

УДК 616.71-053.2-073.75:616.441-008.61+577.161.2

Ш.Т. Муратова

Диагностированные нарушения минеральной плотности костной ткани и уровней кальцитропных гормонов у детей с ювенильным гипертиреозом

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.3(115): 23-30. doi 10.15574/SP.2021.115.23

For citation: Muratova ST. (2021). Diagnosed changes of bone mineral density and level of calciotropic hormones in children with juvenile hyperthyroidism. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(115): 23-30. doi 10.15574/SP.2021.115.23

В детском возрасте происходит развитие и становление костной системы. Решающую роль в созревании и поддержании структуры и массы костей играют тиреоидные гормоны. Ювенильный гипертиреоз влияет на метаболизм костей.

Цель — выявить патологию минеральной плотности кости и определить уровень кальцитропных гормонов у детей с ювенильным гипертиреозом для дальнейшего улучшения диагностики осложнений ювенильного гипертиреоза.

Материалы и методы. Исследован 21 здоровый ребенок и 71 — с ювенильным гипертиреозом. Антропометрические показатели рассчитаны с помощью программного обеспечения ВОЗ «Anthro Plus» для персональных компьютеров. Тиреоидные гормоны и антитела, остеокальцин, паратиреоидный гормон, витамин D, кальций, фосфор, щелочная фосфатаза определены на иммунохимическом анализаторе закрытого типа «Cobas e 411 Hitachi» фирмы «HoffmanLeRoche» (Швейцария) и его реагентов. Минеральная плотность костной ткани оценена с помощью двухэнергетической абсорбциометрии на рентгеновском денситометре «Stratos» от компании «Diagnostic Medical Systems», Франция.

Результаты. В сыворотке крови детей с ювенильным гипертиреозом по сравнению со здоровыми детьми контрольной группы выявлены достоверно низкие значения витамина D и кальция, а средние значения остеокальцина и щелочной фосфатазы оказались значимо выше. Не было достоверного отличия уровней паратиреоидного гормона и фосфора в сыворотке крови детей в сравниваемых группах. У 45,1% пациентов диагностировано снижение костной массы по сравнению с возрастной нормой. Выявлена достоверная корреляция: прямая — витамина D и кальция с плотностью кости; обратная — остеокальцина, щелочной фосфатазы и минеральной плотности кости. Остеокальцин имел более сильную обратную корреляционную связь со всеми показателями двухэнергетической абсорбциометрии и оказался лучшим биомаркером, чем щелочная фосфатаза.

Выводы. У детей с ювенильным гипертиреозом снижается минеральная плотность костной ткани. Изменения уровня кальцитропных гормонов свидетельствуют о нарушении костного метаболизма. Остеокальцин в сыворотке крови детей с ювенильным гипертиреозом может использоваться в качестве биомаркера костного метаболизма.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом участвующего учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ювенильный гипертиреоз, дети, подростки, минеральная плотность костной ткани, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, остеокальцин, витамин D.

Diagnosed changes of bone mineral density and level of calciotropic hormones in children with juvenile hyperthyroidism

S.T. Muratova

Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Endocrinology named after academician Ya.Kh.Turakulov, Tashkent, Uzbekistan

The development of the skeletal system occur during childhood. Thyroid hormones play an important role in the skeleton's maturation and maintenance of the structure and mass of bones. Juvenile hyperthyroidism affects bone metabolism.

This study **aimed** to identify abnormalities in bone mineral density and the level of calciotropic hormones in juvenile hyperthyroidism to further improve the diagnosis of complications of juvenile hyperthyroidism.

Materials and methods. The study was conducted by 21 health controls and 71 children and adolescents with juvenile hyperthyroidism. Anthropometric indicators were calculated using the WHO Anthro Plus personal computer software. Thyroid status and thyroid antibodies, osteocalcin, parathyroid hormone, vitamin D, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase were determined using a closed-type immunochemistry analyzer Cobas e 411 Hitachi company Hoffman Le Roche (Switzerland) and its reagents. Bone mineral density was evaluated by dual-energy absorptiometry on a Stratos X-ray densitometer from Diagnostic Medical Systems, France.

Results. In juvenile hypertrichosis, in comparison with the control, significantly low values of vitamin D and calcium in the blood serum were noted, the mean values of osteocalcin and alkaline phosphatase were substantially higher. There was no significant difference in the levels of parathyroid hormone and phosphorus in the blood serum in the compared groups. In 45.1% of patients, a decrease in bone mass was diagnosed compared to the age norm. A reliable direct correlation of vitamin D and calcium with bone density was revealed in all X-ray densitometry parameters and a reliable inverse correlation of osteocalcin, alkaline phosphatase and bone mineral density. Osteocalcin had a stronger inverse correlation with all dual-energy X-ray absorptiometry parameters and became a better biomarker than alkaline phosphatase.

Conclusions. There is a decrease in bone mineral density in children with juvenile hyperthyroidism. Changes in the level of calciotropic hormones indicate a deranged bone metabolism. Serum osteocalcin can be used as a biomarker of bone metabolism in children with juvenile hyperthyroidism. It is recommended to assess the bones' condition during the initial examination of children with juvenile hyperthyroidism.

The study was carried out following the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the parents of the children was obtained for the research.

The author declares no conflicts of interest.

