

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.4

А. Н. Шишкин, О. В. Слинченко

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ МАРКЕРОВ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ТИРЕОТОКСИКОЗА

ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», медицинский факультет

Впервые взаимосвязь между патологией щитовидной железы и скелетом была отмечена и описана в 1891 г. Ф. Реклингхаузенем в сообщении о пациенте с гипертиреозом и множественными переломами [1, 2]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о широкой распространенности дисфункции щитовидной железы в мире [3]. К особым группам риска по развитию изменений костной ткани относятся пациенты с гипертиреозом (в том числе и в анамнезе) и получающие терапию левотироксином (L-T4) [3–5]. Спектр клинических проявлений влияния избытка тиреоидных гормонов на костную ткань достаточно широк и охватывает как все случаи эндогенного гипертиреоза, так и ятрогенные формы. Болезнь Грейвса (БГ) служит причиной гипертиреоза примерно в 60–80% случаев. Она встречается в 10 раз чаще у женщин, при этом риск заболевания выше в возрастной категории от 40 до 60 лет. Она одинаково распространена среди представителей европеоидной и монголоидной рас и реже встречается среди лиц негроидной расы [6]. Автономные аденомы и токсический многоузловой зоб более распространены в странах Европы, а также в других регионах с дефицитом йода. Они тоже чаще встречаются у женщин и пожилых старше 60 лет [7]. Развитие высокочувствительных тестов, исследующих функцию щитовидной железы, на протяжении последних 10–15 лет и широкое распространение скрининговой оценки функции щитовидной железы у пациентов, без каких-либо симптомов ее нарушения [8], привело к формированию представления о новом состоянии, которое стало обозначаться термином «субклинический тиреотоксикоз». В соответствии с общепринятым определением, субклиническим тиреотоксикозом обозначается ситуация, когда у пациента обнаруживается сниженный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в сочетании с нормальными уровнями свободного левотироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3). При этом, как правило, отсутствуют какие-либо симптомы или они весьма неспецифичны. Причины субклинического тиреотоксикоза такие же, как и при манифестном [9]. Данное состояние может быть обусловлено как экзогенными, так и эндогенными факторами. К экзогенным причинам субклинического гипертиреоза

относится прием препаратов левотироксина с целью полной или частичной супрессии ТТГ. Полная супрессия ТТГ левотироксином (ТТГ <0,1 МЕ/мл) широко применяется для подавления прогрессии или рецидива фолликулярного и папиллярного раков щитовидной железы [10–12]. Наиболее частыми эндогенными причинами субклинического гипертиреоза являются: функциональная автономия щитовидной железы, болезнь Грейвса на ранних стадиях, гипертиреоз в результате подострого тиреоидита [3, 13]. В основе патогенеза многоузлового токсического зоба (болезнь Пламмера) лежит постепенное формирование функциональной автономии щитовидной железы, которое вначале приводит к развитию субклинического, а затем и манифестного тиреотоксикоза [14]. Распространенность узлового зоба в популяции увеличивается с возрастом, особенно у женщин. По данным одного из английских аутопсийных исследований, у 23% женщин старше 60 лет обнаруживались узловые образования в щитовидной железе [15].

