

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.441-008.61-06:616.71-007.284]-053.8

Ж. Е. Белая, Л. Я. Рожинская, Г. А. Мельниченко

ВЛИЯНИЕ МАНИФЕСТНОГО И СУБКЛИНИЧЕСКОГО ТИРЕОТОКСИКОЗА НА КОСТНУЮ СИСТЕМУ ВЗРОСЛЫХ

ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

В течение первых 10 лет после менопаузы у 50% женщин определяется снижение минеральной плотности костной ткани — МПК [17]. В связи с увеличением продолжительности жизни и старением населения распространенность остеопороза (ОП) в общей популяции возрастает. Так, в Канаде 1 из 4 женщин и 1 из 8 мужчин страдают ОП [25].

ОП вследствие манифестного тиреотоксикоза (ТТ) включен в группу вторичного ОП в этиологической и патогенетической классификации ОП [6—8, 17]. В недавно проведенных экспериментальных работах на животных и культурах костных клеток человека была обнаружена экспрессия рецептора тиреотропного гормона (Р-ТТГ) на остеобластах и остеокластах и предположены механизмы его функциональной активности [10, 40, 54, 59, 74]. Высказываются гипотезы, что тиреотропный гормон (ТТГ) оказывает воздействие на процессы костного ремоделирования [10], развитие костных клеток из их предшественников [10, 59], а также, возможно, через активацию дейодиназы 2-го типа влияет на внутриклеточное содержание 3,5,3'-Л-трийодтиронина (T_3) [54].

В настоящем обзоре проанализирована информация о влиянии на костную систему взрослых манифестного и субклинического ТТ.

Влияние ТТ на скелет взрослых

ТТ приводит к отрицательному кальциевому балансу [55, 64]. Увеличиваются экскреция кальция [13], реабсорбция фосфора в почках, потеря кальция в толстом кишечнике и уменьшается абсорбция кальция и фосфора в тонком кишечнике. Значительная гиперкальциемия встречается нечасто, примерно у 5% пациентов, однако умеренное повышение уровня кальция наблюдается у 20% больных [55, 64]. Относительная гиперкальциемия подавляет секрецию паратиреоидного гормона, и наблюдается отрицательная корреляция уровня паратгормона с уровнем свободного тироксина (T_4). Также уменьшается почечная конверсия кальцитриола ($25(OH)D_3$) в кальцитриол ($1,25(OH)_2D_3$) как реакция на изменение содержания паратгормона.

Уровень биохимических маркеров костного метаболизма в крови при ТТ повышается, что отражает увеличение активности как остеобластов, так и остеокластов [15, 64]. Степень увеличения содержания маркеров костной формации и костной резорбции зависит от тяжести заболевания [13, 15, 34, 64]. Так, при обследовании пациентов с манифестным ТТ наблюдалась достоверная позитивная корреляция между уровнями свободного деоксипири-

динолина [13, 60], пиридинолина [60] в моче, а также продуктов деградации коллагена 1-го типа (СТх) [60], остеокальцина (ОС) в сыворотке крови [20, 60] и уровнями свободных T_3 и T_4 .

Степень снижения МПК при манифестном ТТ варьирует по данным разных исследований, но в среднем составляет 12—15% в поясничном отделе позвоночника, 13—17% в проксимальном отделе бедра, 15—20% в лучевой кости и более 25% в пяточной кости [37]. При метаанализе данных 20 исследований, включавших 902 пациентов с клинически явным ТТ, показано достоверное снижение МПК у нелеченых больных, тогда как на фоне лечения наблюдалось достоверное увеличение МПК с достижением нормального уровня [78]. При анализе влияния ТТ на риск переломов (выборка из 62 830 больных) выявлено достоверное увеличение риска переломов бедра у пациентов, перенесших ТТ, по сравнению с группой контроля [78]. Риск переломов достоверно возрастал с увеличением возраста установления диагноза ТТ [27, 78], что, вероятно, можно объяснить усилением негативных эффектов T_3 на фоне снижения протективных эффектов эстрогена у женщин в постменопаузе [21].

В крупном ретроспективном исследовании в Дании изучали риск переломов у пациентов с ТТ ($n = 11\,776$) и аутоиммунным гипотиреозом — ГТ ($n = 4473$). Группу контроля составили здоровые лица соответствующего пола и возраста (3 человека на каждого пациента) [77]. У пациентов с ГТ риск переломов был достоверно более высоким, чем в группе контроля, как до постановки диагноза, так и после назначения лечения. У больных ТТ наблюдалось увеличение риска переломов бедра и дистальных отделов нижних конечностей до установления диагноза; после начала лечения риск переломов снижался и был достоверно меньшим у пациентов, получивших хирургическое лечение, по сравнению с теми, кому оно не было проведено [77]. По некоторым данным, лечение радиоактивным йодом может увеличивать риск переломов у пациентов с аутоиммунным ТТ [76]. Терапия радиоактивным йодом сопровождается значительным повышением уровня антител к Р-ТТГ, тогда как при хирургическом лечении этого не происходит [72]: в течение года уровень антител остается прежним как при субтотальной, так и при тотальной тиреоидэктомии. Через 3, 5 и 7 лет уровень антител к Р-ТТГ у пациентов сохраняется достоверно более низким после тотальной тиреоидэктомии, чем после субтотальной [69]. Эти данные могут косвенно указывать на влияние антител к Р-ТТГ в костных клетках на метаболизм костной ткани.