Key words: juvenile hyperthyroidism, children, adolescents, bone mineral density; dual energy X-ray absorptiometry, osteocalcin, vitamin D.

Діагностовані порушення мінеральної щільності кісткової тканини і рівнів кальціотропних гормонів у дітей з ювенільним гіпертиреозом

Ш.Т. Муратова

Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр ендокринології імені академіка Й.Х. Туракулова, м. Ташкент, Республіка Узбекистан

У період дитинства відбувається розвиток і становлення кісткової системи. Вирішальну роль у дозріванні і підтримці структури й маси кісток відіграють тиреоїдні гормони. Ювенільний гіпертиреоз впливає на метаболізм кісток.

Мета — виявити порушення мінеральної щільності кісткової тканини і рівень кальціотропних гормонів у дітей з ювенільним гіпертиреозом.

Матеріали та методи. Досліджено 21 здорову дитину і 71 — з ювенільним гіпертиреозом. Антропометричні показники розраховано за допомогою програмного забезпечення ВООЗ «Anthro Plus» для персональних комп'ютерів. Тиреоїдні гормони і антитіла, остеокальцин, паратиреоїдний гормон, вітамін D, кальцій, фосфор, лужна фосфатаза визначені на аналізаторі імунохімії закритого типу «Cobas e 411 Hitachi» фірми «HoffmanLeRoche» (Швейцарія) і його реагентів. Мінеральну щільність кісткової тканини оцінено за допомогою двоенергетичної абсорбціометрії на рентгенівському денситометрі «Stratos» від компанії «Diagnostic Medical Systems», Франція.

Результати. У сироватці крові дітей з ювенільним гіпертиреозом порівняно зі здоровими дітьми контрольної групи виявлено достовірно низькі значення вітаміну D і кальцію, а середні значення остеокальцину і лужної фосфатази були значуще вищими. Не відмічено достовірної відмінності рівнів паратиреоїдного гормону і фосфору в сироватці крові дітей у порівнюваних групах. У 45,1% пацієнтів діагностовано зниження кісткової маси порівняно з віковою нормою. Виявлено достовірні кореляції: пряма — вітаміну D і кальцію зі щільністю кісток; зворотна — остеокальцину, лужної фосфатази і мінеральної щільності кісток. Остеокальцин мав сильніший зворотний кореляційний зв'язок з усіма показниками двоенергетичної абсорбціометрії і виявився кращим біомаркером за лужну фосфатазу.

Висновки. У дітей з ювенільним гіпертиреозом знижується мінеральна щільність кісткової тканини. Зміни рівня кальціотропних гормонів свідчать про порушення кісткового метаболізму. Остеокальцин у сироватці крові дітей з ювенільним гіпертиреозом можна застосувати як біомаркер кісткового метаболізму.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: ювенільний гіпертиреоз, діти, підлітки, мінеральна щільність кісткової тканини, двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія, остеокальцин, вітамін D.

Период детства имеет особое значение в развитии и становлении костной системы, так как к завершению пубертата уровень костной массы во многих участках скелета достигает 86%, а в определенных участках — до 100% костной массы взрослого человека [16]. Образование костной ткани и формирование костей начинается в эмбриональном периоде и продолжается в течение всей жизни. Период активного остеогистоорганогенеза длится до 20–25 лет [26]. Формирование пиковой костной массы — ключевой этап возрастного развития скелета и важный физиологический момент, определяющий прочность кости на протяжении всей жизни человека [15]. Множество факторов в детстве и подростковом возрасте оказывают влияние на достижение максимального пика костной массы. Прочность костей, качество и величина минеральной плотности кости (МПК) во многом определяется максимальной костной массой, которая достигается в детстве и юности. При этом именно гормоны щитовидной железы (ЩЖ) в первые две декады жизни человека играют решающую роль в нормальном росте скелета, созревании и поддержании структуры и массы костей, а также в метаболизме [9,11,18]. Следовательно, ювенильный гипертиреоз (ЮГ), возникающий в детстве, может повлиять на метаболизм костей в течение всей жизни.

Взаимосвязь между патологией ЩЖ и состоянием костной ткани впервые замечена еще в 1891 г., когда Recklinghausen описал множественные переломы у пациента с нелеченым тиреотоксикозом [20]. У взрослых тиреотоксикоз вызывает тяжелый остеопороз и повышает риск развития переломов, но при быстром достижении компенсации, значительного снижения МПК не наблюдается. Субклинический гипертиреоз также связан с низкой МПК и повышенным риском переломов [30]. Однако на сегодняшний день очень мало информации о влиянии ювенильного гипертиреоза на костный метаболизм, а механизмы патогенеза остеопороза при нарушении функции ЩЖ у детей до конца не определены. Различные аспекты действия тиреоидных гормонов на костную ткань продолжают изучать до сегодняшнего дня.

Основными гормонами ЩЖ человека являются тироксин (Т₄) и 3,5,3'-трийод-1-тиронин (Т₃), синтез и секреция которых регулируются тиреотропным гормоном (ТТГ) [8]. Существуют два типа рецепторов ТТГ: TR α и TR β . Геномный механизм действия тиреоидных гормонов опосредован внутриклеточным связыванием Т₃ с ядерным рецептором, где он активирует TR α и TR β [28]. В скелете TR α экспрессируется в более высокой концентрации, чем TR β , и он опосредует действие Т₃ на кости и хрящи [21]. Ядерный рецептор Т₃ обнаружен

в линиях остеобластных клеток, а также в остеокластах, где непосредственно стимулирует резорбцию кости *in vitro* [26]. Нарушение функции гена TR α приводит к задержке созревания кости, в то время как недостаток всех изоформ TR β не влияет на костные клетки [21]. Также во время развития и роста скелета T β регулирует скорость дифференцировки хондроцитов, подавляет пролиферацию и стимулирует пре-гипертрофическую и гипертрофическую дифференцировку хондроцитов [3].