Костная ткань представляет собой постоянно обновляющуюся динамическую систему, где в течение всей жизни происходят процессы ремоделирования: разрушение старой кости — костная резорбция — и образование новой кости — костеобразование, или костное формирование. В каждый момент времени костное ремоделирование происходит в отдельных единицах костной структуры — базисной многоклеточной единице (БМЕ), функцией которой является поддержание костного баланса [16, 17]. Костная ткань состоит из клеточных элементов, межклеточного вещества — костного матрикса — и минеральных компонентов. Костный матрикс образован коллагеновыми фибриллами, ориентированными в одном направлении. Кристаллы гидроксиапатита находятся на коллагеновых волокнах и в окружающем пространстве. Клеточный состав костной ткани представлен следующими элементами: остеобласты — крупные клетки с базофильной цитоплазмой, обладающие способностью к белковому синтезу (костеобразующие клетки); остеокласты — гигантские многоядерные клетки, рассасывающие костную ткань за счет лизосомальных ферментов; остециты — метаболически неактивные костные клетки, находящиеся в глубоко вмонтированных в кость малых остеоцитных лакунах, они происходят из части остеобластов, замурованных в собственный костноматриксе. В костном ремоделировании запрограммирована определенная последовательность событий. Под влиянием комплекса стимулов группа остеокластов резорбирует кость. Пространство резорбированной кости покрывается остеобластами, которые формируют новообразованную кость (остеоид), подвергающуюся минерализации [16, 18, 19]. Соотношение между резорбцией костной ткани и формированием новой регулируется ионами кальция, паратиреоидным гормоном, кальцитонином, метаболитами витамина D, а также половыми и тиреоидными гормонами, глюкокортикоидами, гормоном роста и инсулином, простагландинами и соответствующим местным действием цитокинов [19]. Биологический смысл феномена ремоделирования кости состоит в приспособлении механических свойств кости к постоянно меняющимся условиям окружающей среды. Рост и обновление скелета (для предотвращения «усталости» ткани) сопровождается регенерацией микроповреждений и поддержанием возможности перехода минералов в кровь и обратно. У взрослых остеобласты продуцируют чуть меньше костной ткани, чем требуется. Следствием этого является отрицательный баланс массы кости. Данный феномен известен как «ассоциированная с возрастом остеопения» [20]. В среднем пик костной массы формируется к 20 годам, затем наступает период относительного равновесия (плато), а с 35–40 лет на-

чинается возрастная физиологическая потеря массы кости со скоростью 0,3–0,5% в год. После наступления менопаузы у женщин костные потери ускоряются до 2–5% в год, продолжаясь в таком темпе до 60–70 лет. Установлено, что у женщин в течение всей жизни, в среднем, теряется до 35% кортикальной и около 50% трабекулярной костной массы. У мужчин костные потери составляют 15–20% и 20–30% соответственно [21]. Нормальный физиологический уровень тиреоидных гормонов необходим для костного обмена. Тиреоидные гормоны (ТГ) оказывают влияние как на костеобразование, так и на костную резорбцию. Гипертиреоз ведет к повышению и ускорению метаболизма костной ткани за счет увеличения количества и активности остеокластов, нарушения соотношения резорбционных и костеобразующих пространств [19, 22, 23]. Гормоны щитовидной железы стимулируют остеокластическую резорбцию, посредством увеличения экспрессии активаторного ядерного рецептора (RANK) в остеокластах [1, 2, 24]. Гипертиреоз ведет к повышению и ускорению метаболизма костной ткани. Усиление костеобразования не компенсирует резкого повышения костной резорбции, в результате уменьшается масса кости [21].

В настоящее время очевидно, что раннее выявление гипертиреоза и эффективное лечение клинических симптомов предупреждают серьезные поражения костной ткани [3–5, 13]. В последние годы благодаря развитию высокочувствительного определения уровня тиреотропного гормона (ТТГ) было показано, что даже субклинический гипертиреоз влияет на риск развития переломов кости [1–3, 25–28]. У пациентов с гипертиреозом отмечается гиперкальциурия, фосфатурия, повышение уровней маркеров костной резорбции и костного формирования. При этом процессы костеобразования менее выражены, чем резорбция кости, что приводит к постепенному снижению костной массы. Увеличение резорбции костной ткани у этих больных может быть причиной развития гиперкальциемии, которая встречается у 50% пациентов. При этом наблюдается снижение уровня паратиреоидного (ПТГ) и активного витамина D-кальцитриола и уменьшение кишечной абсорбции кальция. Избыток тиреоидных гормонов также усиливает и остеобластическую функцию, что отражается на увеличении в крови маркеров костеобразования [5, 19]. Усиление костеобразования не компенсирует резкого повышения костной резорбции и увеличения скорости ремоделирования, в результате чего происходит уменьшение массы кости. Следует отметить, что наиболее подвержены остеопорозу, при избытке тиреоидных гормонов, женщины в постменопаузе, больные с длительно не леченным или рецидивирующим тиреотоксикозом, а также лица, получающие тиреоидные гормоны в супрессивных дозах (более 150 мкг тироксина ежедневно) и/или длительное время (более 10 лет). При гипертиреозе поражаются как кости с трабекулярным типом строения (тела позвонков, кости таза), так и кортикальные костные структуры (проксимальные отделы бедренной кости, дистальные отделы предплечья) [16, 23].