Значение антител к Р-ТТГ для костной ткани

Клинические исследования свидетельствуют об отрицательном влиянии антител к Р-ТТГ на МПК и костный метаболизм. В частности, при обследовании 52 пациентов среднего возраста с манифестным ТТ была выявлена обратная корреляция между МПК позвонков, измеренной с помощью двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA), и уровнем антител к Р-ТТГ [79]. В другом исследовании у 49 женщин в пременопаузе, получавших лечение тиреостатиками по поводу болезни Грейвса, была выявлена положительная корреляция между уровнем антител к Р-ТТГ и костной щелочной фосфатазой (ВАР), а также уровнем пиридинолина и деоксипиридинолина в моче [45]. В исследовании, включавшем 114 пациентов с манифестным ТТ (у 93 имела место болезнь Грейвса и у 21 — многоузловой токсический зоб), было выявлено повышение уровня остеопрогерина, который снизился до нормы через 6 мес тиреостатической терапии у больных с многоузловым токсическим зобом, но не у пациентов с болезнью Грейвса, хотя через 1 год лечения этот показатель пришел к норме в обеих группах [16]. У пациентов с субклиническим аутоиммунным ТТ наблюдались достоверно более высокие показатели костного метаболизма и экскреция кальция, чем у здоровых и у больных аутоиммунным субклиническим ГТ [44]. У пациентов с ТТ в анамнезе (18 женщин, 6 мужчин; средний возраст $45 \pm 22,3$ года) наблюдался повышенный уровень костного метаболизма даже после достижения эутиреоза на фоне тиреостатической терапии [20]. У женщин в пре- и постменопаузе на фоне терапии тиреостатиками наблюдался прирост МПК после 12 мес лечения [11, 30], хотя уровня МПК группы контроля достичь не удалось [16, 43]. С другой стороны, субтотальная тиреоидэктомия у женщин в пременопаузе позволила достичь уровня МПК, сопоставимого с таковым в группе контроля, после достижения эутиреоза, а у пациенток с субклиническим ГТ из-за недостаточной заместительной терапии МПК была выше, чем в группе контроля [18].

Таким образом, существует высокая вероятность того, что снижение МПК у взрослых является результатом не только увеличения концентрации тиреоидных гормонов, но и влияния антител к Р-ТТГ, а также низкого уровня ТТГ. Для уточнения клинического значения изолированно сниженного уровня ТТГ целесообразно обратиться к исследованиям, проведенным у пациентов с неаутоиммунным ТТ.

Влияние субклинического ТТ на костную ткань

Субклинический ТТ определяется как снижение уровня ТТГ при нормальной концентрации свободных T_3 и T_4 [14, 24, 62, 63, 65, 68, 71]. Распространенность субклинического ТТ по данным эпидемиологического исследования, проведенного в США (всего было обследовано 17 353 человека старше 12 лет), составляет 3,2% [39]. Увеличение распространенности субклинического ТТ отмечается в йоддефицитных регионах — от 0,7% среди

детей, 6,4% среди взрослого населения и до 15,4% среди пожилого (всего было обследовано 1411 человек в возрасте от 1 года) [12], а также она возрастает до 14—21% среди пациентов, получающих терапию тиреоидными гормонами [68]. Распространенность субклинического ТТ в Москве, по материалам обследования пожилых пациентов (средний возраст 79 лет), составляет 3,1% [4].

Американская специальная комиссия по вопросам профилактики (USPSTF) рассматривает субклинический ТТ как заболевание, которое повышает вероятность развития ОП и остеопоротических переломов, что, однако, не является абсолютно доказанным [38].

В крупном проспективном исследовании обследовали 487 женщин старше 65 лет, из которых 198 получали тироксин [22]. Пациентки были рандомизированно отобраны из 9704 женщин, участвовавших в мультицентровом исследовании по изучению остеопоротических переломов (SOF). Не была выявлена достоверная разница в МПК поясничного отдела позвоночника, шейки бедра и пяточной кости у женщин с низким, нормальным и повышенным уровнем ТТГ [22]. МПК бедренной кости была на 6% достоверно ниже у женщин с низким уровнем ТТГ [22]. Через 3,7 года авторы оценили частоту переломов у этих пациенток [23]. У женщин со сниженным уровнем ТТГ было обнаружено увеличение частоты переломов бедра в 3 раза и переломов позвонков в 4 раза по сравнению с таковой у пациенток с нормальным уровнем ТТГ [23]. Прием тиреоидных гормонов, не приводящий к снижению уровня ТТГ, не был ассоциирован с увеличением риска переломов [23]. Таким образом, несмотря на отсутствие различий в исходном уровне МПК, снижение содержания ТТГ приводило к значительному увеличению риска переломов, тогда как прием тиреоидных гормонов сам по себе не влияет ни на МПК, ни на риск переломов у женщин старше 65 лет [22, 23].

При анализе результатов крупного исследования по изучению переломов (Fracture Intervention Trial), включавшего 15 316 женщин в постменопаузе (55—80 лет), было показано, что у пациенток со сниженным уровнем ТТГ (менее 0,1 мЕД/л), а также с погранично низким (менее 0,5 мЕД/л) МПК в шейке бедра и по всему телу была достоверно более низкой, чем у пациенток с нормальным уровнем ТТГ, а частота переломов позвонков по данным рентгенографии — достоверно более высокой [41]. Лабораторные показатели, такие как уровень паратгормона, кальция, натрия, бикарбоната, глюкозы, мочевой кислоты, креатинина, фосфора, альбумина, общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гемоглобина, количество лейкоцитов, не различались у женщин с ОП и переломами и у пациенток без ОП [41].