Предполагается, что TТГ играет дополнительную роль в костном метаболизме, поскольку рецептор TТГ, хотя и преимущественно экспрессируется в фолликулярных клетках ЩЖ, был описан в других тканях, включая остеобласты и остеокласты [1]. TТГ ингибирует пролиферацию и синтез матрикса, подавляет дифференцировку и функцию остеокластов [4], а также предполагается, что TТГ является ключевым негативным регулятором метаболизма костной ткани, оказывая прямое влияние на резорбцию остеобластов кости из-за снижения местного производства фактора некроза опухоли альфа [12]. Однако это не объясняет причины развития остеопороза у пациентов с ЮГ. Исследования на людях ограничиваются влиянием различной концентрации TТГ на сывороточные маркеры метаболизма костей.

При тиреотоксикозе происходит разобщение процессов резорбции и синтеза костной ткани, образование участков остеопороза и остеосклероза; время всех фаз костного ремоделирования уменьшается, а частота появления участков ремоделирования увеличивается, т.е. активность остеобластов и остеокластов увеличивается, а цикл ремоделирования уменьшается на 50%. Эти изменения не пропорциональны, что приводит к потере 10% массы кости за один цикл ремоделирования [4,5].

Ювенильный гипертиреоз характеризуется ускоренным развитием скелета и быстрым линейным ростом. В тяжелых случаях у младенцев раннее закрытие швов черепа может привести к краниосиностозу [7], тогда как гипертиреоз у матери сам по себе также может быть фактором риска краниосиностоза [23]. Эти наблюдения дополнительно демонстрируют выраженную чувствительность развивающегося скелета к действию тиреоидных гормонов. Хотя у взрослых связь между гипертиреозом и нарушением метаболизма костей не вызывает сомнений, научных работ о влиянии

гормонов ЩЖ на развитие костей у детей с ЮГ немного [13,22].

В то же время малоизученными остаются вопросы распространенности сниженной МПК, противоречивы данные о содержании маркеров костного метаболизма у больных тиреотоксикозом в детском и подростковом периодах. При этом несвоевременное выявление, неполная диагностика, отложенная терапия остеопатии могут негативно влиять на формирование организма детей в целом.

Цель исследования — выявить патологию минеральной плотности кости и определить уровень кальцитропных гормонов у детей с ЮГ для дальнейшего улучшения диагностики осложнений ЮГ.

Материалы и методы исследования

В исследование включены дети с явным манифестным ЮГ. Средний возраст детей составил $13,8 \pm 3,6$ года, самому младшему ребенку было 5 лет 2 месяца, самому старшему — 18 лет 1 месяц ($n=71$). Среди них было две возрастные группы: 20 (28,2%) — в возрасте от 5 лет 1 месяца до 9 лет 11 месяцев; 51 (71,8%) — подросткового возраста (от 10 лет 4 месяцев до 18 лет 1 месяца); а также 16 (22,5%) мальчиков и 55 (77,5%) девочек. Контрольную группу составили здоровые по поводу остеопатии дети без эндокринной патологии ($n=23$), не находившиеся под воздействием факторов риска снижения МПК. Средний возраст детей контрольной группы составил $13,2 \pm 2,8$ года, из них было две возрастные группы: 8 (34,8%) — в возрасте от 5 лет 3 месяцев до 9 лет 11 месяцев; 15 (65,2%) — подросткового возраста (от 10 лет 1 месяца до 17 лет 11 месяцев); 14 (60,9%) девочек и 9 (39,1%) мальчиков. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей (или их опекунов).

Рост и вес стоя измерены с помощью стандартных медицинских ростомера и весов. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитан по формуле $\text{вес (кг)} / \text{рост (м)}$. Показатели веса, роста, перцентилей и стандартного отклонения (SDS) для роста, веса и BMI рассчитаны с помощью программного обеспечения ВОЗ «Anthro Plus» для персональных компьютеров, предложенные исследовательской группой ВОЗ в 2007 г. и используемые для оценки физического развития детей независимо от этнической принадлежности, социально-экономического статуса и вида питания [29]. Стадия полового

Таблиця 1

Средние антропометрические данные детей с ювенильным гипертиреозом и в группе контроля

Показатель	Ювенильный гипертиреоз, M±SD	Контроль, M±SD	p
Рост, см	152,0±20	143±18,9	<0,001
Перцентиль роста	51,8±32,6	41,2±31	<0,001
Вес, кг	39,8±13,5	43±15,4	<0,01
Перцентиль веса	23,4±25,7	56,7±29,5	<0,001
ИМТ, кг/м ²	16,5±3,2	18,2±3,1	<0,05
Перцентиль ИМТ	19,7±25,5	49,8±33,2	<0,001
ППТ, м ²	1,3±0,3	2,3±0,3	<0,001

созревания оценена по шкале Таннера [25]. Масса тела расценена как избыточная при ИМТ в пределах 85–95 перцентиля, свыше 95 – как ожирение, до 3 – дефицит массы тела.

