

ТИРЕОИДЭКТОМИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ДЕФИЦИТА КОСТНОЙ МАССЫ У МУЖЧИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Романов Г.Н.¹, Руденко Э.В.²

¹ГУ “Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека”,

²ГУО “Белорусская академия последипломного образования”

Введение. В Республике Беларусь после аварии на Чернобыльской АЭС значительно увеличилась заболеваемость злокачественной патологией щитовидной железы у детей, подростков и лиц молодого возраста. С момента аварии на ЧАЭС прошло более 20 лет, поэтому возраст большинства пациентов находится в диапазоне от 20 до 40 лет, что соответствует наиболее трудоспособному периоду жизни человека. К началу 2009 года количество пациентов после тиреоидэктомии по поводу рака щитовидной железы, проживающих на территории Гомельской области, составило более 3 100 человек. Ежегодно производится более 200 тиреоидэктомий по поводу онкологических заболеваний щитовидной железы, и каждая вторая тиреоидэктомия выполняется у пациента в возрасте до 45 лет.

На протяжении последнего десятилетия группа пациентов, перенесших тиреоидэктомию, глубоко изучается с точки зрения специального лечения онкологической патологии, но до настоящего времени не изучены особенности минеральной плотности костной ткани (МПК) у мужчин молодого возраста, оперированных по поводу рака щитовидной железы. Изучение этой проблемы сопряжено со сложностью оценки множества факторов, тесно переплетенных между собой и оказывающих многоплановое воздействие на формирование минерального компонента костной ткани. На процессы костного ремоделирования могут оказывать влияние целый ряд признаков, включающих: а) возраст к моменту проведения оперативного лечения; б) объем оперативного вмешательства; в) супрессивная доза левотироксина натрия и состояние тиреоидной функции; г) наличие послеопе-

рационных осложнений. Кроме вышеизложенного, описанные нарушения могут произойти как на этапе формирования пика костной массы, так и после его завершения.

Связь между тиреоидными гормонами и состоянием костной ткани впервые была установлена в 90-е годы XIX века, когда Ф. фон Реклингхаузен сообщил о больном с гипертиреозом и множественными переломами [1]. Выраженный и длительно существующий гипертиреоз ведет к повышению и ускорению метаболизма костной ткани за счет увеличения количества и активности остеокластов, нарушения соотношения резорбционных и костеобразующих элементов [2]. Избыток тиреоидных гормонов усиливает остеобластическую активность, что отражается в увеличении в крови маркеров костеобразования [3]. Однако усиление костеобразования не компенсирует резкого повышения костной резорбции и увеличения скорости ремоделирования, в результате уменьшается масса кости. Патогенез остеопороза при гипертиреозе достаточно сложен и включает короткий цикл ремоделирования и ускоренный процесс обмена в костной ткани. Данных о влиянии терапии тиреоидными гормонами на костную ткань у мужчин гораздо меньше, чем аналогичных данных относительно женщин. Проведены многочисленные исследования влияния избыточного уровня тиреоидных гормонов на МПК у женщин перименопаузального возраста, и лишь в некоторые из них были включены пациенты мужского пола с патологией щитовидной железы [4, 5, 6]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что избыток тиреоидных гормонов по-разному действует на различные зоны скелета. При назначении

супрессивной дозы левотироксина натрия происходит подавление уровня ТТГ. Кроме прямого влияния тиреоидных гормонов на костную ткань описано непосредственное влияние ТТГ на костный метаболизм [7]. В настоящее время неизвестно, что в большей степени влияет на костный метаболизм: повышенный уровень тиреоидных гормонов, дефицит ТТГ или комбинация первого и второго. Тем не менее, ТТГ и тиреоидные гормоны настолько тесно взаимосвязаны, что практически невозможно определить отдельное влияние каждого из них на МПК [8].

Таким образом, после проведения оперативного лечения по поводу заболеваний щитовидной железы и назначения супрессивной терапии левотироксином натрия пациент находится под влиянием нескольких факторов, которые разнонаправленно воздействуют на МПК, но суммирующий эффект их на костный метаболизм до настоящего времени не определен.

