

ОБЗОРЫ

© Данилов Н.В., 2014
УДК 616.71-007.234-02:616.441

**ОСТЕОПОРОЗ КАК ПРОБЛЕМА ТИРЕОИДНОЙ ХИРУРГИИ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Н.В. ДАНИЛОВ

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
г. Рязань

**OSTEOPOROSIS PROBLEM THYROID SURGERY
(LITERATURE REVIEW)**

N.V. DANILOV

Ryazan State I.P. Pavlov University, Ryazan

В статье дается описание проблемы остеопороза с точки зрения хирурга-эндокринолога.

Ключевые слова: остеопороз, минеральная плотность кости, кальцитонин.

This article describes the problem of osteoporosis in terms of on endocrin-surgery.

Keywords: osteoporosis, bone mineral density, calcitonin.

Одной из немаловажных проблем пожилого возраста является потеря минеральной плотности костной ткани и изменение костной архитектуры – остеопороз (ОП). Наибольшее распространение остеопороза

наблюдается у женщин в постменопаузе. После 50 лет им страдает каждая 3 женщина в России, это около 10 млн. человек [1, 2, 3]. При денситометрическом обследовании лиц в возрасте 50 лет и старше ОП выявлен у

30,5-33,1% женщин и 22,8-24,1% мужчин [4, 5]. Снижение минеральной плотности отмечается уже с 45 лет, но максимальные темпы потери плотности соответствуют 65 и больше годам. Возраст относится к основным факторам риска остеопороза [1]. К факторам риска можно отнести и нарушение в системе гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа, изменение уровня половых гормонов, нарушенный метаболизм витамина D [1, 6]. Механизм взаимодействия некоторых до конца не ясен. Любое нарушение функции щитовидной железы как то: гиперфункция или гипофункция ведут к нарушению метаболизма кальция. Особенно выражено воздействие высокого уровня тиреоидных гормонов, не зависимо от причины – это эндогенный или экзогенный гипертиреоз [1, 7, 8, 9, 10, 11, 12]. О первой взаимосвязи гипертиреоза и остеопороза сообщил Реклингхаузен ещё в 1891 году. Он описал некие «червоточины» в длинных трубчатых костях у женщины умершей от тиреотоксикоза. Похожие сообщения, о своих наблюдениях, делал и Пламер в 1920 году [14, 13]. Предполагается несколько механизмов развития ОП в этих случаях. Прямое воздействие тиреоидных гормонов, повышающее активность остеокластов. В свою очередь это вызывает усиление костной резорбции. Механизм воздействия тиреоидных гормонов связан с воздей-

ствием на специфические ядерные рецепторы. Существует, из известных, два подтипа рецепторов TR- α и TR- β локализованных в костных клетках. Основное действие связывают с воздействием на TR- α подтип рецептора [13, 15]. Избыток тиреоидных гормонов повышает не только резорбцию, но синтез, однако резорбция преобладает [14]. Однако есть и опосредованное воздействие на костную ткань. Тиреоидные гормоны повышают чувствительность рецепторов на поверхности отсеокластов к катехоламинам и паратиреоидному гормону, увеличивают продукцию интерлейкина-1, увеличивают количество инсулиноподобного фактора роста, усиливают секрецию гормона роста [42, 13, 16].

Наряду с тиреоидными гормонами предполагается не последняя роль тиреотропного гормона (ТТГ) в ремоделировании кости [13, 16]. Недавно был открыт новый тип рецептора – рецептор ТТГ-Р, находящийся в периферических тканях. Одним из мест экспрессии этого рецептора являются отсеобласты и остеокласты. Роль ТТГ и Р-ТТГ в кости до конца не изучена, но на сегодня установлено в эксперименте, что ТТГ, через Р-ТТГ участвует в процессе ремоделирования кости, не влияя на процессы минерализации. Не исключается роль ТТГ, как положительного регулятора дейодиназы 2 типа в остеокластах и

