

УДК 661.441-006-08+616.71-007.234

ВЛИЯНИЕ СУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ЛЕВОТИРОКСИНОМ НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ У МУЖЧИН С ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Г.Н. РОМАНОВ

ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной
медицины и экологии человека», г. Гомель

Изучение минерализации скелета у пациентов с патологией щитовидной железы представляет особый интерес ввиду наличия множества факторов, оказывающих влияние на минеральную плотность костной ткани (МПК). Целью проведенного исследования было выявление нарушений МПК у мужчин с различной длительностью супрессивной терапии левотироксином после перенесенного оперативного лечения по поводу папиллярного рака щитовидной железы. Полученные данные показали, что длительность супрессивной терапии является одним из основных предикторов снижения минеральной плотности костной массы. Наиболее ранние изменения наступают в губчатом веществе поясничного отдела позвоночника при длительности супрессивной терапии левотироксином более 5 лет, что свидетельствует о целесообразности проведения денситометрического исследования у данной группы пациентов.

Ключевые слова: минеральная плотность костной ткани, супрессивная терапия, левотироксин, рак щитовидной железы.

The study of skeleton mineralization in patients with thyroid pathology is of particular interest due to various factors which affect bone mineral density (BMD). The objective of the investigation was to reveal disturbances of BMD in males at suppressive therapy of different duration with levothyroxin following surgery for thyroid papillary carcinoma. The obtained data have shown that the duration of suppressive therapy is one of the main predictors of the decrease in bone mass mineral density. The primary changes develop in the spongy substance of the lumbar spine at the long-term suppressive therapy with levothyroxin (more than 5 years) which proves the necessity of densitometry in this group of patients.

Key words: bone mineral density, suppressive therapy, levothyroxin, thyroid carcinoma

Достижение адекватного пика костной массы является одной из основных детерминант предотвращения остеопоротических переломов в будущем. До 90% от общей костной массы взрослого человека формируется в молодом возрасте в течение первых 2-х декад жизни. Адекватная физическая активность, питание, нормальная масса тела и правильный гормональный баланс являются основополагающими доминантами формирования здорового скелета. Растущее количество хронических заболеваний у детей и подростков, сопровождающихся сниженной минеральной плотностью костной ткани (МПК), ведет к хрупкости кости и повышенному риску нарушения целостности скелета в трудоспособном возрасте. Предрасполагают к развитию переломов на фоне низкой МПК не только наличие заболеваний (гипогонадизм, гипертиреоз, гиперкортицизм и другие), но и ряд медикаментов (глюкокортикоиды, тироидные гормоны, антиконвульсанты и т.д.), которые применяются в качестве длительной консервативной терапии и могут приводить к потере костной массы [1]. Формирование остеопороза также зависит от генетических факторов, возраста начала заболевания, тяжести течения, активности и длительности про-

цесса. В Республике Беларусь, и, в частности, в Гомельской области, после аварии на Чернобыльской АЭС значительно увеличилась заболеваемость злокачественной патологией щитовидной железы у детей, подростков и молодых взрослых [2]. Изучение нарушений минерализации скелета у пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу заболеваний щитовидной железы, представляет особый интерес. По литературным данным, на МПК оказывают влияние множество факторов, тесно переплетенных между собой и оказывающих многоплановое воздействие на минеральный компонент костной ткани: длительный прием супрафизиологических (супрессивных) доз левотироксина, низкое содержание тиротропного гормона (ТТГ) и кальцитонина, нарушение секреции паратгормона [3, 4]. После проведения оперативного лечения на щитовидной железе пациенты, независимо от их возраста, вынуждены пожизненно принимать синтетический гормон щитовидной железы. Во многих исследованиях было показано, что тироидные гормоны в большей степени влияют на кортикальный, нежели на губчатый компонент кости [3, 4]. Как эндогенный, так и экзогенный гипертиреоз ведет к повышению скорости метаболизма костной