По многочисленным литературным данным [29–31], пациенты с БГ входят в группу с повышенным риском развития остеопороза. По результатам денситометрии выявляется высокая частота развития остеопенического синдрома (osteopenic syndrome установлен у 80,2% пациентов с БГ, в том числе остеопороз — в 25%). Клинические проявления остеопении при БГ наиболее выражены у пациентов с тяжелым течением заболевания [32]. По данным Л. В. Сипиной [33], у женщин репродуктивного возраста с БГ в 50% наблюдений выявлялось снижение минеральной плотности кости (МПК) в проксимальных отделах бедренных костей, в 12% случаев — в поясничном

отделе позвоночника. Достоверно чаще остеопороз и остеопения были диагностированы в области Варда (в 36% случаев). У пациенток в постменопаузе с БГ снижение МПК выявлено в 88% наблюдений в проксимальных отделах бедренных костей и в 82% случаев — в поясничном отделе позвоночника, с наибольшей частотой встречаемости остеопороза в области Варда (в 28% случаев) и в поясничном отделе позвоночника (в 30% случаев). Была выявлена достоверная отрицательная корреляция показателей (МПК) с длительностью некомпенсированного тиреотоксикоза и уровнем свободного Т4 у пациенток как репродуктивного возраста, так и в постменопаузе. По данным A. Siddiqi и соавт. [34], уровни костной щелочной фосфатазы (КЩФ) и остеокальцина превышали средние значения в 2,3 и 2,2 раза, а уровни дезоксипиридинолина (Дпид) в моче — в 3,5 раза у пациентов с манифестным тиреотоксикозом. После достижения эутиреоидного состояния на фоне лечения происходила нормализация маркеров костной резорбции (Дпид), однако показатели костеобразования, в частности КЩФ, оставались повышенными. H. Pantazzi и соавт. [34] в своей работе обнаружили, что показатель КЩФ нормализовывался только через год после начала лечения, что указывало на продолжающиеся процессы формирования кости после нормализации функции щитовидной железы, что в основном обуславливало восстановление костного матрикса. На фоне лечения было отмечено увеличение уровня ПТГ, преимущественно у женщин в постменопаузе. Авторами было сделано предположение, что повышенное значение ПТГ играет основную роль в поддержании относительно высокого уровня костного метаболизма, независимо от состояния функции ЩЖ. В работе также показано, что паратгормон может оказывать анаболический эффект на остеобласты, способствуя формированию кости.

Результаты исследований о влиянии субклинического тиреотоксикоза на костную ткань достаточно противоречивы. Так, в исследованиях D.S. Ross и соавторов [35] было выявлено снижение МПК у пациентов, получающих супрессивную терапию L-T4. D. J. Grant и соавт. [36] обнаружили статистически значимые отличия МПК костей предплечья у женщин постменопаузального возраста, которые получали супрессивную и заместительную терапию L-T4, по сравнению с контрольной группой. В крупном исследовании D. L. Schneider и соавт. [37] было показано, что у женщин в постменопаузе, получавших L-T4 в дозе более 200 мкг в день, МПК была статистически значимо меньше, чем у женщин, получавших меньшие дозы препаратов тиреоидных гормонов. Работы J. Lehmke и A. Kung и соавторов [38, 39] выявили снижение МПК у женщин в постменопаузе с субклиническим тиреотоксикозом, получающих супрессивную терапию L-T4. J. Campbell и соавторы [40] обнаружили повышение уровня маркеров костной резорбции у женщин в постменопаузе, получающих супрессивные дозы L-T4, по сравнению с получающими заместительные дозы. Двухлетнее проспективное исследование C. Guo и соавт. [41] показало, что при переходе с супрессивной терапии L-T4 на заместительную у женщин в постменопаузе происходит повышение МПК и снижение уровня маркеров костной резорбции. В другом исследовании [42], продолжавшемся 8,6 лет, не было выявлено разницы в распространенности переломов у женщин в постменопаузе, получавших L-T4 в качестве заместительной или супрессивной терапии. В наблюдении [25], которое продолжалось 3,7 лет, было показано, что у женщин в постменопаузе в возрасте старше 65 лет с уровнем ТТГ 0,01 мЕд/л имелся повышенный риск развития переломов как позвоночника, так и бедра. Уровни Т3 и Т4 в этом исследовании не определялись, в связи с чем непонятно, о каком ва-