остеобластах [17, 18, 19, 20]. Так же пациенты с гипертиреозом имеют повышенный уровень кальция в крови, активность щелочной фосфатазы, сниженный уровень паратиреоидного гормона, снижение количества кальцитрола, повышение уровня остеокальцина [14, 13]. Данные крупных зарубежных исследований (Fracture Intervention Trial – FIT, 4-х центровое исследование в США и др.), достаточно протеворечивы. FIT- включившее 15 316 женщин в постменопаузе (55-80 лет), показало снижение минеральной плотности кости (МПК) у женщин с низким (ТТГ < 0,1 мЕд/л) и низконормальным (ТТГ 0,1-0,5 мЕд/л) уровнями ТТГ, в сравнении с группами женщин где ТТГ был в пределах 0,5-1,1 мЕд/л [21]. Американская специальная комиссия по вопросам профилактики (USPSTF) не считает, что субклинический тиреотоксикоз повышает риск потери МПК и развития остеопоротических переломов [22]. Белая Ж.Е. с соавт. (2006) в своём исследовании показали, что женщины с субклиническим тиреотоксикозом имеют меньшие показатели МПК [23]. Казалось бы, гипотиреоз и гипертиреоз противоположные по проявлению заболевания. Это верно, пока речь не идёт о минеральной плотности кости и её архитектонике. При гипотиреозе наблюдается снижение минеральной плотности и в большей степени изменение её архитектоники

(утолщение кортикального слоя) [13]. Это связано с замедлением костно-горемоделирования, пониженной активностью остеобластов и нормальной активностью остеокластов. Скорость цикла ремоделирования кости сокращается на 50%. В результате баланс между резорбцией и образованием кости смещается в сторону резорбции. Эти явления свойственны как компенсированному так и вовсе не леченому гипотиреозу [24].

Результаты проведённых исследований показывают на взаимосвязь между гипотиреозом структурой и плотностью кости, так же длительностью заместительной терапии гипотиреоза и минеральной плотности костной ткани. Несомненно, гипотиреоз является фактором риска остеопороза, даже субклинические его формы связывают со сниженной МПК. Что касается влияния экзогенного тироксина на МПК, то тут данные противоречивы. Если уровень ТТГ остается в пределах референсных значений, то не отмечено отрицательного влияния на МПК или структуру кости. Если уровень ТТГ подавлен (супрессивная терапия по поводу высокодифференцированного рака щитовидной железы, передозировка), то это приводит к значительной потере костной массы [14, 25, 26, 27, 8, 9, 28, 11, 29, 30, 31]. Результаты некоторых исследований не продемонстрировали такой взаимосвязи [32, 33, 34]. Другие исследователи отмечают,

что отрицательное влияние характерно только для женщин в пре- и постменопаузе [35]. Имеются исследования подтверждающие, что в процессе лечения субклинического гипотиреоза через 48 недель приёма тироксина снижается минеральная плотность кости. Эти изменения больше характерны для минеральной плотности бедренной кости, в МПК позвонков таких изменений не зарегистрировано [36]. Так же у больных получающих длительно заместительную терапию необходимо контролировать МПК и ТТГ [26]. Кость, как и зубы являются депо кальция в организме, в них сосредоточенно 99% всего кальция организма. В норме, наблюдается баланс между кальцием подвергающимся фиксации в кости и кальцием поступающим в кровоток, за сутки оборот кальция составляет около 500мг. Такое равновесие поддерживается многочисленными механизмами, как гуморального характера, так и негуморальными. К гуморальным относят: эстрадиол, паратгормон, активная форма дигидроксивитамина D и кальцитонин. Роль эстрадиола – основная, но с возрастом, развивается гипогонадизм, и этот механизм поддержания минеральной плотности кости (МПК) утрачивает свою основную роль. Вообще действие эстрадиола до конца не изучено, предполагается, что он обуславливает нормальную чувствительность механосенсора кости, при гипоестрогенемии

происходит десенсетизация механосенсора кости и сдвиг его установочной точки в сторону больших нагрузок. Привычная нагрузка воспринимается сниженной и происходит потеря МПК, как излишней. В результате пик потери, 65 лет, сменяется более ли менее стабильной МПК через 5 лет, после стабилизации установочной точки механосенсора кости. Роль паратгормона, витамина D и кальцитонина в большей степени направлена на поддержание стабильного уровня кальция в плазме крови [6].

Кальцитонин – полипептид, состоящий всего из 32 аминокислот, синтезируется в парафолликулярных клетках щитовидной железы, в ответ на повышенный уровень кальция в крови. Парафолликулярные клетки (ультимобрахиальные тельца) мигрируют в процессе эмбриогенеза в толщу щитовидной железы из зачатков 4-го и 5-го жаберных карманов [37, 38, 39].