Диагноз патологии ЩЖ и других систем установлен на основании данных анамнеза, клинических проявлений, биохимических и гормональных лабораторных исследований, ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ, тонкоигольной аспирационной биопсии ЩЖ по показаниям, сцинтиграфии с Тс99, проведенных в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова, Ташкент, Республика Узбекистан. В сыворотке крови пациентов, с помощью иммунохимического анализатора закрытого типа «Cobas e 411 Hitachi» фирмы «Hoffman Le Roche» (Швейцария) для биохимического и иммунохимического анализа с использованием его же коммерческих тест-наборов, определены уровни ТТГ, свободного тироксина (свТ₄), свободного трийодтиронина (свТ₃), антител к рецепторам ТТГ (АТ-рТТГ), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), а также биохимические маркеры метаболизма костной ткани – остеокальцин, паратиреоидный гормон (ПТГ), витамин D, кальций, фосфор, щелочная фосфатаза (ЩФ).

«Золотым стандартом» диагностики нарушения минерализации костной ткани считается остеоденситометрия, являющаяся наиболее предпочтительным методом оценки костной массы и МПК у детей. У исследуемых детей ВМД оценена методом двухэнергетической абсорбциометрии (ДЭХА) на рентгеновском денситометре «Stratos» компании «DMS» (Франция) с использованием нормативных кривых азиатской расы «M Pediatrics Rachis, left and right Femur and Total body from DMS normality curves 2003/2004». Результаты измерений выражены в абсолютных значениях МПК (г/см²) и в виде Z-score, согласно общепринятым критериям диагностики остеопороза ВОЗ. Измерения проведены в двух стандартных областях скелета: поясничном отделе позвоночника (L1-L5) и проксимальном отделе бедра. При интерпретации данных для диагностики сниженной МПК у детей оценен показатель Total body в величинах стандартных отклонений. В рекомендациях Международного общества по клинической денситометрии указано, что показатели МПК по результатам ДЭХА у детей оцениваются как низкие при Z-критерии ≤2 SD в соответствии с возрастом и полом ребенка [10,24].

Все данные проанализированы на компьютере с использованием статистического программного обеспечения «SPSS 23 for Windows» («IBM Corp. Armonk», NY, США). Данные измерений, соответствующие нормальному распределению, выражены как среднее ± стандартное отклонение (Mean±SDS). Для оценки степени взаимосвязи количественных признаков использован коэффициент ранговой корреляции Пирсона (r-Пирсона). Различия между группами приняты статистически значимыми при p<0,05.

Таблиця 2

Распределение антропометрических данных детей с ювенильным гипертиреозом по перцентилям

Перцентиль	Рост, см	Перцентиль роста	Вес, кг	Перцентиль веса	ИМТ, кг/м ²	Перцентиль ИМТ	ППТ, м ²
3	93,6	0,0	14,2	0,0	10,1	0,0	0,3
5	102,6	0,1	17,0	0,0	11,9	0,0	0,8
10	126,8	4,2	21,6	0,2	12,4	0,0	0,9
25	139,0	24,1	29,0	3,8	14,0	1,5	1,1
50	157,0	47,8	42,0	11,2	16,4	9,9	1,4
75	165,0	81,8	50,0	38,1	18,7	25,9	1,5
80	166,8	85,3	52,0	49,1	19,1	32,2	1,6
85	168,6	86,3	53,0	60,9	19,7	47,7	1,6
90	170,0	93,6	56,0	68,3	20,6	59,2	1,6
95	174,2	99,2	58,6	77,5	24,0	91,9	1,7
97	176,4	99,7	69,6	86,6	25,8	96,0	1,9

Таблиця 3

Тиреоидный статус обследованных детей с ювенильным гипертиреозом

Параметр (норма)	ТТГ (0,28–4,3 мМЕ/мл)	свТ3 (2,5–4,3 нг/дл)	свТ4 (1,1–1,8 нг/дл)	Ат-ТПО (<34 МЕ/мл)	Ат-рТТГ (<1,75 МЕ/л)
Mean	0,02	18,6	7,1	317,7	26,2
Median	0,006	19,5	6,7	271,2	25,4
SDS	0,04	12,9	1,8	218,4	15,4

Результаты исследования и их обсуждение

Средний рост детей с ЮГ составил $152,1 \pm 20$ см, вес — $39,8 \pm 13,5$ кг, ИМТ — $16,5 \pm 3,2$ кг/м², площадь поверхности тела (ППТ, м²) $1,31 \pm 0,3$ м². При этом у 42 (59,2%) детей в группе с ЮГ выявлен дефицит веса, у 3 (4,2%) — избыточный вес и ожирение. Эти дети имели в анамнезе гипоталамический синдром пубертатного периода. Средние антропометрические данные исследуемых детей представлены в таблице 1.

По данным таблиц 1 и 2, при ювенильном гипертиреозе отмечается тенденция к ускоренному линейному росту, низкому весу и ИМТ. Высокорослость отмечена у 9 (12,7%) детей, в то же время задержка физического развития диагностирована у 13 (18,3%), задержка пубертата — в 11 (15,5%) детей с ЮГ.

