации костной резорбции и далее к потере костной массы. OPG является растворимым «ловушкой» рецептором для RANKL, блокирующим связывание RANKL с RANK, что приводит к нарушению мобилизации, пролиферации и активации остеокластов [22,23,24].

В последние годы активно изучается влияние различных гормонов (в том числе тиреоидных, ТТГ), цитокинов, факторов роста, простагландинов на состояние OPG/RANKL/RANK сигнального пути в целом и на уровни ее отдельных компонентов [2,22,23,2526,27,28].

У пациенток с БГ отмечено достоверное повышение содержания OPG (6,54 [5,7-7,45] пмоль/л vs 3,2 [2,95-3,75] пмоль/л, $P<0,001$), RANKL (0,48 [0,32-0,62] пмоль/л vs 0,13 [0,11-0,17] пмоль/л, $P<0,001$) и соотношения RANKL/OPG (0,07 [0,06-0,09] vs 0,04 [0,03-0,05], $P<0,001$) в сравнении с группой контроля (Рисунки 3,4,5):

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о наличии согласованности изменений содержания OPG и показателей МПК в области ШБ ($P<0,05$, $R=0,68$), МПК в области позвоночника ($P<0,05$, $R=0,59$), уровня остеокальцина ($P<0,05$, $R=0,79$), ТТГ ($P<0,05$, $R=-0,77$), T_{4cb} ($P<0,05$, $R=0,73$) и массы тела ($P<0,05$, $R=0,3$).

Полученные нами данные находят подтверждение в результатах экспериментальных исследований последнего десятилетия, выявивших данные об опосредованном влиянии T_3 на увеличение скорости дифференцировки и апоптоза остеобластов и стимуляции синтеза RANKL [29,30]. В свою очередь, повышенное соотношение RANKL/OPG ассоциировано со способностью поддерживать формирование и активацию остеокластов [20,21,22].

В ряде клинических работ, также отмечено повышение уровня OPG у пациентов с гипертиреозом [27,28] в сравнении с контролем.

Таким образом, наличие повышенного содержания OPG, RANKL и индекса RANKL/OPG свидетельствует об участии RANKL зависимой активации процессов костной резорбции у женщин молодого возраста с БГ.

Особенности лечения БГ и показатели костного метаболизма. Согласно современным рекомендациям по лечению БГ, полноценный курс тиреостатической терапии проводится в течение 2-х лет на фоне адекватного мониторинга тиреоидного статуса [1,2,14,25]. Учитывая вышеизложенное,

нами была проведена стратификационная рандомизация пациенток, включенных в исследование с выделением следующих подгрупп: 1-ая – пациентки с впервые выявленной БГ; 2-ая – пациентки, получающие тиреостатическую терапию менее 2-х лет; 3-я – пациентки с рецидивирующим течением БГ (Таблица 2):

Проведенный сравнительный анализ показателей МПК в области ШБ у пациенток с БГ в зависимости от особенностей лечения (метод Краскела-Уоллиса) выявил наличие достоверных различий между выделенными подгруппами (Таблица 2, Рисунки 6,7,8):

Результаты сравнительного анализа показателей МПК в области ШБ в выделенных подгруппах свидетельствует о наличии более выраженных потерь костной плотности у пациенток, как с впервые выявленной БГ, так и с рецидивирующим течением БГ.

С целью выявления наиболее значимых предикторов МПК в области ШБ у пациенток молодого возраста с БГ был проведен множественный линейный регрессионный анализ следующих параметров: масса тела, уровень ТТГ, длительность БГ. Получено следующее уравнение регрессии:

$$\text{МПК (ШБ), кг/м}^2 = \beta_1 \times \text{Масса тела} + \beta_2 \times \text{ТТГ}$$

Коэффициент регрессии стандартизированный $\beta_1 = 0,472$

Коэффициент регрессии стандартизированный $\beta_2 = 0,243$

Для данного уравнения коэффициент множественной корреляции составил $R=0,518$, 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 = 0,86).

В таблице 3 приведены коэффициенты регрессии:

Таким образом, на состояние МПК у женщин молодого возраста с БГ оказывают влияние масса тела и уровень ТТГ, потенциально отражающие значимость нормализации массы тела и компенсации тиреоидного статуса с целью предупреждения потерь костной массы и снижения риска переломов у данной категории пациенток.

Выводы

1. У женщин молодого возраста с БГ низкая костная масса (Z-критерий менее -2,0) выявлена в 14,7% случаев (в области позвоночника в 3,8%; в области ШБ-16,9 %) с преимущественным снижением МПК в области ШБ, что свидетельствует о наличии более выраженных потерь кортикальной костной ткани.