Цели и задачи исследования. Основной целью настоящего исследования было изучение факторов риска, влияющих на состояние минеральной плотности кости, а также определение особенностей МПК у молодых мужчин после тиреоидэктомии в условиях супрессивной терапии левотироксином натрия. Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи: оценить состояние МПК у молодых мужчин после тиреоидэктомии методом двойной рентгеновской абсорбциометрии и определить наиболее значимые факторы риска снижения костной массы, а также изучить взаимосвязь между маркерами метаболизма костной ткани и минеральной плотностью кости и функциональным состоянием паращитовидных желез у мужчин после тиреоидэктомии.

Методы исследования и результаты. Для решения поставленных задач были определены 2 группы исследования. Основную группу составили 86 мужчин от 20 до 38 лет, перенесших тиреоидэктомию по поводу дифференцированного рака щитовидной железы в возрасте от 7 до 33 лет на момент оперативного вмешательства с длительностью супрессивной терапии не менее 6 месяцев. Средний возраст обследованных пациентов составил $26,2 \pm 4,4$ года при средней длительности терапии левотироксином натрия $7,6 \pm 3,8$ года. По длительности заболевания от момента тиреоидэктомии до момента включения в исследование пациенты распределены следующим образом: с длительностью заболевания до 5 лет – 20 человек (23,3%), от 5 до 10 лет – 41 человек (47,7%) и более 10 лет – 24 пациента (29,0%). Характеристика пациентов основной группы представлена в таблице 1.

Объем оперативного лечения оценивался ретроспективно по данным медицинской документации, в результате чего установлено, что 21 пациенту выполнена гемитиреоидэктомия, что составило 24,4%, 65 пациентам – тотальная тиреоидэктомия (75,6%). У 11 пациентов (12,8%) в послеоперационном периоде диагностирован гипопаратиреоз.

Для проведения сравнительного анализа к пациентам основной группы была подобрана контрольная группа, в которую были включены мужчины в периоде возрастного пика МПК. Всего обследовано в группе сравнения 67 лиц мужского пола без определенных жалоб на состояние здоровья со средним возрастом $20,5 \pm 0,6$ лет (ДИ 20,4–20,7 лет). Добровольцы на исследование приглашались из двух ВУЗов инженерного и гуманитарного направления. Критерием исключения было наличие хронических заболеваний, способных повлиять на форми-

Таблица 1. Клиническая характеристика основной группы мужчин после тиреоидэктомии (n=86)

Показатель	M±SD	ДИ 95%
Возраст, лет	26,2±4,4	25,2-27,1
Возраст на момент оперативного лечения, лет	18,5±6,3	17,2-19,9
Длительность заболевания от момента тиреоидэктомии, лет	7,6±3,8	6,8-8,5
Среднесуточная доза левотироксина натрия, мкг/сут	194,2±3,9	186,4-202,0
Суточная доза левотироксина на единицу массы тела, мкг/кг/сут	2,52±0,05	2,43-2,62

рование скелета, и постоянный прием медицинских препаратов, ассоциированных с низкой МПК. После получения добровольного информированного согласия в исследование были включены 64 человека.

Измерение МПК проведено в стандартных зонах скелета методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (GE LUNAR Prodigy, США). Полученные данные были сопоставлены с денситометрическими показателями группы сравнения с целью расчета Z-критерия на основании определения количества стандартных отклонений выше или ниже среднего по различным разделам скелета. Проведенные расчеты позволили разделить пациентов на 2 подгруппы: подгруппа 1 – с нормальным значением МПК (Z-критерий $>-1,0$) и подгруппа 2 – со сниженным МПК (Z-критерий $<-1,0$). В результате было выявлено снижение МПК по предплечью в 11,8% случаев, по бедру в 20,9% случаев и по поясничному отделу позвоночника в 30,2% от общего количества пациентов (рисунок 1).

