

КОЛЕБАНИЯ УРОВНЯ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ В СТРУКТУРЕ ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ФУНКЦИЙ У ЖЕНЩИН С ОСТЕОПОРОЗОМ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ*

Э.К. АЙЛАМАЗЯН¹, Н.В. КОРНИЛОВ², А.С. АВРУНИН², И.Е. ЗАЗЕРСКАЯ¹, М.В. КОНОВАЛОВА¹
¹НИИ РАМН акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта, директор – з.д.н. РФ, академик РАМН, проф. Э.К. Айламазян,
²РосНИИ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, директор – з.д.н. РФ, чл.-корр. РАМН, проф. Н.В. Корнилов

На основании результатов исследования сыворотки крови 58 пациенток до и после ортопедических операций разработан алгоритм определения гуморальных факторов с учетом околонедельных колебаний их уровня. Используя этот алгоритм у 39 женщин с остеопорозом в постменопаузе, оценивали содержание в крови трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4), свободного тироксина (СТ4), тироксинсвязывающего глобулина ТСГ, тиреоглобулина (ТГ) и антител к тиреоглобулину (атТГ). У всех пациенток на момент обследования отсутствовали клинические проявления, выраженные клинические признаки соматической и эндокринной патологии. Выделены 15 вариантов отклонений исследуемых показателей. При этом сдвиги уровня Т3 за пределы нормы выявлялись только однократно, Т4 – 1 – 3 раза и лишь у одного пациента постоянно, СТ4 – 1 – 4 раза. Изменения концентрации ТСГ у одних больных были кратковременными, у других постоянными, а сдвиги ТГ и атТГ преимущественно носили постоянный характер. У всех обследованных женщин с остеопорозом в постменопаузе присутствовало отклонение хотя бы одного из шести исследуемых факторов.



Остеопороз у женщин в постменопаузе является манифестацией процесса старения организма, который характеризуется формированием сдвигов в структуре пространственно-временной организации функций¹ в целом, а не только в костной ткани. При этом разнообразие нарушений в структуре последней связано, в числе прочего, с фенотипическими особенностями костного метаболизма, вызванными различной чувствительностью к действию регуляторов [1,3,5,6]. Так, например, под влиянием тироксина в бедренной кости уменьшается минеральная плотность, увеличивается концентрация щелочной и тартратрезистентной кислой фосфатаз, в то время как в поясничных позвонках подобных изменений не наблюдается.

Исходя из вышеизложенного, следует ожидать у женщин в постменопаузе, наряду с потерей репродуктивной функции, развитием остеопороза, изменением в крови уровня половых гормонов, возникновения изменений тиреоидной функции. Эти сдвиги в связи с колебаниями величины гуморальных факторов могут проявляться краткосрочными отклонениями их концентрации за пределы границ нормы в виде амплитудных выбросов, не проявляющихся клинически.

Цель: определить характер флуктуаций и изменений тиреоидных гормонов пространственно-временной организации функции у женщин с остеопорозом в постменопаузе.

Для выполнения поставленной цели были решены две задачи:

- установить параметры колебаний содержания трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4) и тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) в крови и на этой основе разработать алгоритм, позволяющий повысить вероятность выявления краткосрочных отклонений их содержания за пределы нормы;

- используя разработанный алгоритм, исследовать уровни Т3, Т4, свободного тироксина (СТ4), ТСГ, тиреоглобулина (ТГ) и антител к ТГ (атТГ) у женщин с остеопорозом в постменопаузе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы две группы больных. В первой оценивали период колебаний в крови концентрации Т3, Т4, ТСГ. Для этого у 58 пациенток с остеопорозом длинных костей или эндопротезированием крупных суставов нижних конечностей определяли в сыворотке крови Т3, Т4 и ТСГ (154, 161 и 182 исследования соот-

*Данная статья публикуется в порядке дискуссии. Редакция не согласна со многими положениями авторов. Тем не менее в ней содержится нестандартный взгляд на проблему. Просим читателей принять участие в обсуждении работы.