ткани за счет увеличения количества и активности остеокластов, нарушения соотношения резорбционных и костеобразующих элементов. Усиление костеобразования не всегда компенсирует значительное повышение костной резорбции и увеличение скорости ремоделирования, и как следствие этого, уменьшается общая масса кости. Патогенез остеопороза при гипертиреозе достаточно сложен и включает короткий цикл ремоделирования и ускоренный процесс обмена в костной ткани. Тиреоидные гормоны непосредственно влияют на процессы костеобразования, индуцируя экспрессию цитокинов, простагландинов, а также активируют систему RANKL. В механизме дифференциации остеокластов RANKL является ключевой молекулой, что влечет за собой дифференцировку остеокластов, стимулирование их активности, тем самым обеспечивая выживание остеокластов, и препятствует их апоптозу. Опосредованное влияние тиреоидных гормонов на качество костной ткани осуществляется путем ингибции пролиферации хондроцитов, обеспечивая минерализацию и синтез костного матрикса [4].

В настоящее время лечение дифференцированного рака щитовидной железы (папиллярного и фолликулярного) заключается в тотальной тироектомии в сочетании с радиоiodтерапией с последующим длительным приемом супрессивной дозы левотироксина. Это необходимо для подавления уровня ТТГ с целью нивелирования его стимулирующего действия на пролиферацию опухолевых клеток. По данным большинства исследований, 10-летний период выживания пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы составляет 80-90% и, следовательно, большое количество пациентов вынуждены принимать длительную супрессивную терапию левотироксином [5], поскольку при проведении тотальной тироектомии удаляется вся ткань щитовидной железы, а значит и С-клетки, где продуцируется кальцитонин. Механизмы действия кальцитонина опосредованы через кальцитониновые рецепторы, которые находятся на остеокластах, клетках коркового восходящего колена петли Генле и эпителии кишечника. Основное действие кальцитонина на костную ткань сводится к подавлению резорбции костного вещества остеокластами и снижению скорости реабсорбции кальция и фосфора в почках, что может влиять на процессы костеобразования [6, 7].

Целью проведения супрессивной терапии является достижение глубокой супрессии уровня тиротропного гормона (менее 0,1 мЕд/мл). Тиротропный гормон - это гликопротеидный гормон, синтезируемый передней долей гипофиза. ТТГ содержит общую α -субъединицу, нековалентно связанную с уникальной β -субъединицей, которая специфически конкурентна рецептору гликопротеинового гормона [8]. Относительно недавно выяснено влия-

ние ТТГ на ремоделирование кости [9, 10]. Первые работы о влиянии ТТГ на костеобразование были проведены на линии мышей, лишенных рецептора ТТГ (рТТГ). В этом исследовании показано, что у мышей с частичным дефицитом рецептора ТТГ развивался тяжелый остеопороз и дополнительное введение тиреоидных гормонов никаким образом не влияло на увеличение МПК [9]. Это первое доказательство прямого действия ТТГ на скелет, что требует дальнейшего изучения, прежде чем будет интерпретировано на особенности физиологии человека. В биохимическом аспекте ТТГ индуцирует *in vivo* и *in vitro* синтез щелочной фосфатазы и остеокальцина остеобластами, а также ингибирует дифференцировку остеокластов [10, 11].

При проведении обширных и зачастую высокотравматичных хирургических операций на щитовидной железе существует риск возникновения первичного послеоперационного гипопаратиреоза. Паратгормон (ПТГ) является довольно мощным фактором поддержания вне- и внутриклеточного гомеостаза кальция в организме с использованием костного депо. Влияние ПТГ на костную резорбцию является доминирующим. Рецепторы к ПТГ находятся на преостеобластах, остеобластах, остеоцитах. Концентрация ПТГ влияет на популяцию клеток остеобластического происхождения, стимулируя клеточную пролиферацию, уменьшая апоптоз преостеобластов и остеобластов, увеличивая число остеоцитов и, возможно, превращая неактивные клетки-предшественники в остеобласты. Известно, что ПТГ может увеличивать как процессы костеобразования, так и резорбции, поэтому его результирующий эффект на костную ткань зависит от типа костной ткани и от характера секреции ПТГ (постоянная или пульсирующая секреция) [12].