В рассмотренных работах [22, 23, 41] не указывался генез снижения уровня ТТГ; ниже будут проанализированы исследования, посвященные влиянию на скелет субклинического ТТ известной этиологии.

Супрессивная терапия тиреоидными гормонами

Супрессивные дозы тиреоидных гормонов используют для лечения высокодифференцированного рака ЩЖ (ВДРЩЖ), включающего фолликулярную и папиллярную карциному, после проведения тотальной или близкой к тотальной тиреоидэктомии [3, 9, 35]. Согласно рекомендациям Британской тиреоидологической ассоциации, пациенты, прооперированные по поводу ВДРЩЖ, должны пожизненно получать тироксин в дозе, достаточной для снижения уровня ТТГ $< 0,1$ мЕД/л [9]. Американская ассоциация эндокринологов совместно с Ассоциацией хирургов-эндокринологов также рекомендует подавление активности ТТГ до $0,01–0,1$ мЕД/л, однако для пациентов с низким риском рецидива опухоли и высоким риском осложнений супрессивной терапии рекомендуются целевые уровни ТТГ $0,1–0,4$ мЕД/л [35].

Метаанализ, опубликованный в 1994 г., включал 13 исследований (1985–1992 гг.), посвященных супрессивной тиреоидной терапии и МПК [31]. В нем показано, что у женщин в пременопаузе (средний возраст 39,6 года), получавших в среднем 164 мкг/сут тироксина в течение 8,5 года, имело место большее, на 2,67% — снижение МПК по сравнению с контролем (разница недостоверна), что должно соответствовать увеличению потери костной массы на 0,31% ежегодно (разница недостоверна) [31]. Другой метаанализ был посвящен влиянию как супрессивной, так и заместительной терапии тиреоидными гормонами [75]. Было отобрано 33 исследования за период 1982–1994 гг. В конечную статистическую обработку были включены 83 мужчины, получавшие супрессивную терапию, 385 женщин в пременопаузе (средний возраст 39,3 года; средняя продолжительность терапии 7 лет) и 409 женщин в постменопаузе, получавших супрессивную терапию тиреоидными гормонами (средний возраст 61,1 года; средняя продолжительность терапии 9,6 года) [75]. Установлено, что супрессивная терапия тиреоидными гормонами не оказывает отрицательное влияние на МПК позвонков у мужчин. У женщин в пременопаузе также не обнаружено достоверное влияние супрессивной терапии на МПК. У женщин в постменопаузе было выявлено достоверное снижение МПК во всех отделах, в том числе в поясничном отделе позвоночника, по сравнению с таковой в группе контроля [75]. В недавно опубликованный систематический обзор литературы включили 63 исследования за период 1990–2001 гг., посвященных влиянию терапии тироксином на МПК [66]. На основании проведенного анализа авторы делают вывод о недостаточной доказанности влияния тироксина на МПК [66]. Так, в большинстве исследований супрессивная терапия не влияла на трабекулярную кость, в некоторых работах было замечено ее негативное воздействие на периферическую кортикальную кость, в других, напротив, не выявлены изменения в дистальном радиусе, а в большей степени изменения касались центральных отделов трабекулярной, кортикальной кости [66]. При анализе с учетом пола и менопаузального статуса было уточнено, что в большинстве исследований супрессивная

терапия не влияла на МПК у мужчин и, скорее всего, на МПК у женщин в пременопаузе. Весьма противоречивые результаты получены у женщин в постменопаузе: многие исследователи не выявили влияния супрессивной терапии ни на поясничный отдел позвоночника, ни на проксимальную и дистальную кортикальную кость. Ряд авторов обнаружили снижение МПК в проксимальном отделе бедра без эффекта терапии на лучевую кость [66]. Таким образом, в настоящий момент сложно сделать однозначный вывод о влиянии супрессивной терапии тиреоидными гормонами на МПК у женщин в постменопаузе, несмотря на большое количество проведенных исследований.

Ниже будут более подробно рассмотрены наиболее значимые современные работы, не вошедшие в метаанализы и систематический обзор.

В 2004 г. было проведено исследование с участием 69 тайваньских женщин (44 в пременопаузе и 25 в постменопаузе), получавших супрессивную терапию (продолжительность 3–15 лет) по поводу ВДРЩЖ [26]. У женщин в постменопаузе МПК была достоверно более низкой, а у женщин в пременопаузе не отличалась от таковой в группе контроля [26]. Костный метаболизм у женщин, получавших супрессивную терапию, исследовали в зависимости от эстрогенного статуса и дозы тироксина [53]. Обследованные были разделены на 4 группы: 1-я — 56 здоровых женщин в пременопаузе, 2-я — 34 женщины в пременопаузе, получавшие супрессивную терапию по поводу ВДРЩЖ, 3-я — 30 женщин в постменопаузе, получавших супрессивную терапию по поводу ВДРЩЖ, 4-я — 13 женщин в постменопаузе, получавших супрессивную терапию и заместительную терапию эстрогенами [53]. У всех пациенток измеряли следующие маркеры костного обмена: СТх, N-терминальный телопептид коллагена I-го типа (U-NTx) и ОС. Уровень всех маркеров был достоверно более высоким у женщин в постменопаузе с эстрогенным дефицитом, чем у здоровых в пременопаузе и у женщин в пременопаузе, получавших супрессивную терапию, у которых эти показатели не различались. У женщин в постменопаузе заместительная терапия эстрогенами на фоне супрессивной терапии тироксином привела к нормализации уровня U-NTx и ОС. У женщин в пременопаузе имел место повышенный уровень костных маркеров при превышении дозы тироксина более $2,6$ мкг/кг. У женщин в постменопаузе с эстрогенным дефицитом наблюдался значительно более низкий порог дозы тироксина ($1,67$ мкг/кг), отрицательно влияющей на костный обмен [53].