Механизм действия кальцитонина, на регуляцию кальциевого обмена достаточно хорошо изучен. Кальцитонин (КТ) вызывает угнетение активности клеточной популяции остеокластов и остеоцитов, уменьшая тем самым резорбцию кости. КТ так же ингибирует образование новых остеокластов, снижает резорбцию кальция и фосфора в почечных канальцах, снижает активность 1 α -гидроксилазы, понижая продукцию дигидрохолекальциферола [43, 38, 39,

6]. Однако клиническая роль кальцитонина в регуляции обмена кальция остается не ясной. Исследователи отмечают некоторое уменьшение роли кальцитонина, как биорегулятора костного метаболизма, в эволюционном ряду [38]. Так, пациенты, перенесшие тиреоидэктомию, у которых сывороточный уровень кальцитонина не определяется, характеризуются нормальными показателями кальциевого обмена и состоянием костной системы. В противовес, высокий уровень кальцитонина обнаруживаемы при медуллярном раке ЩЖ, не вызывает ответной реакции со стороны костной системы [37, 38, 6]. Но результаты других исследований указывают, что при медуллярном раке щитовидной железы наблюдаются изменения кальциевого гомеостаза. Изменения носят сложный характер. В ответ на повышенный уровень кальцитонина происходит повышение уровня дигидроксивитамина D, что в свою очередь приводит к повышению ремоделирования губчатой кости [40]. Другими исследователями указывается, что утрата чувствительности метаболизма кальция, при медуллярной карциноме, объясняется десенситизацией рецепторов кальцитонина и продукцией аутоантител к пептиду [38]. Поскольку большинство исследователей сходятся во мнении, что роль кальцитонина в физиологических условиях не ясна, остается нерешен-

ным вопрос какие изменения возникают при дефиците кальцитонина. Многими авторами оспаривается какая-либо существенная роль дефицита [41, 37, 6]. Дефицит кальцитонина возникает после тиреоидэктомии, терапии радиоактивным йодом или в результате хронического тиреоидита [26, 27, 9]. Другие источники кальцитонина: печень, головной мозг, желчный пузырь, не секретируют кальцитонин в достаточном для детекции количестве [38]. По данным зарубежной литературы проводились исследования, целью которых было определение влияния низкого уровня кальцитонина на МПК. Cappelli С. (2004) установили, что отсутствие кальцитонина приводит к ускоренной деградации костной ткани и развитию остеопении с более высоким риском развития переломов [8]. Однако дизайн большинства исследований не позволил дифференцировать роль кальцитонина от роли экзогенного гипертиреоза, поскольку все тиреоидэктомированные пациенты принимали супрессивные дозы тироксина, а группы были не однородны по возрастному составу.

Все авторы, сходятся во мнении, что тиреоидэктомия в сочетании с супрессивной терапией приводит к развитию ОП [41, 25, 26, 27, 8, 9, 11]. В некоторых исследованиях удалось авторам установить, что МПК была ниже у пациентов, у которых уровень парат-

гормона был нормальным. Пациенты, имевшие пониженную функцию околощитовидных желёз, (послеоперационный гипопаратиреоз) характеризовались нормальной МПК и сывороточными уровнями маркеров остеорезорбции и остеосинтеза [7]. Это подтверждает, что эффекты дефицита кальцитонина необходимо рассматривать совместно с эффектами паратгормона. Принимая во внимание, физиологическую роль кальцитонина, как антагониста паратгормона, надо учитывать это при выполнении тиреоидэктомии у пациентов находящихся в группе риска остеопороза. Поскольку кальцитонин является функциональным антагонистом паратгормона в том числе и по влиянию на МПК, а в пожилом возрасте уменьшается реабсорбция кальция в почках и абсорбция в кишечнике. Уменьшается количество активной формы витамина D, обусловленное снижением функции почек, снижением способности синтеза витамина D из предшественников в коже и меньшей длительностью пребывания на солнце, что в свою очередь ведет к понижению уровня сывороточного кальция. В качестве компенсаторного ответа происходит мобилизация кальция из костного депо. Ценой такого ответа в долгосрочной перспективе является потеря МПК, развитие остеопении и ОП. Уменьшение количества половых гормонов так же приводит к ОП [1, 38, 6]. Антагонистиче-

ское взаимодействие кальцитонина и паратгормона связывают с активацией рецептора сенсора кальция. Данный тип рецепторов расположен на мембранах клеток паращитовидной железы и С-клеток. Активируется такой рецептор ненормальным уровнем кальция в плазме. В пожилом возрасте наблюдается наличие нескольких предикторов ОП: гипогонадизм, сенильный гиперпаратиреоз, дефицит витамина D, его активной формы, экзогенные факторы, гиподинамия. Если в более молодом возрасте роль кальцитонина незначительна, поскольку она перекрывается эффектами действия других механизмов, то с возрастом эти механизмы не обеспечивают поддержания нормальной МПК.