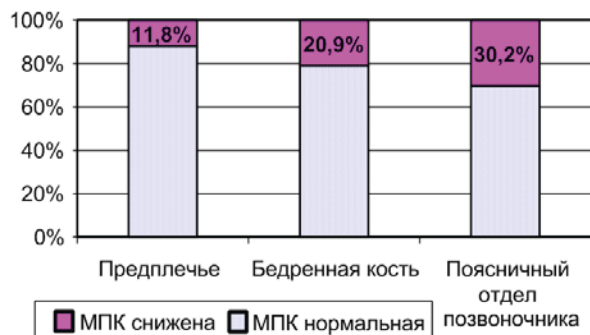


Рис. 1. Частота (в %) снижения МПК у мужчин после тиреоидэктомии в зависимости от зоны исследования костей скелета.

Таким образом, из приведенных данных видно, что наибольшее количество пациентов со сниженной МПК выявлено при исследовании костей поясничного отдела позвоночника с преимущественно трабекулярным строением костной ткани. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения измерений МПК у молодых мужчин после тиреоидэктомии не только в периферическом отделе скелета, но и в осевом сегменте, где чаще регистрируется снижение плотности костной

ткани в сравнении с костями с кортикальным строением.

Для оценки параметров функции зависимости МПК от возраста на момент оперативного лечения была построена регрессионная модель, на основании которой можно предположить, что возраст начала заболевания имеет достоверное влияние на МПК поясничного отдела. По опубликованным данным, к 16-18 годам формируется основная доля пика костной массы [9]. При анализе собственных данных выявлено, что в возрасте до 18-20 лет прослеживается прямая зависимость МПК от возраста проведения оперативного лечения, а после 20 лет эта зависимость практически отсутствует (рисунок 2).

Полученная зависимость носит полиномиальный характер с точкой разрыва в возрасте около 18 лет, определенной уравнением регрессии. При оценке корреляционных взаимосвязей МПК поясничного отдела позвоночника пациентов, перенесших тиреоидэктомию в возрасте до 18 лет, выявлена положительная умеренная взаимосвязь с возрастом на момент оперативного вмешательства ($r_s=0,34$; $p=0,020$), в то время как при исследовании корреляции МПК у пациентов, перенесших оперативное вмешательство в возрасте старше 18 лет, такая взаимосвязь отсутствует ($r_s=0,07$; $p=0,669$).

На основании выявленных закономерностей зависимости МПК от возраста на момент тиреоидэктомии пациенты основной группы были условно разделены по возрасту на момент оперативного лечения на пациентов, оперированных в возрасте до 14 лет (группа 1), от 14 до 18 лет (группа 2) и старше 18 лет (группа 3). Для сравнения с контрольной группой (группа 0) данные были стандартизированы по ИМТ для устранения различий по длине и массе тела между сравниваемыми группами, так как ИМТ является весомым антропометрическим фактором, влияющим на МПК (таблица 2).

Как следует из таблицы 2, выявлено статистически значимое снижение МПК шейки бедренной кости у пациентов, оперированных в возрасте до 14 лет, в сравнении с группой контроля. Значения МПК пояс-