Таким образом, после завершения радикального оперативного лечения по поводу рака щитовидной железы и назначения супрессивной терапии левотироксином пациент находится под влиянием нескольких факторов, которые могут влиять на МПК, но суммирующее влияние которых до настоящего времени четко не определено.

Целью данного исследования явилось оценить риск нарушений МПК у мужчин, перенесших оперативное лечение по поводу папиллярного рака щитовидной железы на фоне супрессивной терапии левотироксином.

Материал и методы

Проведен анализ минеральной плотности костной ткани у мужчин, перенесших оперативное лечение по поводу папиллярного рака щитовидной железы и получающих супрессивную дозу левотироксина. Обследование проводилось в условиях эндокринологического отделения ГУ «РНПЦ РМи-ЭЧ».

Критерием исключения из исследования являлось:

1) прием иных препаратов, оказывающих влияние на костный метаболизм (глюкокортикоиды, бисфосфонаты);

2) наличие сопутствующей патологии, влияющей на МПК.

Группу исследования составили 85 пациентов в возрасте от 20 до 40 лет в фазе пика МПК и с длительностью заболевания более 6 месяцев. Исследование МПК проводилось в передне-задней проекции поясничного отдела позвоночника L₁-L₄, в бедренных костях и предплечье не доминантной руки методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии DEXA (GE Lunar Prodigy Advance, США). Результаты исследования выражены в абсолютных единицах (г/см²), а также оценены по Z-критерию (количество стандартных отклонений от среднего МПК) референсной базы данных европейской популяции соответствующего пола и возраста. Нормативные данные использованы из базы данных программного обеспечения денситометра. Кроме этого, оценивались геометрические параметры поясничных позвонков и бедренных костей в абсолютных значениях. В анкету исследования были включены вопросы о курении, приеме алкоголя, употреблении кофе, регулярной физической нагрузке, употреблении молочных продуктов и препаратов кальция. Физикальное обследование включало измерение длины и массы тела, вычисление индекса массы тела (кг/м²). Кроме этого, учитывался объем операции, длительность супрессивной терапии и суточная доза левотироксина.

Статистический анализ был проведен с использованием прикладной компьютерной программы STATISTICA 6,0. Основные описательные характеристики представлены в формате среднее значение ± ошибка среднего. Статистическая значимость различий средних величин оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента при наличии нормального распределения или критерия U теста Манна-Уитни при непараметрическом распределении данных. Измерение корреляционной зависимости проводилось с использованием ранговой корреляции Пирсона и Спирмена. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты

Все пациенты, включенные в исследование, получали супрессивную терапию левотироксином длительностью от полугода до 18 лет, назначенную в возрасте от 7 до 38 лет (таблица 1).

Все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от длительности супрессивной терапии. В первую группу были включены пациенты с длительностью супрессивной терапии менее 5 лет, во вторую группу вошли пациенты с длительностью терапии левотироксином от 5 до 10 лет, тре-

Таблица 1 – Основные характеристики группы исследования (n=85)

Показатель	M ± m	ДИ, 95%
Возраст, лет	26,3 ± 0,5	25,3 – 27,3
Возраст на момент оперативного лечения, лет	18,8 ± 0,7	17,3 – 20,3
Длительность супрессивной терапии, мес	91,9 ± 5,2	81,6 – 102,3
Суточная доза левотироксина, мкг/сут	187,8 ± 5,1	177,6 – 197,9
Доза левотироксина, мкг/кг/сут	2,46 ± 0,06	2,34 – 2,59
Длина тела, см	177,6 ± 0,7	176,2 – 179,1
Вес, кг	77,5 ± 1,4	74,9 – 80,3
Индекс массы тела, кг/м ²	24,5 ± 0,4	23,8 – 25,3