Заключение

Проводя анализ зарубежной и отечественной литературы мы не нашли данных о клинических проявлениях гипокальцитонинемии в условиях сенильного гиперпаратиреоза. К сожалению сама по себе низкая МПК не сопровождается какими либо конкретными клиническими симптомами. Снижение МПК ассоциируется с повышенным риском переломов.

Литература

1. Лесняк О.М. Остеопороз / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.:

ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 272 с. – (Серия «Клинические рекомендации»).

2. Ethnic differences in bone density and hip axis length in Singapore / S.L. Low // *Osteoporosis Int.* – 2000. – 11 (Suppl 2). – P. S75.

3. Serum Tg-a sensitive marker of thyroid abnormalities and iodine deficiency in epidemiological studies / N. Knudsen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 603.

4. Михайлов Е.Е. Распространенность переломов позвоночника в популяционной выборке лиц 50 лет и старше / Е.Е. Михайлов, Л.И. Беневоленская, Н.М. Мылов // *Остеопороз и остеопатии.* – 1997. – № 3. – С. 20-27.

5. Минеральная плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника и шейки бедра у пациентов из эпидемиологической выборки г. Москвы. / Т.В. Спиртус [и др.] // *Клин. Ревматол.* – 1997. – № 3. – С. 31-37.

6. J. Griffin E. Text Book Endocrine Physiology / J.E. Griffin, M.D.R. Sergio, D.V.M. Ojeda. – 5 Ed. – Oxford: University press, 2004. – P. 444.

7. Bone mass in totally thyroidectomized patients. Role of calcitonin deficiency and exogenous thyroid treatment / D.C. Gonzalez [et al.] // *Acta. Endocrinol. (Copenh).* – 1991. – Vol. 124, №5. – P. 521-525.

8. Cappelli C. Bone density and mineral metabolism in calcitonin-deficiency patients / C. Cappelli // *Minerva Endocrinol.* – 2004. – Vol. 29, №1. – P. 1-10.

9. Effect of calcitonin deficiency on bone density and bone turnover in totally thyroidectomized patients / P. Schneider [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 1991. – Vol. 14, №11. – P. 935-942.

10. Effects of thyroid status on bone metabolism: a primary role for thyroid stimulating hormone or thyroid hormone? / T.M. Galliford // *Minerva Endocrinol.* – 2005. – Vol. 30, №4. – P. 237-246.

11. Mirzaei S. Possible effect of calcitonin deficiency on bone mass after subtotal thyroidectomy / S. Mirzaei // *Acta. Med. Austriaca.* – 1999. – Vol. 26, №1. – P. 29-31.

12. Relationship between subclinical thyroid dysfunction and femoral neck bone mineral density in women / W.Y. Lee [et al.] // *Arch. Med. Res.* – 2006. – Vol. 37, №4. – P. 511-516.

13. Dinesh Kumar Dhanwal. Thyroid disorders and bone mineral metabolism / Dinesh Kumar Dhanwal // *Indian journal of Endocrinology and Metabolism.* – 2011. – Vol. 15, №6. – P. 107-112.

14. Метаболизм костной ткани при синдроме тиреотоксикоза / Л.В. Сипина [и др.] // *Остеопороз и остеопатии.* – 2003. – №1. – С. 31-34.

15. Williams G.R. Action soft thyroid hormones in bone / G.R. Williams // *Endocrinol. Pol.* – 2009. – Vol. 60, №5. – P. 380-388.