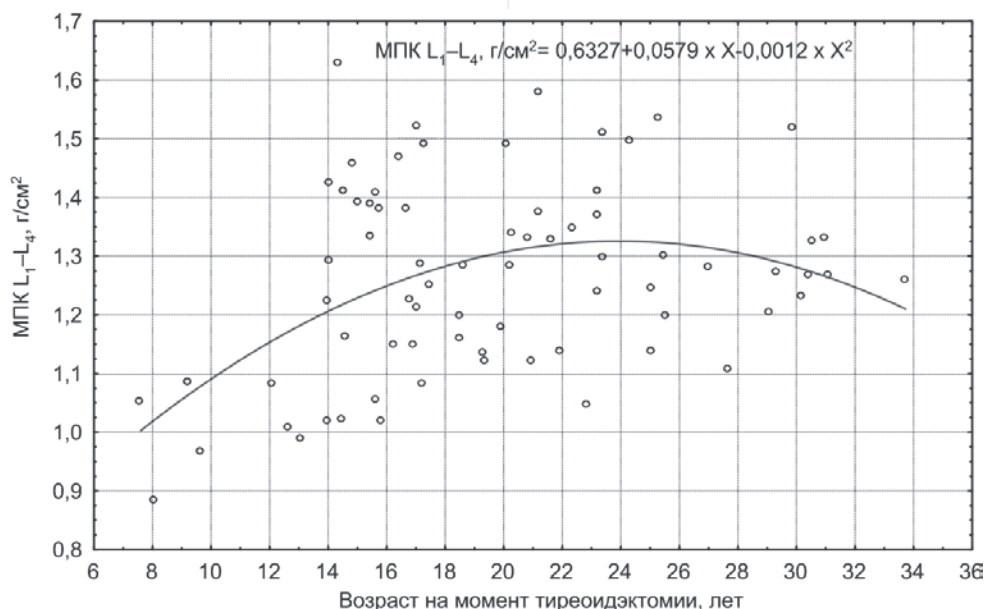


Рис. 2. Регрессионная модель зависимости МПК поясничного отдела позвоночника от возраста на момент оперативного вмешательства.

ничного отдела позвоночника у пациентов, оперированных в возрасте до 14 лет, были статистически значимо ниже в сравнении с группой сравнения и группой пациентов, перенесших тиреоидэктомию в возрасте старше 14 лет. Значения МПК предплечья недоминантной руки не отличались между собой во всех анализируемых группах.

В процессе проведения денситометрических измерений ни у одного из пациентов с диагностированным гипопаратиреозом не было выявлено снижения МПК, что может быть связано с особенностями костного метаболизма в условиях нарушенной функции паращитовидных желез. В рамках данного исследования на основании анамне-

за, длительности приема препаратов кальция и витамина D₃, уровня сывороточного кальция и ПТГ к группе пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом отнесено 11 пациентов. Для поддержания нормокальциемии все пациенты с гипопаратиреозом принимали препараты солей кальция, витамина D₃ и его аналогов. Верификация диагноза основывалась на определении уровня кальция и фосфора в сыворотке крови, а также по количественному содержанию ПТГ в сыворотке крови.

В результате проведенного исследования выявлено, что в группе пациентов с гипопаратиреозом МПК достоверно ($p < 0,05$) выше на 10,8% по поясничному отделу по-

Таблица 2. МПК мужчин после тиреоидэктомии в зависимости от возраста на момент оперативного вмешательства.

Параметр	Группа 0 (группа контр.), n=43	Группа 1 (до 14 лет) n=20	Группа 2 (от 14 до 18 лет) n=26	Группа 3 (старше 18 лет) n=39	Значимость различий, p
ИМТ, кг/м ²	24,0±2,6	24,1±4,9	24,8±3,8	24,7±2,8	>0,05
ШБК среднее МПК, г/см ²	1,173±0,161	1,087±0,166	1,202±0,151	1,143±0,147	Гр.0 vs. Гр.1=0,044 Гр.0 vs. Гр.2=0,462 Гр.0 vs. Гр.3=0,378
L ₁ -L ₄ МПК, г/см ²	1,244±0,115	1,169±0,182	1,299±0,163	1,288±0,131	Гр.1 vs. Гр.0=0,050 Гр.1 vs. Гр.2=0,002 Гр.1 vs. Гр.3=0,003
Средняя треть лучевой кости МПК, г/см ²	0,942±0,078	0,926±0,071	0,957±0,074	0,963±0,064	Гр.0 vs. Гр.1=0,466 Гр.0 vs. Гр.2=0,435 Гр.0 vs. Гр.3=0,212

звоночника и на 11,2% – по шейке бедренной кости в сравнении с пациентами без нарушения функции паращитовидных желез (рисунок 3).

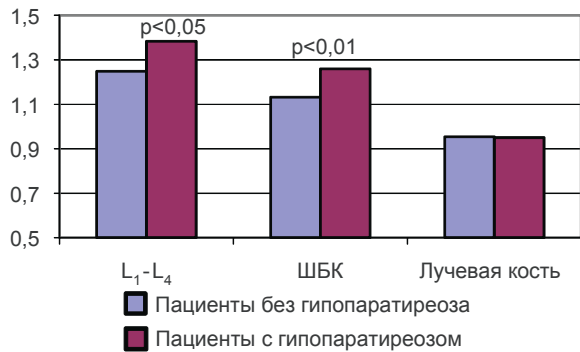


Рис. 3. МПК различных отделов скелета в зависимости от паратиреоидного статуса.