тью группу составили пациенты с длительностью супрессивной терапии более 10 лет. В исследуемых группах не было различий по возрасту, дозе левотироксина и ИМТ (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристики групп исследования в зависимости от длительности супрессивной терапии

Показатель	Группа 1 n=20	Группа 2 n=41	Группа 3 n=24	Достоверность различий в группах, p
Возраст, лет	27,1 ± 1,2	26,5 ± 0,7	24,9 ± 0,6	$p > 0,05$
Длительность супрессивной терапии, лет	2,9 ± 0,4	7,1 ± 0,2	12,5 ± 0,4	$p < 0,001$
Среднесуточная доза левотироксина, мкг/сут	197,5 ± 7,9	198,8 ± 5,2	184,4 ± 8,7	$p > 0,05$
Индивидуальная доза левотироксина, мкг/кг	2,5 ± 0,1	2,6 ± 0,1	2,5 ± 0,1	$p > 0,05$
Индекс массы тела, кг/м ²	25,4 ± 0,7	24,5 ± 0,5	24,0 ± 0,9	$p > 0,05$

При анализе результатов сравнения в группах показано, что при разной длительности супрессивной терапии отсутствуют различия по возрасту, среднесуточной и индивидуальной дозе левотироксина, а также по ИМТ. Для оценки влияния продолжительности супрессивной терапии на МПК проведено исследование показателей минеральной плотности костной ткани в нескольких зонах скелета с преимущественным распределением кортикального или губчатого компонента. Полученные данные свидетельствуют о статистически достоверных различиях ($p < 0,05$) в группах по МПК поясничного отдела позвоночника, где преимущественно сосредоточен губчатый компонент костной ткани (рисунок 1).

При сравнении полученных данных МПК в группах исследования с эталонными значениями базы данных денситометра рассчитано количество стандартных отклонений от МПК здоровых субъектов соответствующего пола и возраста (Z-критерий). Выявлено достоверное различие ($p < 0,05$) МПК бедра и поясничного отдела позвоночника между группами с длительностью супрессивной терапии до 5 лет и более 10 лет (рисунок 2).

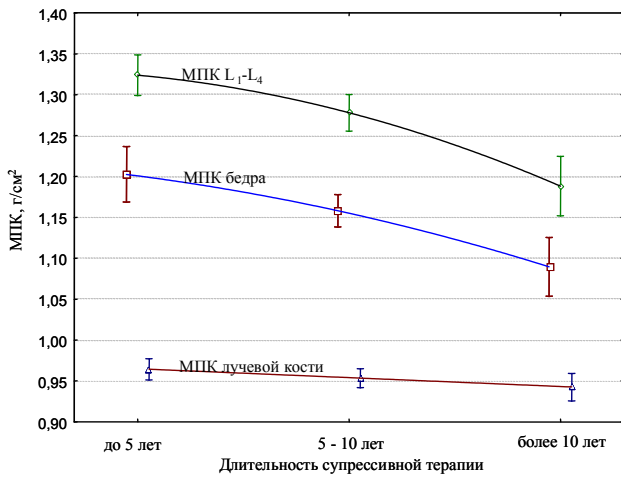


Рисунок 1 - Различия минеральной плотности костной ткани в зависимости от длительности супрессивной терапии

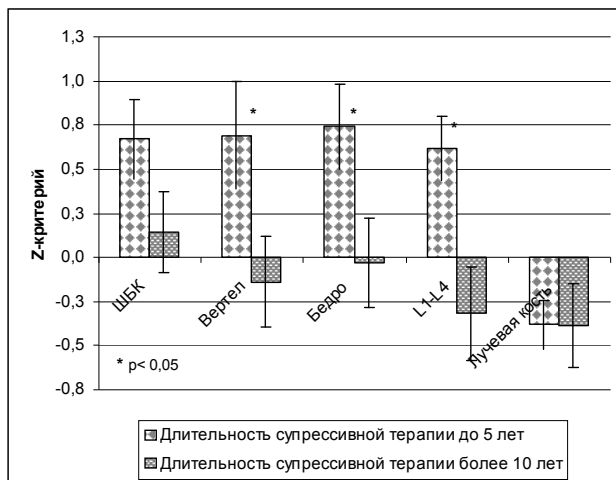


Рисунок 2 – Различия минерализации скелета при разной длительности супрессивной терапии