В свете новых представлений о роли ТТГ в костной ткани могут быть особенно интересными данные о влиянии рекомбинантного человеческого ТТГ (РЧТТГ) на показатели костного метаболизма. В исследовании с участием 38 женщин в пременопаузе и 28 женщин в постменопаузе, получавших супрессивную терапию по поводу ВДРЩЖ, в плазме крови был обнаружен достоверно более высокий уровень СТх (маркер костной резорбции) и ВАР (маркер костеобразования) у женщин в постменопаузе, чем у женщин в пременопаузе [50]. Через 2 дня после введения РЧТТГ уровень СТх

достоверно снизился ($p < 0,001$), а содержание ВАР увеличилось ($p = 0,001$) у пациенток в постменопаузе, но не у женщин в пременопаузе. Через 1 нед после введения РЧТТГ уровень ВАР сохранялся высоким, тогда как уровень СТх почти вернулся к исходному. Таким образом, кратковременное увеличение содержания сывороточного ТТГ сопровождалось обратимым подавлением костной резорбции [50]. Интересно также то, что увеличение костного метаболизма наблюдается у пациентов с субклиническим ГТ после назначения терапии тироксином до нормализации уровня ТТГ [51].

Кроме лечения ВДРЩЖ супрессивную терапию тироксином используют при узловом нетоксическом зобе, хотя целесообразность ее назначения остается спорным вопросом [81]. Для оценки влияния супрессивной терапии у эутиреоидных пациентов на МПК были проанализированы исследования за период 1995—2005 гг. Всего было найдено 6 исследований, включавших 593 женщин как в пременопаузе, так и в постменопаузе, из которых 226 получали супрессивную терапию и 367 вошли в группу контроля. В большинстве исследований отмечено отсутствие изменений МПК у женщин в пременопаузе ($n = 361$; здесь и далее указано количество пациенток вместе с группой контроля) при продолжительности лечения 1—2 года [19, 28, 49, 61, 81], однако в 1 исследовании было выявлено достоверное снижение МПК в шейке бедренной кости по сравнению с показателем группы контроля ($n = 38$; длительность лечения 1 год) [29]. У женщин в постменопаузе в части исследований также не были обнаружены различия в показателях МПК ($n = 116$; продолжительность лечения 1—2 года) по сравнению с группой контроля [19, 28, 81], однако в 2 исследованиях было показано достоверное снижение МПК шейки бедра, большого вертела и позвонков у получавших супрессивную терапию ($n = 78$; продолжительность лечения 1—2 года) по сравнению с группой контроля [29, 61].

Заместительная терапия тироксином

Заместительная терапия тироксином (до достижения нормального уровня ТТГ) не оказывает эффекта на МПК у женщин в постменопаузе [66, 75], однако по данным метаанализа ассоциируется со снижением МПК в позвоночнике и бедре у женщин в пременопаузе [75]. Возможно, такой результат связан с дизайном проанализированных исследований. Так, сразу после назначения заместительной терапии тироксином и в течение 1-го года лечения может наблюдаться транзиторное увеличение содержания маркеров костного метаболизма [51] и снижение МПК, что полностью восстанавливается на 2-й год терапии [73]. В исследовании с участием 136 мужчин, прооперированных в основном по поводу многоузлового зоба или аденомы щитовидной железы (ЩЖ), не были выявлены различия по частоте переломов позвонков, проксимального и дистального отделов лучевой кости и таза по сравнению с группой контроля, не получавшей заместительную терапию тироксином [58].

Эндогенный субклинический гипертиреоз

Эндогенный субклинический гипертиреоз, не связанный с аутоиммунным поражением ЩЖ, наиболее часто обусловлен функциональной автономией ЩЖ, развивающейся на фоне многоузлового зоба [5, 24]. Для дифференциальной диагностики субклинического гипертиреоза на фоне многоузлового токсического зоба и субклинического аутоиммунного ТТ в большинстве исследований [16, 48, 70] использовали определение антител к Р-ТТГ методом II поколения как методики с наибольшей диагностической ценностью [2, 52, 80].

При определении ОС у 27 женщин с многоузловым зобом достоверное повышение этого показателя было обнаружено у 7 пациенток, у которых имел место сниженный уровень ТТГ [56]. При исследовании МПК у женщин в пременопаузе с эндогенным субклиническим гипертиреозом не обнаружена достоверная разница с контрольной группой, однако у женщин в постменопаузе было выявлено незначительное [33, 36], но достоверное снижение МПК в бедренной и лучевой костях [33]. В современном более крупном исследовании при обследовании 30 женщин в пременопаузе (средний возраст $40,9 \pm 7,3$ года) и 30 женщин в ранней постменопаузе (средний возраст $57,7 \pm 6,75$ года) с эндогенным субклиническим гипертиреозом было выявлено достоверное повышение уровня маркеров костного метаболизма, снижение МПК бедренной кости (DXA) и проксимальной фаланги кисти, измеренной с помощью количественной ультрасонометрии, в обеих группах [70]. Однако снижение МПК было более выраженным у женщин в постменопаузе, и, кроме того, у последних было обнаружено достоверное снижение МПК в поясничном отделе позвоночника (DXA) [70]. В исследовании с участием 13 пациентов (3 мужчины, 10 женщин; средний возраст 58 ± 14 лет) и 13 человек соответствующего пола и возраста группы контроля было обнаружено снижение МПК шейки бедра и поясничных позвонков [48]. Лечение метимазолом в течение 2 лет у женщин в постменопаузе ($n = 8$) с эндогенным субклиническим гипертиреозом привело к достоверно меньшей потере МПК в дистальном отделе лучевой кости, чем у нелеченых больных ($n = 8$) [57]. Лечение радиоактивным йодом у женщин в постменопаузе ($n = 16$) привело к сохранению МПК в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости через 2 года после терапии, тогда как у пациенток в постменопаузе, не получавших лечение ($n = 12$), наблюдалось снижение МПК на 2% ежегодно [32].