По опубликованным данным, у пациентов с эндо- и экзогенным гипертиреозом укорачивается цикл ремоделирования за счет ускоренных процессов как костеобразования, так и резорбции костной ткани [10]. Нарушения данного равновесия в сторону повышения резорбции происходят в основном при патологических состояниях, сопровождающихся изменением костного метаболизма (менопауза, гиперпаратиреоз, гипогонадизм и т.д.). Исходя из вышеизложенного, при адекватной заместительной и/или супрессивной терапии и отсутствии других видимых причин повышенной

резорбции баланс ремоделирования может оставаться сбалансированным, но ускоренным, т.е. увеличивается уровень не только маркеров резорбции, но и маркеров костеобразования [11].

Для выявления характера связи между уровнем маркеров костного метаболизма проведен корреляционный анализ (рисунок 4).

На основании полученных результатов выявлено, что существуют статистически значимые ($p < 0,05$) прямые связи между маркерами резорбции и костеобразования, а также между общим уровнем щелочной фосфатазы и её костным изоферментом. Полученные данные согласуются с особенностями костного ремоделирования у лиц молодого возраста, которое характеризуется балансом процессов костеобразования и резорбции. При ускоренном метаболизме вероятность формирования дефицита костной массы увеличивается, однако при увеличении скорости резорбции костной ткани ускоряются и процессы костеобразования в периоде возрастного пика костной массы [12].

Таким образом, применение биохимических маркеров костеобразования и резорбции у лиц молодого возраста после тиреоидэктомии на фоне супрессивной терапии левотироксином натрия для первичной ди-

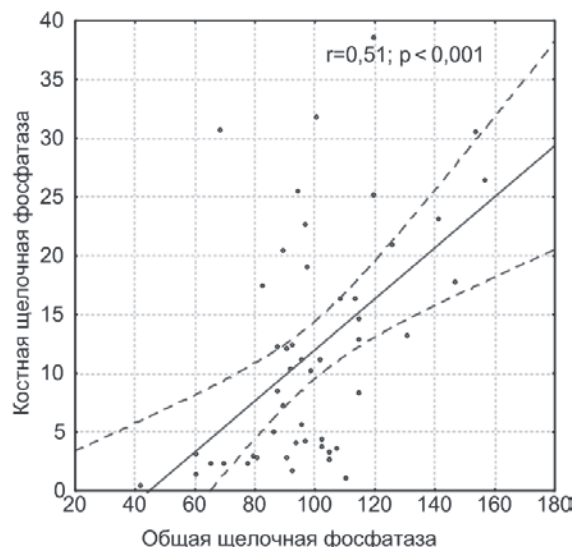
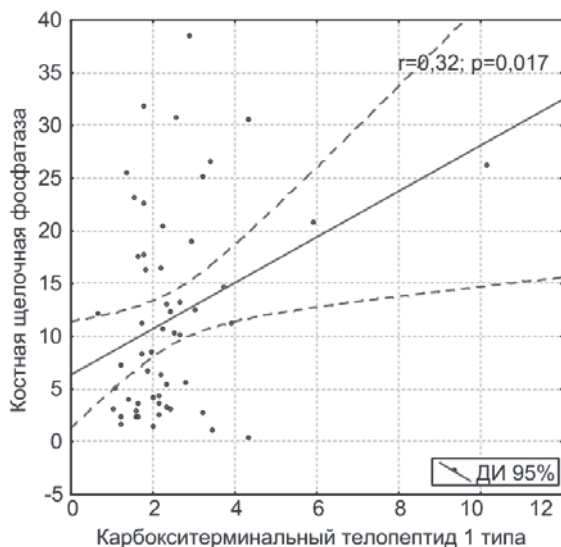


Рис. 4. Взаимозависимость уровней маркеров резорбции и костеобразования у мужчин после тиреоидэктомии.