Редакционная коллегия

¹ Сущность понятия пространственно-временной организации функций связана с тем, что все элементы организма (клетки, ткани, органы и т.д.) разделены пространственно, соответственно с чем дифференцированы и их функции. При этом их взаимодействие меняется во времени. Тем самым рассматриваемая концепция включает в себя законы, обеспечивающие не только целостность организма, но и изменение характера межфункциональных связей во времени.

Таблица 1

Частота отклонений гуморальных показателей тиреоидной функции у женщин с остеопорозом в постменопаузе

Наименование показателя	Кол-во больных	Наличие сдвига	Характер изменения показателя		
			увеличение	уменьшение	в обе стороны
Т3	33	6 (18,2%)	4 (12,1%)	2 (6,1%)	-
Т4	35	6 (17,1%)	5 (14,3%)	1 (2,9%)	-
СТ4	32	15 (46,9%)	1 (3,1%)	14 (43,8%)	-
ТСГ	32	29 (90,6%)	2 (6,3%)	25 (78,1%)	2 (6,3%)
ТГ	29	15 (51,7%)	15 (51,7%)	-	-
атТГ	23	11 (47,8%)	11 (47,8%)	-	-

ветственно). Забор крови осуществляли в 9 часов утра однократно до операции, а затем в динамике по скользящему графику таким образом, чтобы получить для каждого показателя динамический ряд ежедневных наблюдений в течение месяца после операционной травмы. В качестве математической модели процесса был выбран сглаживающий полиномиальный сплайн четвертого порядка (параметры модели – 0,7, уровень значимости $p < 0,05$).

Вторую группу составили 39 пациенток в постменопаузе длительностью 5 – 8 лет с остеопорозом, из них 18 находились в естественной постменопаузе (средний возраст – 58 лет, $\sigma = 3,0$), и 21 вступили в нее после хирургического вмешательства на репродуктивных органах (средний возраст – 38,2 года, $\sigma = 4,1$). Показаниями к оперативному лечению явились миома матки, аденомиоз, эндометриозные кисты и другие доброкачественные кисты яичников. У 19 больных произведены экстирпация матки и двухсторонняя овариоэктомия, у двух – экстирпация матки, односторонняя овариоэктомия и резекция второго яичника. Диагнозы верифицированы гистологически. У всех пациенток на момент обследования отсутствовали климактерические проявления, выраженные клинические признаки соматической и эндокринной патологии. Никакой гормонзаместительной терапии не проводилось. Жалоб,

характерных для остеопороза они не предъявляли, потеря костной массы была впервые диагностирована при диспансерном обследовании. Сдвиги в репродуктивной сфере были подтверждены уровнями эстрадиола, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, которые составили 0,07 нмоль/л ($s = 0,08$), 75,6 МЕ/л ($s = 35,6$), 24,3 МЕ/л ($s = 14,8$) соответственно.

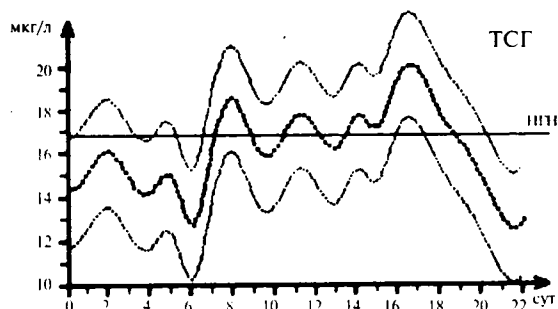
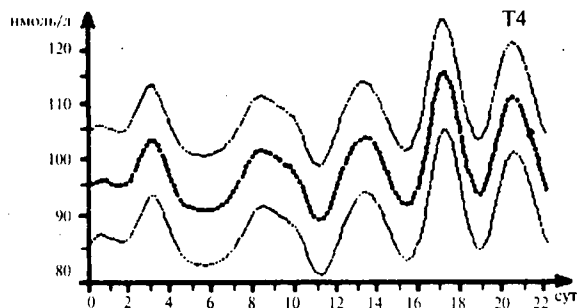
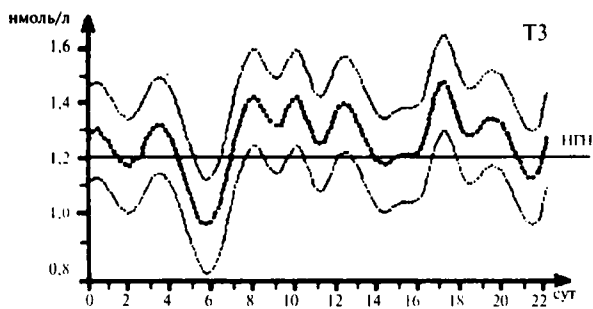
Во второй группе пациенток определяли Т3, Т4, СТ4, ТСГ, ТГ методом РИА и атТГ методом ИФА восьмикратно согласно следующему алгоритму: второй забор крови осуществляли на следующий день после первого, третий – на вторые сутки после второго, четвертый – на третьи после третьего и т.д. со сдвигом на один день. Кровь брали из вены в 9 часов утра. В той и другой группах использовали коммерческие наборы ТТ3 RIA (IMMUNOTECH), ТТ4 RIA (IMMUNOTECH), FREE Т4 (TMMUNOTECH), рио-ТГ²³ (СП БЕЛАРУСЬ), ИФА-Ат-ТГ (НВО ИММУНОТЕХ), РИА-ЭСТРАДИОЛ-СТ (СП БЕЛАРУСЬ), FSH IRMA (IMMUNOTECH), LH IRMA (IMMUNOTECH).