Использование антирезорбтивной терапии ОП

Как уже упоминалось выше, само по себе достижение эутиреоза у пациентов с субклиническим или манифестным ТТ способствует снижению потери костной ткани или даже некоторому улучшению показателей МПК [11, 18, 30, 32, 57, 78]. Однако у пожилых пациентов степень снижения МПК вследствие ТТ и целого ряда факторов риска, обусловленных возрастом, может быть таковой, что одного только достижения полной нормализации

функции ЩЖ недостаточно, а при назначении супрессивной терапии тироксином по поводу ВДРЩЖ достижение эутиреоза не всегда возможно и обоснованно. Кроме того, в ряде проспективных исследований показано, что частота переломов у пациентов с манифестным ТТ в анамнезе или субклиническим ТТ была достоверно более высокой, чем в контроле, даже если МПК не отличалась от таковой в контрольной группе [23, 27, 41, 78]. Вполне вероятно, что тактика лечения ТТ при болезни Грейвса также влияет на увеличение риска переломов [76, 77]. Таким образом, пациенты, особенно пожилого возраста, с манифестным ТТ в анамнезе или субклиническим ТТ могут нуждаться в назначении антирезорбтивной терапии, однако имеется сравнительно небольшое количество исследований, посвященных этой проблеме. В проспективном исследовании с участием 46 китайских женщин в постменопаузе, получавших супрессивную терапию ($\text{ТТГ} \leq 0,03$ мЕД/л; уровень T_4 слегка повышенный, T_3 нормальный) после операции по поводу ВДРЩЖ оценивали влияние кальцитонина, добавок кальция или плацебо на МПК [47]. Пациентки были рандомизированы на 3 группы: в 1-й назначали кальцитонин лососа (микальцик) в дозе 200 МЕ ежедневно 5 раз в неделю и добавку кальция в дозе 1000 мг ежедневно, во 2-й — только добавку кальция в той же дозе и в 3-й — 2 таблетки плацебо. В начале исследования не наблюдалось достоверное различие МПК в 3 группах, уровни маркеров костного метаболизма были одинаково повышенными по сравнению с показателями контрольной группы. Через 2 года лечения МПК в первых двух группах не изменилась по сравнению с исходной, а уровень маркеров костного метаболизма снизился, тогда как в группе плацебо наблюдалось достоверное снижение МПК во всех отделах ($p < 0,05$) и сохранялся повышенный уровень маркеров костного метаболизма. Применение кальци-

тонина и кальция и только кальция оказалось одинаково эффективным для предупреждения потери костной массы [47]. Применение кальцитонина лососа в течение 1 года у пациентов, получавших заместительную терапию тироксином после тиреоидэктомии по поводу незлокачественных заболеваний ЩЖ, не повлияло на МПК по сравнению с показателем группы контроля, находившейся на заместительной терапии, но не получавшей кальцитонин [67]. Использование последнего вместе с терапией тиреостатиками у пациентов с болезнью Грейвса в состоянии ТТ оказалось таким же эффективным для восстановления МПК, как и терапия тиреостатиками без антирезорбтивного препарата [42].

В экспериментальной работе на крысах, получавших большие дозы тироксина, применение этидроната натрия позволило предотвратить потерю костной ткани, тогда как введение кальцитонина не оказало влияния на МПК [46]. В исследовании с участием 55 пациентов (средний возраст 45 лет), получавших супрессивную терапию, в течение 2 лет наблюдения не отмечалась потеря МПК. Назначение части из этих больных 30 мг памидроната внутривенно каждые 3 мес позволило достоверно увеличить МПК в поясничном отделе позвоночника на 4,3%, в бедре на 1,4% и в большом вертеле на 3% [63].

Таким образом, при манифестном ТТ наблюдаются отрицательный кальциевый баланс, повышение уровней маркеров как костной формации, так и костной резорбции, снижение МПК и увеличение риска переломов даже после стойкой компенсации заболевания.