Тиреоидный статус детей с ЮГ представлен в таблице 3. У 50 (70,4%) пациентов тиреотоксикоз был средней степени тяжести, в 11 (15,5%) — тяжелой степени, у 10 (14,1%) — легкой степени. Среди детей с ЮГ диффузный зоб выявлен у 58 (81,7%) случаев, узловой / многоузловой зоб — у 12 (16,9%), при этом у 3 (4,2%) диагностирован рак ЩЖ (из них у 2 — папиллярный, у 1 — фолликулярный рак). У 10 (14,1%) детей подросткового возраста с болезнью Грейвса выявлен наивысший порог определения уровня антител к рецепторам ТТГ (40 МЕ/л), свидетельствующий о выраженной иммунной агрессии тиреотоксикоза.

Гипертиреоз — это эндокринное заболевание, связанное с мультисистемными эффектами, но о потере костной массы при впервые выявленном ювенильном гипертиреозе сообщается редко. Повышенный уровень гормонов ЩЗ напрямую ускоряет ремоделирование костей и снижает плотность костей, что увеличивает риск развития остеопороза и переломов. Данные изменения можно определить по повышенным уровням костных маркеров [25]. Среди исследуемых нами детей с ЮГ выявленные показатели костного метаболизма представлены в таблице 4. Значительная достоверная разница наблюдалась в показателях витамина D, остеокальцина, ЩФ и кальция сыворотки

крови пациентов с ЮГ по сравнению с показателями контрольной группы. Полученные нами результаты детей с ЮГ указывают на достоверно повышенный обмен костной ткани.

У детей с ЮГ по сравнению с контролем отмечались достоверно низкие значения в сыворотке крови витамина D и кальция, тогда как средние значения остеокальцина и ЩФ оказались значительно выше. В то же время не было достоверного отличия уровней ПТГ и фосфора в сыворотке крови в сравниваемых группах. Результаты работы Н. Liu и соавт. свидетельствуют о том, что в период декомпенсированного ЮГ до лечения средние уровни фосфора и ПТГ в сыворотке крови пациентов с ЮГ были снижены, уровни кальция в сыворотке до и после лечения находились в пределах нормы [14], что не совпадает полученными нами данными.

Денситометрия считается наиболее информативным и неинвазивным методом ранней диагностики костных поражений при тиреотоксикозе, являющимся особенно необходимым в регионах йодной недостаточности [19]. По результатам ДЭХА, на момент исследования у детей обеих групп достоверной разницы в показателях МПК шейки бедренной кости (ШБК) справа и слева и поясничных позвонков не выявлено, однако МПК общего тела и все показатели Z-критерия имели достоверную разницу (табл. 5). При этом в группе контроля у 1 (4,2%) ребенка (16 лет) диагностировано снижение костной массы по сравнению с возрастной нормой по Z-критерию. В то же время в группе с тиреотоксикозом в 10,7 раз чаще снижена костная масса по сравнению с возрастной

Таблиця 4

Костные биомаркеры у детей с ювенильным гипертиреозом и в контрольной группе

Показатель	Ювенильный гипертиреоз, Mean±SD	Контроль, Mean±SD	p-value
Витамин D, нг/мл	11,7±8,4	29,9±12,9	0,0058
Остеокальцин, нг/мл	86,3±14,8	27,9±4,5	<0,0001
ПТГ, пг/мл	56,4±28,5	64,9±24,2	0,52
ЩФ, ммоль/л	720,9±53,4	209,6±20,3	0,0001
Фосфор, мг/дл	1,5±0,4	1,8±0,4	0,34
Кальций, ммоль/л	1,91±0,4	2,1±0,8	<0,0001

Таблиця 5

Показатели ДЭХА у исследуемых детей

Группа	МПК ШБК, г/см ² (M±SDS)		Z-критерий ШБК		МПК позвоноч-ника L1-L4, г/см ² (M±SDS)	Z-крите-рий L1-L4	МПК общ, г/см ² (M±SDS)	Z-крите-рий общий
	справа	слева	справа	слева				
Контроль, n=23	0,804±0,16	0,801±0,18	0,3	0,4	0,776±0,19	0,5	0,718±0,14	-0,3
Ювенильный гипертиреоз, n=71	0,645±0,17	0,639±0,17	-2,1*	-1,9*	0,622±0,18	-2,1*	0,613±0,17*	-2,2*
p	0,10	0,33	0,003	0,005	0,08	0,002	0,04	0,005

Примечание: * – достоверная разница по сравнению с контрольной группой.

Таблиця 6

Перцентильные значения показателей рентгеноденситометрии у детей с ювенильным гипертиреозом

Перцентиль	МПК, все тело	Z-индекс, все тело	МПК, спина	Z-индекс, спина	МПК, ШБК справа	BMD ШБК слева	Z-индекс, ШБК справа	Z-индекс, ШБК слева
3	0,103	-3,748	0,093	-3,600	0,106	0,111	-3,500	-3,400
5	0,326	-3,500	0,328	-3,580	0,368	0,390	-3,480	-3,360
10	0,398	-3,320	0,390	-3,460	0,432	0,429	-3,200	-3,100
25	0,482	-2,900	0,472	-2,800	0,520	0,498	-2,700	-2,700
50	0,634	-2,500	0,620	-2,300	0,622	0,620	-2,400	-2,500
75	0,707	-1,550	0,701	-1,500	0,710	0,730	-1,500	-1,300
80	0,747	-1,500	0,706	-1,160	0,735	0,757	-1,380	-1,000
85	0,761	-1,330	0,799	-0,820	0,876	0,815	-1,120	-0,320
90	0,882	0,240	0,904	0,480	0,997	1,015	-0,320	0,552
95	1,037	0,810	1,134	1,760	1,106	1,047	2,600	3,240
97	28,218	27,002	28,730	28,520	28,721	28,704	28,840	28,936