Оценку минеральной плотности костной ткани проводили методом двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии на денситометре QDR4500 ELITE «Hologic». Средние значения Т-критерия в зоне L₁-L₄ у пациенток с хирургической постменопаузой составили – 2,85 ($\sigma = 0,44$), а с естественной – 2,59 ($\sigma = 0,12$).

Таблица 2

Частота отклонения гуморальных показателей тиреоидной функции за пределы границ нормы при 8-кратном динамическом обследовании

Наличие сдвига	Количество пациентов					
	Т3	Т4	СТ4	ТСГ	ТГ	атТГ
Отсутствует	27 (81,8%)	29 (82,9%)	17 (53,1%)	3 (9,1%)	14 (48,3%)	12 (52,2%)
1-кратно	6 (18,2%)	2 (5,6%)	6 (18,8%)	3 (9,1%)	1 (3,4%)	3 (13,0%)
2-кратно	-	3 (8,6%)	3 (9,4%)	3 (9,1%)	2 (6,9%)	1 (4,3%)
3-кратно	-	1 (2,9%)	2 (6,3%)	2 (6,1%)	1 (3,4%)	-
4-кратно	-	-	2 (6,3%)	5 (15,2%)	1 (3,4%)	1 (4,3%)
5-кратно	-	-	-	1 (3,0%)	1 (3,4%)	-
6-кратно	-	-	-	-	-	1 (4,3%)
7-кратно	-	-	1 (3,1%)	10 (30,3%)	1 (3,4%)	1 (4,3%)
8-кратно	-	-	1 (3,1%)	6 (18,2%)	8 (27,6%)	4 (17,4%)
ВСЕГО	33 (100%)	35 (100%)	32 (100%)	33 (100%)	29 (100%)	23 (100%)



Результаты математического моделирования динамики уровней T3, T4, ТСГ в крови после ортопедических операций

По горизонтальной оси – время после операции (сут), по вертикальной оси – уровень гормонов в сыворотке крови

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам, полученным при обследовании первой группы больных, уровни T3, T4 и ТСГ колеблются с околонеделной периодичностью 5,2 сут ($\sigma = 1,6$), 4,7 сут ($\sigma = 1,2$) и 7,5 сут ($\sigma = 2,3$) соответственно. Обращает на себя внимание тот факт, что даже после тяжелой операционной травмы отклонения T3 и ТСГ за границы нормы исследуемых показателей носят не постоянный, а периодический характер, а T4 колеблется в пределах нормальных значений (см. рис.). Разработанный нами алгоритм динамического обследования существенно увеличивает вероятность ($p < 0,05$) выявления этих сдвигов в условиях непостоянной длины периода.