Роль антител к Р-ТТГ не вполне понятна, однако хирургическое лечение болезни Грейвса, сопровождающееся значительным снижением уровня антител, является более эффективным для уменьшения риска переломов, чем альтернативные методы лечения. Было бы интересным оценить уро-

Влияние различных форм ТТ на костную ткань у взрослых

Манифестный ТТ	Экзогенный субклинический ТТ	Эндогенный субклинический гипертиреоз	Заместительная терапия тироксином
Повышение уровня маркеров костного метаболизма [13, 15, 34, 64] (уровень доказательности В) Снижение МПК во всех отделах скелета, но в большей степени в кортикальной кости и наиболее выраженное у женщин в постменопаузе [78] (уровень доказательности А) Восстановление МПК на фоне достижения ремиссии [18, 27, 78], однако неполное у женщин в постменопаузе [16, 43] (уровень доказательности В) Увеличение риска переломов костей как в период заболевания, так и в меньшей степени, после достижения ремиссии [27, 78] (уровень доказательности А) Риск переломов у пациентов с болезнью Грейвса снижается при проведении тотальной или субтотальной тиреоидэктомии по сравнению с альтернативными методами лечения [77] (уровень доказательности В)	Повышение маркеров костного метаболизма [50, 53] (уровень доказательности С) Спорные данные по влиянию на МПК у женщин в постменопаузе [66, 75]* Отсутствие снижения МПК у мужчин и женщин в пременопаузе [31, 66, 75] (уровень доказательности А) Нет достоверных данных по переломам у этой категории пациентов, хотя в целом субклинический ТТ увеличивает риск переломов у женщин в постменопаузе [23, 41] (уровень доказательности В)	Повышение уровня маркеров костного метаболизма [56] (уровень доказательности D) Снижение МПК у женщин в постменопаузе [33, 36] (уровень доказательности С) Снижение МПК у женщин в пременопаузе [70] (уровень доказательности С) Нет достоверных данных по переломам у этой категории пациентов, хотя в целом субклинический ТТ увеличивает риск переломов у женщин в постменопаузе [23, 41] (уровень доказательности В)	Повышение уровня маркеров костного метаболизма на начальном этапе лечения и полное восстановление через 1 год [51, 73] (уровень доказательности С) Не влияет на МПК у женщин в постменопаузе [22, 66, 75] (уровень доказательности А) Не влияет на частоту переломов у мужчин [58] и пожилых женщин [23] (уровень доказательности В)

Примечание. Для оценки качества исследований использовали шкалу уровней доказательности С. Е. Башинского [1], которая была разработана для оценки качества исследований при составлении клинических рекомендаций. * — имеются противоречия между данными двух высококачественных исследований (уровень доказательности А) — метаанализа [75] и систематического обзора [66].

вень антител к Р-ТТГ на МПК и костный метаболизм у пациенток в постменопаузе на фоне терапии тиреостатиками как у имеющих наиболее высокий риск развития ОП и наиболее часто получающих консервативное лечение.

Состояние субклинического ТТ увеличивает риск переломов у пациенток в постменопаузе и что менее очевидно способствует снижению МПК. При дифференцированной оценке клинических данных с учетом генеза снижения уровня ТТГ полученные результаты влияния низкого уровня ТТГ на скелет взрослых более гетерогенны. Сделанные выводы суммированы в таблице. Представляется интересным уточнить, зависит ли степень влияния субклинического ТТ на костную ткань от этиологии заболевания.

Учитывая более высокий риск переломов у пациентов с ТТ необходимо более глубокое изучение использования антирезорбтивной терапии у этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