рианте тиреотоксикоза — субклиническом или манифестном, шла речь. Авторы отметили, что использование препаратов тиреоидных гормонов не сопровождалось повышенным риском переломов костей, если уровень ТТГ сохранялся в пределах нормы. Аналогичные результаты были получены и при исследовании, проведенном на группе мужчин. Так, С. Marcocci и соавт. [43] не выявили снижения МПК на фоне супрессии ТТГ при приеме L-T4. P. Lecomte и соавт. [44] выявили статистически значимое повышение уровня остеокальцина плазмы крови в группе женщин в пременопаузе, получавших супрессивную терапию L-T4, при сравнении с группой контроля с эутиреозом. R. D. Harvey и соавт. [45] выявили повышение экскреции с мочой маркеров костной резорбции у женщин в постменопаузе, получавших супрессивные дозы L-T4, и не обнаружили таких изменений в аналогичной группе женщин в пременопаузе. По данным литературы представляется достаточно очевидным, что эффекты супрессивных доз L-T4 на костную ткань у женщин в пре- и постменопаузе отличаются. В двух других исследованиях получены аналогичные результаты [46, 47]. Следует отметить, что женщины как в пре-, так и в постменопаузе с субклиническим тиреотоксикозом являются потенциальными кандидатами на назначение терапии эстрогенами или бисфосфонатами, которая может предотвратить потерю МПК, связанную с тиреотоксикозом. H. N. Rosen и соавт. [48] показали, что циклическое внутривенное введение памидроната приводило к увеличению МПК у пациентов, получавших супрессивную терапию L-T4. У женщин, получавших заместительную терапию эстрогенами и L-T4, по сравнению с женщинами, получавшими один только L-T4, были выявлены более высокие показатели МПК [49]. P. Lecomte и соавт. [44] не выявили отличий в уровне костной резорбции и МПК у женщин в постменопаузе, получавших супрессивную терапию L-T4 и эстрогены, по сравнению с контрольной группой с эутиреозом.

Эндогенный субклинический тиреотоксикоз, вероятно, увеличивает риск развития остеопении, так же как супрессивная терапия L-T4. A. Mudde и соавт. [50] показали, что у женщин с субклиническим тиреотоксикозом вследствие многоузлового токсического зоба определялись более низкие показатели МПК, по сравнению с аналогичной по возрасту группой контроля. Если манифестный тиреотоксикоз ассоциирован с повышенным риском переломов костей, то в отношении субклинического тиреотоксикоза эта зависимость не столь очевидна несмотря на то, что также происходит снижение МПК и повышение уровня маркеров костной резорбции. Остается недостаточно выясненным и влияние субклинического тиреотоксикоза на костную ткань у женщин в пременопаузе. J. Földes и соавт. [51] обнаружили, что у женщин в пременопаузе с эндогенным субклиническим тиреотоксикозом не происходило статистически значимого снижения МПК поясничных позвонков, шейки бедра и лучевой кости. A. Gurlek и O. Gedik [52] также не выявили повышения уровня костной резорбции или снижения МПК у женщин в пременопаузе с эндогенным субклиническим тиреотоксикозом при сравнении с группой контроля с эутиреозом. В то же время T. L. Paul и соавт. [53] показали небольшое, но статистически значимое снижение МПК бедра у женщин в пременопаузе с подавленным уровнем ТТГ, но не обнаружили таких изменений в позвоночнике. Если у молодых пациенток при нормализации тиреоидной функции снижение показателей МПК носило обратимый характер, то у женщин в постменопаузе этого не наблюдалось. Поэтому пожилым женщинам с субклиническим тиреотоксикозом в постменопаузальный период рекомендуют применение бисфосфонатов с целью профилактики и/или лечения остеопороза [4, 39, 54, 55].