Таблиця 7

Корреляционная связь показателей костного метаболизма и тиреоидного статуса у детей с ювенильным гипертиреозом

Показатель	Корреляция Пирсона	МПК, все тело	Z-индекс, все тело	МПК, спина	Z-индекс, спина	МПК, ШБК справа	МПК, ШБК слева	Z-индекс, ШБК справа	Z-индекс, ШБК слева
Витамин D		0,7**	0,7**	0,7**	0,7**	0,7**	0,7**	0,7**	0,7**
Остеокальцин		-0,5**	-0,6*	-0,5*	-0,5*	-0,5*	-0,5*	-0,6*	-0,5*
Кальций		0,999**	0,99**	0,999**	0,98**	0,999**	0,999**	0,98**	0,97**
ЩФ4		-0,3*	-0,3*	-0,3*	-0,3*	-0,3*	-0,3*	-0,3*	-0,3*

Примечания: * – p < 0,05; ** – p < 0,001.

нормой (32/45,1%), чем в контрольной группе, p < 0,001. Схожие результаты продемонстрировали H.S. Lee и соавт. (2020), где 26,8% детей с болезнью Грейвса имели низкую плотность костной ткани (Z-оценка ≤ 2,0) [13].

Анализ перцентильных значений показателей МПК и Z-индекс у детей с ЮГ показал выраженную тенденцию к развитию остеопении и остеопороза у данных пациентов (табл. 6). Однако, является ли остеопороз вторичным как осложнение тиреотоксикоза или он смешанной этиологии, также связанный с дефицитом витамина D, на данный момент определить не возможно.

Предположительно, тиреоидные гормоны увеличивают экспрессию ЩФ и остеокальцина и стимулируют пролиферацию остеобластов [6,27]. На основании этих данных нами проведен корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Пирсона показате-

лей костного метаболизма и тиреоидного статуса у детей с ЮГ, который выявил достоверную прямую корреляцию витамина D и кальция с плотностью кости по всем показателям ДЭХА. Выявлена достоверная обратная корреляционная связь остеокальцина, ЩФ и МПК, а также и Z-индекса (табл. 7).

По данным таблицы 7, наибольшая прямая связь МПК и Z-score выявлена витамином D. Но остеокальцин имеет более сильную обратную корреляционную связь со всеми показателями ДЭХА и является лучшим биомаркером, чем ЩФ, при оценке риска потери костной массы у пациентов с ЮГ. Следовательно, повышенные уровни остеокальцина в сыворотке при ЮГ у детей могут использоваться в качестве биомаркера костного метаболизма. S.H. Mhaibes и соавт. получили подобные значения при оценке корреляции остеокальцина и МПК у взрослых с гипертиреозом. В их иссле-

довании чувствительность, специфичность и профиль ЩЖ и костных биомаркеров у пациентов с гипертиреозом оценивались с помощью кривой рабочих характеристик ROC (ROC-кривая), где пациенты с гипертиреозом имели значительно повышенные ($p < 0,0001$) уровни остеокальцина и ЩФ по сравнению с контрольной группой, результаты кривой ROC подтвердили валидацию остеокальцина как лучшего маркера для раннего выявления снижения МПК у пациентов с впервые выявленным гипертиреозом. Кроме того, уровни кальция в сыворотке были значительно увеличены, в то время как существенных различий в уровнях фосфора в сыворотке не наблюдалось [17].

Таким образом, выявлено, что имеется повышенная обратная корреляционная связь повышенного уровня остеокальцина и ЩФ в сыворотке со сниженными МПК и Z-score у детей с ЮГ, поэтому оценка остеокальцина и ЩФ в сыворотке крови может помочь в ранней диагностике заболеваний костей у пациентов с ЮГ. Кроме того, предполагается, что остеокальцин является более надежным биомаркером, чем ЩФ, при оценке риска потери костной массы у пациентов с впервые диагностированным ЮГ. Дети с впервые диагностированным ЮГ имеют меньшую костную массу, чем их здоровые сверстники. Эти результаты предполагают, что измерение МПК при первоначальной оценке может быть необходимым в этой популяции. Однако, учитывая, что размер выборки исследуемой группы относительно невелик, и статус метаболизма костных минералов и костных маркеров после лечения не оценивался, требуется дальнейшее продолжения исследования.

Выводы

У детей с ЮГ наблюдаются достоверно низкие значения витамина D ($11,7 \pm 8,4$ нг/мл, $p = 0,0058$) и кальция ($1,91 \pm 0,4$ ммоль/л, $p < 0,0001$) в сыворотке крови по сравнению с контролем.

Уровень остеокальцина ($86,3 \pm 14,8$ нг/мл, $p < 0,0001$) и ЩФ ($720,9 \pm 53,4$ ммоль/л, $p = 0,0001$) достоверно выше в сыворотке крови детей с ЮГ по сравнению со здоровыми детьми.