- Бащинский С. Е. Разработка клинических практических руководств с позиций доказательной медицины. М., 2004. — С. 46–47.
- Бузиашвили И. И. Дифференциальная диагностика и лечение иммуногенного и неиммуногенного тиреотоксикоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005.
- Гарбузов П. И. // Клин. тиреолог. — 2003. — Т. 1, № 3. — С. 27–31.
- Захарова С. В., Фадеев В. В., Артемова А. М. и др. // Тезисы докладов 3-го Всероссийского тиреологического конгресса. — М., 2004. — С. 138.
- Йододефицитные заболевания в России / Герасимов Г. А., Фадеев В. В., Свириденко Н. Ю. и др. — М., 2002. — С. 35–45.
- Лавин Н. Эндокринология. — М., 1999. — С. 455–472.
- Риггз Б. Л., Мелтон Л. Д. III Остеопороз: этиология, диагностика, лечение. — СПб., 2000. — С. 209–210.
- Рожинская Л. Я. Системный остеопороз. — М., 2000.
- AAACE/AAES Medical/Surgical guidelines for clinical practice: Management of Thyroid Carcinoma // Endocr. Pract. — 2001. — Vol. 7. — P. 202–220.
- Abe E., Marians R. C., Yu W. et al. // Cell. — 2003. — Vol. 115. — P. 151–162.
- Acotto C. G., Niepomniszcze H., Vega E., Mautalen C. A. // J. Clin. Densitometry. — 2004. — Vol. 7. — P. 201–208.
- Aghini-Lombardi F., Antonangeli L., Martino E. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 561–566.
- Akalin A., Colakt O., Alatast O., Efe B. // J. Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2002. — Vol. 57. — P. 125–129.
- Al-Abadi A. C. // Postgrad. Med. — 2001. — Vol. 77. — P. 29–32.
- Allain T. J., McCregor A. M. // Endocrinology. — 1993. — Vol. 139. — P. 9–18.
- Amato G., Mazziotti G., Sorvillo F. et al. // Bone. — 2004. — Vol. 35. — P. 785–791.
- American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: 2001 edition with selected updates for 2003 // Endocr. Pract. — 2003. — Vol. 9. — P. 544–564.
- Arata N., Momotani N., Maruyama H. et al. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7. — P. 547–554.
- Baldini M., Gallazzi M., Orsatti A. et al. // J. Intern. Med. — 2002. — Vol. 251. — P. 407–414.
- Barsal G., Tanelli F., Atay A. et al. // Tohoku J. Exp. Med. — 2004. — Vol. 203. — P. 183–188.
- Bassett J. H. D., Williams G. R. // Trends Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 14. — P. 356–364.
- Bauer D. C., Nevitt M. C., Ettinger B., Stone K. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 2931–2936.
- Bauer D. C., Ettinger B., Nevitt M. C., Stone K. L. // Ann. Int. Med. — 2001. — Vol. 134. — P. 561–568.
- Biondi B., Palmeri E. A., Klain M. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2005. — Vol. 152. — P. 1–9.
- Brown J. P., Josse R. G. // Can. Med. Assoc. J. — 2002. — Vol. 167. — Suppl. 10. — P. 1–34.
- Chen C. H., Chen J. F., Yang B. Y. et al. // J. Formos. Med. Assoc. — 2004. — Vol. 103. — P. 442–447.
- Cummings S. R., Nevitt M. C., Browner W. S. et al. // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 332. — P. 767–773.
- De Rosa G., Testa A., Maussier M. L. et al. // Horm. Metab. Res. — 1995. — Vol. 27. — P. 503–507.
- De Rosa G., Testa A., Giacomini D. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1997. — Vol. 47. — P. 529–535.
- Diamond T., Vine J., Smart R., Butler P. // Ann. Intern. Med. — 1994. — Vol. 120. — P. 8–11.
- Faber J., Galloe A. M. // Eur. J. Endocrinol. — 1994. — Vol. 130. — P. 350–356.
- Faber J., Jensen I. W., Petersen L. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1998. — Vol. 48. — P. 285–290.
- Folkes J., Tarjan G., Szathmari M. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1993. — Vol. 39. — P. 521–527.
- Gimeno E. J., Munoz-Torres M., Escobar-Jimenez F. et al. // Calcif. Tiss. Internation. — 1997. — Vol. 61. — P. 370–376.
- Guidelines for the Management of Thyroid Cancer in Adult // British Thyroid Association and Royal College of Physicians, 2002. — www.british-thyroid-association.org
- Gurlek A., Gedik O. // Thyroid. — 1999. — Vol. 9. — P. 539–543.
- Harvey C. B., O'Shea P. J., Scott A. J. et al. // Mol. Gen. Metab. — 2002. — Vol. 75. — P. 17–30.
- Helfand M. // Ann. Intern. Med. — 2004. — Vol. 140. — P. 128–141.
- Hollowell J. C., Staehling N. W., Flanders W. D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 489–499.
- Inoue M., Tawata M., Yokomori N. et al. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8. — P. 1059–1064.
- Jamal S. A., Leiter R. E., Bayoumi A. M. et al. // Osteoporos. Intern. Published online: 31 August, 2004.
- Jodar E., Munoz-Torres M., Escobar-Jimenez F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 1989–1994.
- Jodar E., Munoz-Torres M., Escobar-Jimenez F. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1997. — Vol. 47. — P. 279–285.
- Kisakol G., Kaya A., Gonen S., Tunc R. // Endocr. J. — 2003. — Vol. 50. — P. 657–661.
- Kumeda Y., Inaba M., Tahara H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 4157–4161.
- Kung A. W., Ng F. // Thyroid. — 1994. — Vol. 4. — P. 93–98.
- Kung A. W. C., Yeung S. S. C. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 1232–1236.
- Kventhy J. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 2005. — Vol. 113. — P. 122–126.
- Larijani B., Gharibdoost F., Pajouhi M. et al. // Clin. Pharm. Ther. — 2004. — Vol. 29. — P. 1–5.
- Mazziotti G., Sorvillo F., Piscopo M. et al. // Bone Miner. Res. — 2005. — Vol. 20. — P. 480–486.
- Meier C., Beat M., Guglielmetti M. et al. // Osteoporos. Intern. — 2004. — Vol. 15. — P. 209–216.
- Meller J., Jauho A., Hufner M. et al. // Thyroid. — 2000. — Vol. 10. — P. 1073–1079.
- Mikosch P., Obermayer-Pietsch B., Jost R. et al. // Thyroid. — 2003. — Vol. 13. — P. 347–356.
- Morimura T., Tsunekawa K., Kasahara T. et al. // Endocrinology. — 2005.
- Mosekilde L., Eriksen E. F., Charles P. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1990. — Vol. 19. — P. 35–63.
- Mudde A. H., Bastiaanse A. J., Jonkers H. // Neth. J. Med. — 1990. — Vol. 37. — P. 17–20.
- Mudde A. H., Houben A. J., Nieuwenhuijzen K. A. C. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1994. — Vol. 41. — P. 421–424.
- Nguyen T. T., Heath H. III, Bryant S. C. et al. // Bone Miner. Res. — 1997. — Vol. 12. — P. 1092–1099.
- Norvack D. V. // Cell. — 2003. — Vol. 115. — P. 129–130.
- Oikawa M., Kushida K., Takahashi M. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1999. — Vol. 50. — P. 171–176.
- Ongphiphadhanakul B., Puavilai G., Rajatanavin R. // J. Med. Assoc. Thailand. — 1996. — Vol. 79. — P. 563–567.
- Pearce E. N., Braverman L. E. // Thyroid Intern. — 2001. — Vol. 5. — P. 1–12.
- Rosen H. N., Moses A. C., Garber J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 2324–2330.