Таким образом, достаточно противоречивые данные о частоте остеопороза у женщин с нарушениями функции щитовидной железы обусловлены тем, что не всегда учитывается целый ряд важных моментов: возрастные особенности пациентов, состояние менструальной функции, а также применение разных методов определения МПК. Кроме того, в развитии остеопороза при нарушениях функции щитовидной железы могут принимать участие и другие факторы риска, имеющие региональный характер, обусловленный этническим составом населения, образом жизни и климато-географическими особенностями. В целом, современные научные исследования позволяют констатировать наличие патологически измененных процессов костного ремоделирования на фоне увеличения концентрации тиреоидных гормонов сверх физиологической нормы. Сказанное диктует современную стратегию профилактики скелетно-мышечных проявлений у пациентов с гипертиреозом, которая заключается в определении факторов риска остеопороза с оценкой состояния МПК осевого скелета и костей предплечья и разработке специфически значимых предикторов низкой костной массы, ассоциированных с гиперфункцией щитовидной железы, с целью предупреждения остеопоротических переломов.

Литература

1. Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я., Мельниченко Г. А. Современные представления тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона на костную ткань // Проблемы эндокринологии. 2006. Т. 52, № 2. С. 48–54.
2. Bassett J. H. D., Williams G. R. The molecular actions of thyroid hormone in bone // Trends in Endocrinology and Metabolism. 2003. Vol. 14 (8). P. 356–364.
3. Холодова Е. А., Шепелькевич А. П., Забаровская З. В. Эндокринные остеопатии: особенности патогенеза, диагностики и лечения // Практическое руководство для врачей. Минск: Белпринт, 2006. 88 с.
4. Белая Ж. Е. Костный метаболизм и минеральная плотность костной ткани у женщин в постменопаузе при субклиническом тиреотоксикозе этиологии. М., 2009. 130 с.
5. Вербова М. В. Минеральная плотность кости, показатели ее метаболизма и кальций-фосфорного обмена у больных тиреотоксикозом // Остеопороз и остеопатии. 2002. № 1. С. 16–19.
6. Weetman A. P. Graves disease // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 343. P. 1236–1248.
7. Доказательная эндокринология / пер. с англ. 2-е изд. 2008. 631 с.
8. Danese M. D., Powe N. R., Sawin C. T., Ladenson P. W. Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination: a decision and cost-effectiveness analysis // JAMA. 1996. Vol. 276. P. 285–292.
9. Charkes N. D. The many causes of subclinical hyperthyroidism // Thyroid. 1996. Vol. 6. P. 391–396.
10. Diamond T. A., Nery L., Hales I. Therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990. Vol. 72. P. 1184–1188.
11. Florkowski C. M. et al. Bone mineral density in patients receiving suppressive doses of thyroxine for thyroid carcinoma // N. Z. Med. 1993. Vol. 106. P. 443–444.
12. Klee G. G., Hay I. D. Sensitive thyrotropin assays: analytic and clinical performance criteria // Mayo Clinical Proceedings. 1988. Vol. 63. P. 1123–1132.
13. Данилова Л. И., Матвеева А. В. Гормоны щитовидной железы и метаболизм костной ткани // Медицинские новости. 2001. № 9. С. 3–7.
14. Berghout A., Wiersinga W. M., Smits N. J., Touber J. L. Interrelationships between Age, Thyroid Volume, Thyroid Nodularity, and Thyroid Function in Patients with Sporadic Nontoxic Goiter // American Journal of Medicine. 1990. Vol. 89. P. 602–608.