Проведенное в соответствии с ним исследование женщин с остеопорозом в постменопаузе позволило установить частоту обнаружения отклонений каждого из показателей тиреоидной функции (табл. 1). При этом сдвиги уровня T3 за пределы границ нормы выявлялись

только однократно. T4 – преимущественно 1 – 2 раза из восьми исследований. T4 – 1 – 3 раза и лишь у одной пациентки регулярно. СТ4 – 1 – 4 раза. Отклонения концентрации ТСГ у одних пациенток были кратковременными, у других – постоянными, а ТГ и аТГ, как правило, носили постоянный характер (табл. 2). Таким образом, у всех обследованных женщин с остеопорозом в постменопаузе найдено или постоянное или кратковременное отклонение хотя бы одного из шести исследуемых факторов.

Для оценки характера отклонений тиреоидной функции проанализированы результаты обследования 22 пациенток, которым было проведено одновременное определение всех показателей. Установлено 15 вариантов сдвигов, в том числе только одного, двух или четырех показателей по три варианта, а трех – шесть (табл. 3). Их характер не зависел от причины менопаузы (естественная или возникшая в результате хирургической операции). Фактически только два варианта (IX и XII) встречались несколько чаще. Таким образом, можно говорить, индивидуальных особенностей отклонений тиреоидной функции в структуре пространственно-временной организации функций у женщин с остеопорозом в постменопаузе.

Таблица 3

Варианты отклонений гуморальных показателей тиреоидной функции у пациенток с остеопорозом в постменопаузе (22 пациентки)

Номер варианта	Варианты тиреоидного сдвига	Кол-во больных	
		абс.	%
I II III	сдвиг одного показателя		
	TСГ снижен	2	9,1
	TГ увеличен T3 снижен	1 1	4,5 4,5
IV V VI	сдвиг двух показателей		
	TСГ снижен и СТ4 снижен	1	4,5
	TСГ снижен и T3 увеличен TГ увеличен и TСГ снижен	1 1	4,5 4,5
VII VIII IX	сдвиг трех показателей		
	TГ и T4 увеличены, а TСГ снижен	1	4,5
	TСГ снижен, T4 увеличен и выявлены аТГ TГ увеличен, TСГ и СТ4 снижены	1 3	4,5 3,6
X XI XII	сдвиг четырех показателей		
	TГ и T3 увеличены, TСГ то увеличен, то уменьшен	1	4,5
	TСГ снижен, T3 увеличен и выявлены аТГ TСГ и СТ4 снижены и выявлены аТГ	1 4	4,5 8,2
XIII XIV XV	сдвиг пяти показателей		
	TГ увеличен, TСГ и СТ4 снижены и выявлены аТГ TСГ и T4 увеличены, СТ4 снижен и выявлены аТГ	2 1	9,1 4,5
	TСГ, T4 и СТ4 снижены и выявлены аТГ	1	4,5

Согласно предложенной ранее концепции [3], остеопороз – синдром, развивающийся в процессе адаптационной перестройки метаболизма клеток костной ткани в ответ на происходящие в организме метаболические сдвиги различной этиологии. В результате этого, наряду с накоплением новых качественных и количественных характеристик в ультраструктуре костного матрикса, имеют место постепенная потеря костной массы и снижение прочностных свойств кости. Такое накопление обеспечивается ауторегуляторным механизмом воссоздания костного матрикса, который, с одной стороны, при изменении действия внекостных факторов минимизирует возникновение новых сдвигов, а с другой приводит к воспроизведению ранее появившихся отклонений. Одним из важнейших условий постоянного прогрессирования остеопоротического синдрома является высокая активность обмена костной ткани, что позволяет «регистрировать» даже краткосрочные регуляторно-метаболические отклонения в виде структурных сдвигов в тех зонах, где в этот момент осуществляется остеоцитарное² и остеокластно-остеобластное³ ремоделирование. Причина подобного выхода уровня различных регуляторов и метаболитов за пределы границ нормы связана с колебательным характером изменений их содержания. По нашему мнению, именно это объясняет, почему в подавляющем большинстве случаев формирование остеопороза, как подчеркивают Ю. Франке и Г. Рунге [7], связано с действием нескольких факторов, которые в каждом конкретном случае едва ли возможно определить.