64. Ross D. S. // Metabolic Bone Disease / Eds L. V. (Avioli, S. M. Krane). — San Diego, 1998. — P. 531—544.
65. Ross D. S. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2001. — Vol. 30. — P. 245—264.
66. Schneider R., Reiners C. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 2003. — Vol. 111. — P. 455—470.
67. Stamato F. J. da C., Amarante E. C. J., Furlanetto R. P. // Rev. Assoc. Med. Bras. — 2000. — Vol. 46. — P. 177—181.
68. Surks M. I., Ortiz E., Daniels G. H. et al. // J. A. M. A. — Vol. 291. — P. 228—238.
69. Takamura Y., Nakano K., Urano T. et al. // Endocr. J. — 2003. — Vol. 50. — P. 595—601.
70. Tauchmanova L., Nuzzo V., Puente A. D. et al. // Maturitas. — 2004. — Vol. 48. — P. 299—306.
71. Toft A. D. // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 512—516.
72. Topping O., Tallstedt L., Wallin G. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 2986—2993.
73. Tremollieres F., Pouilles J. M., Louvet J. P., Ribot C. // Rev. Rhum. — 1991. — Vol. 58. — P. 869—875.
74. Tsai J. A., Janson A., Bucht E. et al. // Calcif. Tiss. Intern. — 2004. — Vol. 74. — P. 486—491.
75. Uzzan B., Campos J., Cucherat M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 4278—4289.
76. Vestergaard P., Reinmark L., Weeke J., Mosekilde L. // Thyroid. — 2000. — Vol. 10. — P. 341—348.
77. Vestergaard P., Mosekilde L. // Thyroid. — 2002. — Vol. 12. — P. 411—419.
78. Vestergaard P., Mosekilde L. // Thyroid. — 2003. — Vol. 13. — P. 585—593.
79. Wakasugi M., Wakao R., Tawata M. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1993. — Vol. 40. — P. 283—286.
80. Wallaschofski H., Kuwert T., Lohman T. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 2004. — Vol. 112. — P. 171—174.
81. Zelmanovitz F., Genro S., Cross J. L. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 3881—3885.

Поступила 23.05.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 618.146-006.6-06:616.43]-092:612.018:577.175.6

О. Р. Григорян, Ж. А. Ужегова, Е. Н. Андреева

РОЛЬ ЭНДОГЕННЫХ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ В ГЕНЕЗЕ ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ЭНДОКРИНОПАТИЯХ

ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

По данным Минздрава РФ, заболеваемость раком шейки матки (РШМ) в Российской Федерации в 2001 г. составила 15,9 на 100 000 женщин. Доказано, что предрак шейки матки (ШМ), а в последующем и РШМ формируются на фоне доброкачественных (неопухольевых) нарушений многослойного плоского эпителия.

По данным ВОЗ, переход дисплазии в рак *in situ* длится приблизительно 3—8 лет, затем в течение 10—15 лет развивается микроинвазивный рак. Дисплазия ШМ при профилактических осмотрах выявляется в 0,2—2,2% случаев, при этом частота дисплазий на фоне эктопии достигает 8,5% [1, 3, 4]. В этой связи одним из основных в комплексе профилактических мероприятий по предотвращению развития РШМ является своевременное выявление и лечение неопухольевых заболеваний ШМ. Всеобщий цитологический скрининг — важнейшее условие раннего выявления РШМ [5].

В настоящее время онкологический аспект гинекологических заболеваний рассматривают в неразрывной связи с эндокринной функцией репродуктивной системы [14]. Поэтому в последние годы появились данные о роли функциональных гормональных нарушений в патогенезе заболеваний ШМ.

Так, по данным В. Н. Прилепской и Т. А. Фокиной (1993), частота заболеваний ШМ у женщин с нарушениями менструальной функции в 5 раз выше, чем в популяции. По данным П. С. Русакевича [11], гормональные нарушения (хроническая ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы, дисфункциональные маточные кровотечения и др.) встречаются у 72—73% больных с патологией ШМ.

По данным О. Р. Григорян (2004), патология ШМ выявляется у 63% женщин с сахарным диабетом (СД) 1-го типа, у 68,6% женщин с СД 2-го типа и у 24% женщин с нарушенной толерантностью к

глюкозе. По данным Е. А. Межевитиновой [7], патология ШМ отмечается у 62,1% женщин с СД 1-го типа, у которых при цитологическом и гистологическом исследовании выявляются явления хронического цервицита, на фоне последнего у 61,1% женщин обнаруживается атипическая кольпоскопическая картина. При этом у большинства женщин (у 54,5%) атипическая зона трансформации представлена ацетобелым эпителием с четкими контурами, йоднегативным при пробе Шиллера: у 46,7% — с мозаикой, у 33,3% — с пунктацией и у 20% — с сочетанием пунктации и мозаики. У 39,7% женщин с атипической кольпоскопической картиной диагностируется лейкоплакия ШМ, у 18,8% — дисплазия различной степени выраженности. Более того, частота патологии ШМ достоверно увеличивается у женщин с длительностью СД 1-го типа более 10 лет [7].

Интересно отметить тот факт, что у женщин с гипофункцией щитовидной железы наиболее часто наблюдается эктопия ШМ [7], а у пациенток с синдромом поликистозных яичников — ацетобелый эпителий. У больных гиперпролактинемией неопухольевого генеза более часто выявляется комбинация дисплазии ШМ, носительство вирусов папилломы человека (ВПЧ) и кондиломатоз, чем у женщин с нормопрولاктинемией (Вишневский А. С., Струков Е. Л., 1994). При этом многими исследователями иммуногистохимическим методом было выявлено наличие следов пролактина как в здоровых, так и в злокачественных клетках ШМ. Гиперпролактинемия (в большей степени через рецепторы к пролактину и в меньшей — за счет аутокринной регуляции) может способствовать пролиферации в ШМ раковых клеток (Chen K., 1992).

Интересным является описанный А. Hashi (1996) случай выявления мелкоклеточной карци-