16. The expression of thyroid hormone receptors in human bone / E.O. Abu // *Bone.* – 1997. – Vol. 21, №2. – P. 137-42.

17. Expression of thyrotropin receptor on clonal osteoblast-like rat osteosarcoma cells / M. Inoue [et al.] // *J. Thyroid*. – 1998. – Vol. 8. – P. 1059-1064.
18. Expression of type 2 iodothyroninedeiodinase in human osteoblast is stimulated by thyrotropin / T. Morimura [et al.] // *Endocrinology*. First published January 13. – 2005.
19. Norvack D.V. TSH, the bone suppressing hormone / D.V. Norvack // *J. Cell*. – 2003. – Vol. 115. – P. 129-130.
20. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling / E. Abe [et al.] // *J. Cell*. – 2003. – Vol. 115. – P. 151-162.
21. Clinical utility of laboratory testing in women with osteoporosis / S.A. Jamal [et al.] // *J. Osteoporosis International*. – 2004.
22. Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. / M. Helfand // *J. Annual Internal Medicine*. – 2004. – Vol. 140. – P. 128-141.
23. Минеральная плотность костной ткани и показатели костного метаболизма у женщин в менопаузе с субклиническим тиреотоксикозом различного генеза / Ж.Е. Белая [и др.] // *Остеопороз и остеопатии*. – 2006. – № 1. – С. 13-17.
24. Osteoporosis in patients with subclinical hypothyroidism treated with thyroid hormone / P.J. Tárraga López [et al.] // *Clin. Cases. Miner. Bone. Metab.* – 2011. – Vol. 8, №3. – P. 44-48.
25. Рыбаков С.И. Рак щитовидной железы (Клинические лекции) / С.И. Рыбаков. – Полтава: ООО «АС-МИ», 2012. – 572с., ил.
26. P. Amaresh Reddy [et al.] // *Indian Journal of Medical Research*. – 2012. – Vol. 135, №3. – P. 277-286.
27. Bone mass in totally thyroidectomized patients. Role of calcitonin deficiency and exogenous thyroid treatment / D.C. Gonzalez [et al.] // *Acta. Endocrinol. (Copenh)*. – 1991. – Vol. 124, №5. – P. 521-525.
28. Longitudinal study of bone loss after thyroidectomy and suppressive thyroxine therapy in premenopausal women / G. Pioli [et al.] // *Acta. Endocrinol. (Copenh)*. – 1992. – Vol. 126, №3. – P. 238-242.
29. Ross D.S. Bone density is not reduced during the short-term administration of levothyroxine to postmenopausal women with subclinical hypothyroidism: A randomized prospective study / D.S. Ross // *The American Journal of Medicine*. – 1993. – Vol. 95, №385. – P. 8.
30. Saito J. Osteoporosis treatment in patients with hyperthyroidism / J. Saito, T. Nishikawa // *Nihon Rinsho*. – 2009. – Vol. 67, №5. – P. 1011-1016.
31. Terrencem D.A. Therapeutic Dilemma: Suppressing Doses of Thyroxine Significantly Reduce Bone Mineral Measurements in Both Premenopausal and Postmenopausal Women with Thyroid Carcinoma / D. Terrencem, N. Liza,

H. Ian // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1991. – Vol. 72, №6. – P. 1184-1188.

32. 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.] // Clin. Endocrinol. – 1992. – Vol. 37, №6. – P. 500-503.

33. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Statement. [Электронный ресурс]. – 2000. – Vol. 17. – P. 1-45. Accessed at http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/111/111_statement.htm.

34. Stein E. Secondary osteoporosis / E. Stein, E. Shane // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. – 2003. – Vol. 32. – P. 115-134.

35. Normalization of serum thyrotrophin by means of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: effect on bone loss in postmenopausal women / J. Faber [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 1998. – Vol. 48, №3. – P. 285-290.

36. Meier C. Restoration of euthyroidism accelerates bone turnover in patients with subclinical hypothyroidism: a randomized controlled trial / C. Meier, M. Beat, M. Guglielmetti // Osteoporosis International. – 2004. – Vol. 15, №209. – P. 16.

37. Черенько С.М. Первичный гиперпаратиреоз: основы патогенеза, диагностики и хирургического лече-

ния: монография / С.М. Черенько. – Киев: ТОВ «ВПК» «Експресс-Полиграф», 2011. – 148 с.

38. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты / А.И. Кубарко [и др.], под ред. проф. А.И. Кубарко, проф. S. Yamashita. – Минск – Нагасаки, 1998. – 368 с.

39. Broulík P. Calcitonin and his role in regulation of calcium-phosphate metabolism / P. Broulík // Cas. Lek. Cesk. – 2010. – Vol. 149, №6. – P. 285-287.

40. Emmertsen K. Medullary thyroid carcinoma and calcitonin / K. Emmertsen // Dan Med Bull. – 1985. – Vol. 32, №1. – P. 28-31.

41. Дедов И.И. Эндокринная хирургия / под ред. И.И. Дедова, Н.С. Кузнецова, Г.А. Мельниченко. – М.: Литтера, 2011. – 352 с. – (Серия «Практические руководства»).

42. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of theiodothyronin selenodeiodinases/ A.C. Bianco [et al.] // The Journal of Endocrine Review. – 2002. – Vol. 23. – P. 38-89.

43. Оценка встречаемости аллельных вариантов гена рецептора кальцитонина у женщин со сниженной МПК при гипоэстрогемии / М.В. Асеев [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2007. – № 3. – С. 2-3.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Данилов Николай Васильевич – ассистент кафедры хирургических болезней с курсом урологии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.