15. Denham M. J., Wills E. J. A clinico-pathological survey of thyroid glands in old age // *Gerontology*. 1980. Vol. 26. P. 160–166.
16. Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз. М.: Медицина, 1995. 300 с.
17. Gideon A. Introduction to bone biology // *Bone*. 1992. N 13. P. 53–56.
18. Compston J. Osteoporosis // *Clin. Endocrinol.* 1990. N 33. P. 653–682.
19. Francis R. M., Sutcliffe A. M., Scane A. C. Pathogenesis of osteoporosis // *Osteoporosis* / eds J. Stevenson, R. Lindsay. London: Chapman and Hall Medical, 1998. P. 29–51.
20. Caplan G. A., Scane A. C., Francis R. M. Pathogenesis of vertebral crush fractures in women // *J. Roy. Soc. Med.* 1994. N 7. P. 200–202.
21. Дедов И. И., Рожинская Л. Я., Марова Е. И. Первичный и вторичный остеопороз: патогенез, диагностика, принципы профилактики и лечения / методическое пособие для врачей. М., 1999. 63 с.
22. Рожинская Л. Я. Системный остеопороз (патогенез, диагностика, лечение). М.: КРОН-ПРЕСС, 1996. 208 с.
23. Ахкубекова Н. К., Марова Е. И., Рожинская Л. Я. и др. Показатели кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма у больных диффузным токсическим зобом // *Проблемы эндокринологии*. 1997. Т. 43, № 5. С. 12–16.
24. Murphy E., Williams G. R. The thyroid and the skeleton // *Clinical Endocrinology*. 2004. Vol. 61. P. 285–298.
25. Bauer D. C., Ettinger B., Nevitt M. C., Stone K. L. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone // *Annals of Internal Medicine*. 2001. Vol. 134. P. 561–568.
26. Boelaert K., Franklyn J. A. Thyroid hormone in health and disease // *Journal of Endocrinology*. 2005. Vol. 187. P. 1–15.
27. Cummings S. R. et al. Risk factors for hip fractures in white women. Study of Osteoporotic Fractures Reserch Group // *New Eng. J. of Med.* 1995. Vol. 332. P. 767–773.
28. Diamond T., Vine J., Smart R. Thyrotoxic bone disease in women: a potentially reversible disorder // *Ann. Inter. Med.* 1994. Vol. 120. P. 8–11.
29. Рожинская Л. Я. Системный остеопороз. М.: Издатель Мокеев, 2000. 196 с.
30. Хаютина Т. Л., Балаболкин М. И., Мкртумян А. М. Состояние кальцийрегулирующей системы при гипотиреозе // *Клинический вестник*. 1997. № 1. С. 22–24.
31. Delmas P. D. Biochemical markers of bone remodeling in osteoporosis // *Osteoporosis*. 1996. P. 191–204.
32. Давыдова Л. И. Остеопенический синдром при нарушении функции щитовидной железы и некоторые методы его коррекции: автореф. дис. ... мед. наук. 2004.
33. Сипина Л. В. Оценка минеральной плотности костной ткани и показателей костного метаболизма у женщин с диффузным токсическим зобом: автореф. дис. ... мед. наук. 2003.
34. Pantazzi H., Papapetrou P. D. Changes in parameters of bone and mineral metabolism during therapy for hyperthyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85 (3). P. 1099–1106.
35. Ross D. S., Neer R. M., Ridgway R. C., Daniels G. H. Subclinical hyperthyroidism and reduced bone density as a possible result of prolonged suppression of the pituitary-thyroid axis with L-Thyroxine // *American Journal of Medicine*. 1987. Vol. 82. P. 1167–1170.
36. Grant D. J., McMurdo M. E. T., Mole P. A. et al. Suppressed TSH levels secondary to thyroxine replacement therapy are not associated with osteoporosis // *Clinical Endocrinology*. 1993. Vol. 39. P. 529–533.
37. Schneider D. L., Barrett-Connor E. L., Morton D. J. Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly women: effects of estrogen // *JAMA*. 1994. Vol. 271. P. 1245–1249.
38. Lehmkje J., Bogner U., Felsenberg D., Peters H., Schleusener H. Determination of bone mineral density by quantitative computed tomography and single photon absorptiometry in subclinical hyperthyroidism: a risk of early osteopaenia in post-menopausal women // *Clinical Endocrinology*. 1992. Vol. 36. P. 511–517.