Выводы

1. Длительность супрессивной терапии является одним из основных предикторов снижения минеральной плотности костной массы у мужчин трудоспособного возраста, перенесших тиреоидэктомию по поводу папиллярного заболевания щитовидной железы.
2. Наиболее ранним показателем нарушения минерализации скелета при проведении супрессивной терапии левотироксином у мужчин является снижение МПК в поясничном отделе позвоночника.
3. Исследование МПК поясничного отдела позвоночника целесообразно проводить у пациентов с длительностью супрессивной терапии левотироксином более 5 лет.

Литература

1. Ward, L.M. The spectrum of osteoporosis / L.M. Ward // Pediatric bone: biology and diseases. - 2003. - P. 401-442.
2. Демидчик, Е.П. Рак щитовидной железы: 15 лет после Чернобыля: сборник /Е.П. Демидчик, Ю.Е. Демидчик, З.Э. Гедрович и др.// Беларусь и Чернобыль. 15 трудных лет: -Материалы Междунар. науч.-практ. конф., -Минск. -2001. -1. С.20-21.
3. Greenspan, S.L. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity / S.L. Greenspan // Ann Intern Med. – 1999. – Vol. 130. – P. 750-758.
4. Heemstra, K.A. The effects of thyrotropin-suppressive therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma / K.A. Heemstra // Thyroid. – 2006. – Vol. 16 (6). – P. 583-591.
5. Gilliland, F.D. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991 / F.D. Gilliland // Cancer. – 1997. – Vol.79. – P. 564–573.
6. Copp, D.H. Evidence for calcitonin—a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium / D.H. Coop // Endocrinology. – 1962. – Vol. 70. – P. 638-649.
7. Becker, KL, Müller B, Nylén ES, Cohen R, White JC, Snider RH, Jr. // Principles of Bone Biology (2nd ed.). – Academic. – 2002. – P. 629-639.
8. Szkudlinski, M.W. Human thyroid-stimulating hormone: structure-function analysis / M.W. Szkudlinski // Methods. – 2000. – Vol. 21. - P. 67-81.
9. Abe, E. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling / E. Abe // Cell. – 2003. – Vol. 115. – P. 151 – 162.
10. Sun, L. FSH directly regulates bone mass / L. Sun // Cell. – 2006. – Vol. 125. – P. 247-260.
11. Bassett, J.H. Thyroid hormone excess rather than thyrotropin deficiency induces osteoporosis in hyperthyroidism / Bassett J.H. // Mol Endocrinol. – 2007. – Vol. 21. – P. 1095-1107.
12. Potts, J.T. Parathyroid hormone: past and present / J.T. Potts // J Endocrinol. – 2005. – Vol. 187. – P. 311-325.

Summary

INFLUENCE OF SUPPRESSIVE THYROXIN THERAPY ON BONE MINERAL DENSITY IN MALES WITH DIFFERENTIATED THYROID CANCER

G. Romanov

The Republican Research Center For Radiation Medicine And Human Ecology

There are a lot of factors influencing the mineral bone density. This fact makes it very important to study the mineralization of the skeleton of the patients with the pathology of the thyroid gland. The aim of the research undertaken is the revelation of the bone density abnormalities in a certain group of men. This group of patients had suppressive therapy of different length with thyroxin after the surgical treatment of the thyroid gland papillary carcinoma. The findings show that the length of the suppressive therapy is one of the main predictors of the mineral thickness of the bone stock reduction. The earliest modifications occur in the sponge of the lumbar spines after the suppressive therapy with thyroxin for more than 5 years. This fact determines the importance of the bone densitometry research in these patients.

Поступила 22.11.07