На основании полученных данных обсудим проблему причинности в патогенезе формирования остеопоротических сдвигов в постменопаузальном периоде. Казалось бы, результаты настоящего исследования свидетельствуют в пользу остеопенического действия тиреоидных факторов на фоне гипострогенного состояния. Однако подобный вывод не правомерен. Их следует расценивать как дополнительное свидетельство глубокого изменения структуры пространственно-временной организации функций во всем организме, а остеопения, выключение репродуктивной функции, сдвиги в содержании половых гормонов, ТЗ, Т4, СТ4, ТСГ, ТГ, аТГ есть только манифестация этого. Мы считаем, что остеопороз нужно рассматривать как пространственную «фотографию» длительно существующих многогранных регуляторно-метаболических сдвигов, часть из которых носит краткосрочный, а часть – постоянный характер. В этой связи понятна относительно низкая эффективность его медикаментозного лечения, в том числе и при использовании гормонзаместительной терапии.

Вряд ли кто-то подвергнет сомнению необходимость в каждом конкретном случае патогенетически обоснованных индивидуальных мер. Однако отсутствие возможности детального обследования пациентов и полиэтиологичность формирования остеопоротических сдвигов не позволяют решить эту проблему. Именно поэтому мы считаем перспективным применение методов адаптационной медицины [2,4] у данного контингента больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аврунин А. С. Механизмы развития адаптационного ответа организма на нарушение целостности костей и пути превентивной профилактики послеоперационных осложнений: Автореф. дис... д-ра мед. наук. Самара, 1998. 32 с.
2. Аврунин А. С., Абелева Г. М. О возможностях неспецифической подготовки больных к плановым оперативным вмешательствам (некоторые соображения, основывающиеся на анализе литературы) // Травматол. и ортопед. России. 1994. № 1. С. 134-146.
3. Аврунин А. С., Корнилов Н. В., Суханов А. В., Емельянов В. Г. Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани (костные органы, структура костной ткани и ее ремоделирование, концепция патогенеза остеопороза, ее диагностики и лечения). - СПб.: Ольга, 1998. 67 с.
4. Корнилов Н. В., Карпцов В. И., Новоселов К. А., Аврунин А. С. Адаптация организма к травме // Юбилейная научная сессия Саратовского НИИ травматологии и ортопедии: Сборник научных трудов. Саратов, 1995. С. 99-106.
5. Паршин В. А. Изолированная и множественная травма. Хронобиологические характеристики асимметрии адаптивной реакции: Автореф. дис... канд. мед. наук. - СПб., 1998. - 24 с.
6. Суханов А. В. Хронобиологические характеристики метаболизма костной ткани интактных и поврежденных костей (экспериментальное исследование): Автореф. дис... канд. мед. наук. - СПб., 1998. - 22 с.
7. Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз. - М.: Медицина, 1995. - 300 с.
8. Ongphiphadhanakul B., Ongphiphadhanakul, L., Jenis, L., Braverman et al. Etidronate inhibits the thyroid hormone-induced bone loss in rats assessed by bone mineral density and messenger ribonucleic acid markers of osteoblast and osteoclast function // Endocrinology. 1993. V. 133. № 6. P. 2502-2507.
9. Suwanwalaikorn S., M. Van Auken, M. Kang et al. Site selectivity of osteoblast gene expression response to thyroid hormone localized by in situ hybridization // Am. J. Physiol. 1997. V. 272, № 2 (Pt 1). P. E212-E216.

² Остеоцитарное ремоделирование ограничено прелакунарной областью и вызвано действием на остеоциты различных факторов, в том числе нейрогуморальных влияний, механической нагрузки и т. п. В результате перестройки окологлаунарного матрикса меняются распределение и состав образующих его компонентов. Форма и структура костного органа при этом сохраняются [3].

³ Остеокластно-остеобластное ремоделирование ведет к изменению не только структуры костного органа, но также его размеров и формы. Состоит из 4 этапов: формирование участков активного ремоделирования (гибель остеоцитов), резорбция костного матрикса остеокластами, формирование органического матрикса и формирование минерального матрикса. Последние два этапа обеспечиваются остеобластами [3].