Показатели МПК общего тела и все показатели Z-критерия (общий, шейки бедра справа и слева, позвоночника L1-L4) у детей с ЮГ значительно снижены по сравнению с группой контроля.

Анализ перцентильных значений показателей МПК и Z-критерия у детей с ЮГ показал выраженную тенденцию к снижению костной массы. Поэтому рекомендуется оценивать состояние костей при первичном осмотре детей с ЮГ.

Выявлена достоверная обратная корреляционная связь остеокальцина и ЩФ с МПК и Z-критерием.

При оценке риска потери костной массы у пациентов с ювенильным гипертиреозом остеокальцин имел более сильную обратную корреляционную связь со всеми показателями ДЭХА и оказался лучшим биомаркером, чем ЩФ. Поэтому рекомендуется использовать определение уровня остеокальцина в сыворотке детей с ЮГ в качестве биомаркера костного метаболизма.

Благодарность. Автор благодарит научного консультанта, д.мед.н., профессора Алимова Анвара Валиевича за поддержку в проведении исследования.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abe E, Marians RC, Yu W, Wu XB, Ando T, Li Y, Iqbal J, Eldeiry L, Rajendren G, Blair HC, Davies TF, Zaidi M. (2003). TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell*. 115 (2): 151–162. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00771–2.
2. Ale AO, Odusan OO, Afe TO, Adeyemo OL, Ogbera AO. (2019). Bone fractures among adult Nigerians with hyperthyroidism: Risk factors, pattern and frequency. *Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa*. 24 (1): 28–31. doi: 10.1080/16089677.2018.1541669.
3. Barnard JC, Williams AJ, Rabier B, Chassande O, Samarut J, Cheng SY, Bassett JH, Williams GR. (2005). Thyroid hormones regulate fibroblast growth factor receptor signaling during chondrogenesis. *Endocrinology*. 146: 5568–5580. doi: 10.1210/en.2005-0762.
4. Bassett JH, Williams GR. (2016). Role of Thyroid Hormones in Skeletal Development and Bone Maintenance. *Endocr Rev*. 37 (2): 135–187. doi: 10.1210/er.2015-1106.
5. Belaya ZhE, Rozhinskaya LyA, Melnichenko GA. (2006). Sovremennyye predstavleniya o deystvii tireoidnykh gormonov i tireotropnogo gormona na kostnyuyu tkan. *Problemy Endokrinologii*. 52 (2): 48–54. [Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Мельниченко ГА. (2006). Современные представления о действии тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона на костную ткань. *Проблемы Эндокринологии*. 52 (2): 48–54]. doi 10.14341/probl200652248-54.
6. Cardoso LF, Maciel LM, de Paula FJ. (2014). The multiple effects of thyroid disorders on bone and mineral metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 58 (5): 452–463. doi 10.1590/0004-2730000003311.
7. Chawla R, Alden TD, Bizhanova A, Kadakia R, Brickman W, Kopp PA. (2015). Squamosal suture craniosynostosis due to hyperthyroidism caused by an activating thyrotropin receptor mutation (T632I). *Thyroid*. 25: 1167–1172. doi: 10.1089 / th.2014.0503.
8. Chiamolera MI, Wondisford FE. (2009). Minireview: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback

- mechanism. *Endocrinology*. 150 (3): 1091–1096. doi: 10.1210/en.2008-1795.
9. Delitala AP, Scuteri A, Doria C. (2020). Thyroid Hormone Diseases and Osteoporosis. *Journal of Clinical Medicine*. 9 (4): 1034. doi 10.3390/jcm9041034.
 10. Gabel L, Macdonald HM, McKay HA. (2016). Reply to: Challenging the Acquisition and Analysis of Bone Microstructure During Growth. *J Bone Miner Res*. 31 (12): 2242–2243. doi: 10.1002/jbmr.3010.
 11. Golden NH, Abrams SA. (2014). Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics*. 134 (4): e1229-e1243. doi: 10.1542/peds.2014-2173.
 12. Hase H, Ando T, Eldeiry L, Brebene A, Peng Y, Liu L, Amano H, Davies TF, Sun L, Zaidi M, Abe E. (2006). TNF α mediates the skeletal effects of thyroid-stimulating hormone. *Proc Natl Acad Sci USA*. 103 (34): 12849–12854. doi: 10.1073/pnas.0600427103.
 13. Lee HS, Rho JG, Kum CD, Lim JS, Hwang JS. (2020). Low Bone Mineral Density at Initial Diagnosis in Children and Adolescents with Graves' Disease. *J Clin Densitom*. 21: S1094-6950 (20) 30087–1. doi: 10.1016/j.jocd.2020.05.006.
 14. Liu H, Ma Q, Han X, Huang W. (2020). Bone mineral density and its correlation with serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with hyperthyroidism. *Journal of International Medical Research*. 48 (2): 1–7. doi 10.1177/0300060520903666.
 15. Mansurova GSh, Maltsev SV. (2017). Osteoporoz u detey — rol kaltsiya i vitamina D v profilaktike i terapii. *Prakticheskaya meditsina*. 5 (106): 55–59. [Мансурова ГШ, Мальцев СВ. (2017). Остеопороз у детей — роль кальция и витамина D в профилактике и терапии. *Практическая медицина*. 5 (106): 55–59]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osteoporoz-u-detey-rol-kaltsiya-i-vitamina-d-v-profilaktike-i-terapii>.
 16. Marushko YuV, Polkovnichenko LN, Tarinskaya OL. (2014). Kaltsiy i ego rol v detskom organizme (obzor literatury). *Sovremennaya pediatriya*. 5 (61): 46–50. [Марушко ЮВ, Полковниченко ЛН, Таринская ОЛ. (2014). Кальций и его роль в детском организме (обзор литературы). *Современная педиатрия*. 5 (61): 46–50]. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sped_2014_5_12.
 17. Mhaibes SH, Ameen IA, Saleh ES, Taha KN, Kamil HS. (2019). Impact of Hyperthyroidism on Biochemical Markers of Bone Metabolism. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 13 (7): BC11–BC14. doi 10.7860/JCDR/2019/41445/13011.
 18. Muratova ShT, Alimov AV. (2021). Metabolicheskie narusheniya pri gipertireoze u detey i podrostkov v usloviyah yododefitsita Respubliki Uzbekistan. *Problemy biologii i meditsiny*. 1,1 (126): 202–205. [Муратова ШТ, Алимов АВ. (2021). Метаболические нарушения при гипертиреозе у детей и подростков в условиях йодodeficitsa Республики Узбекистан. *Проблемы биологии и медицины*. 1,1 (126): 202–205]. URL: <https://www.sammi.uz/upload/images/2021/01/pbim-126-no11-2021-konferencia1.pdf>.
 19. Muratova ShT. (2018). Osteoporoz kak oslozhenie tireotoksikoza. *Pediatricheskie aspekty. Nauchno-prakticheskiy zhurnal Pediatriya*. 2: 61–65. [Муратова ШТ. (2018). Остеопороз как осложнение тиреотоксикоза. *Педиатрические аспекты. Научно-практический журнал Педиатрия*. 2: 61–65].
 20. Murphy E, Williams GR. (2004). The thyroid and the skeleton. *J Clin Endocrinol*. 61: 285–298. doi 10.1111/j.1365-2265.2004.02053.x.
 21. Nicholls JJ, Brassill MJ, Williams GR, Bassett JH. (2012). The skeletal consequences of thyrotoxicosis. *J Endocrinol*. 213: 209–221. doi 10.1530/JOE-12-0059.
 22. Numbenjapon N, Costin G, Pitukcheewanont P. (2012). Normalization of cortical bone density in children and adolescents with hyperthyroidism treated with antithyroid medication. *Osteoporos Int*. 23: 2277–2282. doi: 10.1007/s00198-011-1867-8.
 23. Rasmussen SA, Yazdy MM, Carmichael SL, Jamieson DJ, Canfield MA, Honein MA. (2007). Maternal thyroid disease as a risk factor for cranio-synostosis. *Obstet Gynecol*. 110: 369–377. doi: 10.1097/01.AOG.0000270157.88896.76.
 24. Skripnikova IA, Scheplyagina LA, Novikov VE i dr. (2015). *Vozmozhnosti kostnoy rentgenovskoy densitometrii v klinicheskoy praktike. Metodicheskie rekomendatsii. Izdanie vtoroe, pererabotannoe. Moskva.* [Скрипникова ИА, Щеплягина ЛА, Новиков ВЕ и др. (2015). *Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике. Методические рекомендации. Издание второе, переработанное. Москва*]. URL: https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2015/04/metod.rekomendacii_densitometrii-1.pdf.
 25. Tanner JM. (1985). Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr*. 107 (3): 317–329. doi: 10.1016/s0022-3476 (85) 80501-1.
 26. Tseluyko SS, Krasavina NP, Semenov DA. (2019). *Regeneratsiya tkanej: uchebnoe posobie. Ispravlennoe i dopolnennoe. Blagoveschensk.* [Целуйко СС, Красавина НП, Семенов ДА. (2019). *Регенерация тканей: учебное пособие. Исправленное и дополненное. Благовещенск*]. URL: https://www.amurisma.ru/upload/iblock/f3f/Regeneraciya_tkanej.pdf.
 27. Tsevis K, Trakakis E, Pergialiotis V, Alhazidou E, Peppas M, Chrelias C. (2018). The influence of thyroid disorders on bone density and biochemical markers of bone metabolism. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 35: 1. doi 10.1515/hmbci-2018-0039.
 28. Tuchendler D, Bolanowski M. (2014). The influence of thyroid dysfunction on bone metabolism. *Thyroid Res*: 7, 12. doi: 10.1186/s13044-014-0012-0.
 29. WHO. (2021). World Health Organization. URL: https://www.who.int/growthref/tools/WHO_AnthroPlus_setup.exe?ua=1.
 30. Williams GR, Bassett JHD. (2018). Thyroid diseases and bone health. *J Endocrinol Invest*. 41 (1): 99–109. doi: 10.1007/s40618-017-0753-4.

Відомості про авторів:

Муратова Шахло Тахиржановна — к.мед.н., докторант РСНПМЦ ендокринології імені академіка Ё.Х. Туракулова. Адреса: м. Ташкент, Мірзо Улугбекський район, вул. Мірзо Улугбека, 56; тел.: +998 71 2622368, +998 71 2622702. <http://orcid.org/0000-0001-7736-7319>.

Стаття надійшла до редакції 09.01.2021 р., прийнята до друку 20.04.2021 р.