2. Одновременное повышение уровней, как маркеров костеобразования, так и костной резорбции, свидетельствует о повышении скорости процессов костного ремоделирования у женщин молодого возраста с БГ, что, вероятно, обуславливает наличие более низкой МПК осевого скелета.

3. У пациенток с БГ отмечено достоверное повышение содержания OPG (6,54 [5,7-7,45] пмоль/л vs 3,2 [2,95-3,75] пмоль/л, $P<0,001$), RANKL (0,48 [0,32-0,62] пмоль/л vs 0,13 [0,11-0,17] пмоль/л, $P<0,001$) и соотношения RANKL/OPG (0,07 [0,06-0,09] vs 0,04 [0,03-0,05], $P<0,001$) в сравнении с группой контроля, что свидетельствует об участии RANKL зависимой активации процессов костной резорбции у женщин молодого возраста с БГ.

4. Результаты множественного регрессионного анализа факторов риска МПК в области шейки бедра свидетельствуют о значимости нормализации массы тела и компенсации тиреоидного статуса с целью предупреждения потерь костной массы у женщин молодого возраста с БГ.

Литература

1. 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.

2. 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.

3. Данилова, Л.И. Гормоны щитовидной железы и метаболизм костной ткани / Л.И.Данилова, А.В. Матвеева // Медицинские новости. 2001. V. 9. С. 3 – 7.

4. 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.

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. 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.

7. 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.

8. 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.

9. Karga, H. Bone mineral density in hyperthyroidism / H.Karga [et al.] // Clin. Endocrin. 2004. V. 61 (4). P. 466 – 472.

10. Murphy, E. The thyroid and the skeleton / E. Murphy, G.R. Williams // Clinical Endocrinology. 2004. V. 61. P. 285 – 298.

11. Boelaert, K. Thyroid hormone in health and disease / K. Boelaert, J.A. Franklyn // Journal of Endocrinology. 2005. V. 187. P. 1 – 15.

12. 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.

13. 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.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. Van de Ven, A.C. Changes of bone mineral density, quantitative ultrasound parameters and markers of bone turnover during treatment of hyperthyroidism / A.C. van de Ven, R.J. Erdtsieck // The Netherlands Journal of Medicine. 2008. № 10, Vol. 66. P. 428 – 432.

19. 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.

20. 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.

21. Kearns, A.E. Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand and Osteoprotegerin Regulation of Bone Remodeling in Health and Disease / A.E. Kearns [et al.] // Endocrine Reviews. 2008. № 29. V. 2. P. 155-192.

22. Vega, D. The role of Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B (RANK) / RANK Ligand / Osteoprotegerin: Clinical Implication / D. Vega, N.M. Maaloof, K. Sakhaee // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2007. № 92, Is. 12. P. 4514 – 4521.

23. Шепелькевич, А.П. Современные представления о системе OPG / RANKL / RANK в норме и патологии / А.П. Шепелькевич, Е.А. Холодова, О.В. Жуковская // Медицинские новости. 2009. № 12. С. 4 – 9.

24. The influence of thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor antibodies on osteoclastogenesis / R. Ma [et al.] // Thyroid. 2011. № 21. Vol. 8. P. 897 – 906.

25. Molecular mechanisms of thyroid hormone effects on bone growth and function / Harvey, C.B. [et al.] // Molecular and Genetic Metabolism. 2002. Vol. 75. P. 17 – 30.

26. Sato, K. Graves' disease and bone metabolism / K. Sato // Nippon Rinsho. 2006. Vol. 64 (12). P. 2317 – 2322.

27. Bone remodelling markers and serum cytokines in patients with hyperthyroidism / A. Akalin [et al.]// Clin. Endocrinol. (Oxf). 2002. № 57, Vol. 1. P. 125 – 129.

28. Correlation between serum osteoprotegerin and biomarkers of bone metabolism during anti-thyroid treatment in patients with Graves' disease / Y. Mochizuki [et al.] // Horm. Res. 2006. № 66, Vol. 5. P. 236 – 239.

29. High serum osteoprotegerin levels in patients with hyperthyroidism: effect of medical treatment / G. Amato [et al.] // Bone. 2004. № 35, Vol. 3. P. 785 – 791.

30. 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.

31. Saito, S. Ablation of TR α 2 and a concomitant overexpression of alpha1 yields a mixed hypo- and hyperthyroid phenotype in mice / S. Saito [et al.]// J. Mol. Endocrinol. 2001. V. 15. P. 2115 – 2128.

Поступила 10.10.2011 г.