агностики нарушений минерализации костной ткани не информативно.

Выводы.

У молодых мужчин после тиреоидэктомии в сравнении с группой контроля выявлено снижение МПК менее -1,0 стандартного отклонения в поясничном отделе позвоночника в 30,2% случаев и в 20,9% случаев в проксимальном отделе бедра. При исследовании периферического отдела скелета дефицит костной массы был выявлен лишь в 11,8% случаев. В группе пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом, систематически принимающих препараты кальция и витамина D₃, МПК поясничного отдела позвоночника и МПК шейки бедренной кости на 10,8% и 11,8% достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в группе пациентов с сохраненной функцией паращитовидных желез. При этом отличий МПК по костям предплечья зафиксировано не было. Полученные результаты свидетельствуют о влиянии дефицита ПТГ и постоянного приема препаратов кальция и витамина D₃ на костный метаболизм, что ассоциируется с более высокими значениями МПК костей трабекулярного строения. Маркеры костеобразования и резорбции имели прямую взаимосвязь, но не отличались по уровню в группах с различной МПК. Характер взаимосвязей маркеров костеобразования и резорбции отражает общие процессы ремоделирования, присущие молодому организму. Таким образом, маркеры костного метаболизма не имеют диагностического значения в первичной диагностике дефицита костной массы у молодых мужчин после тиреоидэктомии.

На основании анализа клинико-анамнестических данных установлено, что статистически значимым фактором риска снижения МПК у мужчин молодого возраста является возраст на момент оперативного лечения менее 14 лет. При этом маркеры костного метаболизма в прогнозировании

риска развития дефицита костной массы у молодых мужчин после тиреоидэктомии малоинформативны.

Литература

1. Greenspan S.L. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity / S.L. Greenspan, F.S. Greenspan // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 130, № 9. – P. 750–758.
2. Bone and calcium metabolism in subclinical autoimmune hyperthyroidism and hypothyroidism / G. Kisakol [et al.] // *Endocr. J.* – 2003. – Vol. 50, № 6. – P. 657–661.
3. Bone mineral density after surgical treatment for Graves' disease / N. Arata [et al.] // *Thyroid.* – 1997. – Vol. 7, № 4. – P. 547–554.
4. Karner I. Bone mineral density changes and bone turnover in thyroid carcinoma patients treated with supraphysiologic doses of thyroxine / I. Karner // *Eur. J. Med. Res.* – 2005. – Vol. 10, № 11. – P. 480–488.
5. Jydar E. Bone mineral density in male patients with L-thyroxine suppressive therapy and Graves disease / E. Jydar // *Calcif. Tissue Int.* – 2001. – Vol. 69, № 2. – P. 84–87.
6. Marcocci C. Skeletal integrity in men chronically treated with suppressive doses of L-thyroxine / C. Marcocci // *J. Bone Miner. Res.* – 1997. – Vol. 12, № 1. – P. 72–77.
7. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling / E. Abe [et al.] // *Cell.* – 2003. – Vol. 115, № 2. – P. 151–162.
8. A clinical and therapeutic approach to thyrotoxicosis with thyroid-stimulating hormone suppression only / G. Papi [et al.] // *Am. J. Med.* – 2005. – Vol. 118, № 4. – P. 349–361.
9. Bone acquisition in healthy children and adolescents: comparisons of dual-energy X-ray absorptiometry and computed tomography measures / T. Wren [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90, № 4. – P. 1925–1928.
10. Markers of bone turnover in hyperthyroidism and the effects of treatment / P. Garnero [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1994. – Vol. 78, № 4. – P. 955–959.
11. Markers of bone turnover in patients with differentiated thyroid cancer with and following withdrawal of thyroxine suppressive therapy / J. Toivonen [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 1998. – Vol. 138, № 6. – P. 667–673.
12. Markers of bone turnover: biochemical and clinical perspectives / F. Pagani [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2005. – Vol. 28, № 10. – P. 8–13.