39. Kung A. W. C., Lorentz T., Tam S. C. F. Thyroxine suppressive therapy decreases bone mineral density in post-menopausal women // *Clinical Endocrinology*. 1993. Vol. 39. P. 535–540.
40. Campbell J., Day P., Diamond T. Fine adjustments in thyroxine replacement and its effect on bone metabolism // *Thyroid*. 1996. Vol. 6. P. 75–78.
41. Gou C. Y., Weetman A. P., Eastell R. Longitudinal changes of bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women on thyroxine // *Clinical Endocrinology*. 1997. Vol. 46. P. 301–307.
42. Leese G. P., Jung R. T., Guthrie C. et al. Morbidity in Patients on L-Thyroxine: A Comparison of those with a Normal TSH to those with a Suppressed TSH // *Clinical Endocrinology*. 1992. Vol. 37. P. 500–503.
43. Marcocci C., Golia F., Vignali E., Pinchera A. Skeletal integrity in men chronically treated with suppressive doses of L-Thyroxine // *Journal of Bone Mineral Research*. 1997. Vol. 12. P. 72–77.
44. Lecomte P., Lecureuil N., Osorio-Salazar C. et al. Effects of suppressive doses of levothyroxine treatment on sex-hormone-binding globulin and bone metabolism // *Thyroid*. 1995. Vol. 5. P. 19–23.
45. Harvey R. D., McHardy K. C., Reid I. W. et al. Measurement of bone collagen degradation in hyperthyroidism and during thyroxine replacement therapy using pyridium cross-links as specific urinary markers // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1991. Vol. 72. P. 1189–1194.
46. Uzzan B., Campos J., Cucherat M. et al. Effects on Bone Mass of Long Term Treatment with Thyroid Hormones: A Meta-Analysis // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1996. Vol. 81. P. 4278–4289.
47. Faber J., Galloe A. M. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to l-thyroxine treatment: a meta-analysis // *European Journal of Endocrinology*. 1994. Vol. 130. P. 350–356.
48. Rosen H. N., Moses A. C., Garber J. et al. Randomized trial pamidronate in patients with thyroid cancer: bone density is not reduced by suppressive doses of thyroxine, but is increased by cyclic intravenous pamidronate // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1998. Vol. 83. P. 2324–2330.
49. Schneider D. L., Barrett-Connor E. L., Morton D. J. Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly women: effects of estrogen // *JAMA*. 1994. Vol. 271. P. 1245–1249.
50. Mudde A. H., Reijnders F. J. L., Kruseman C. A. N. Peripheral bone density in women with untreated multinodular goiter // *Clinical Endocrinology*. 1992. Vol. 37. P. 35–39.
51. Földes J., Tarjan G., Szathmari M. et al. Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: is this thyroid status a risk factor for osteoporosis? // *Clinical Endocrinology*. 1993. Vol. 39. P. 521–527.
52. Gurlek A., Gedik O. Effect of endogenous sub-clinical hyperthyroidism on bone metabolism and bone mineral density in premenopausal women // *Thyroid*. 1999. Vol. 9. P. 539–543.
53. Paul T. L., Kerrigan J., Kelly A. M. et al. Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in pre-menopausal women // *JAMA*. 1988. Vol. 259. P. 3137–3141.
54. Franklyn J. A. et al. Long-term thyroxine treatment and bone mineral density // *Lancet*. 1992. Vol. 340. P. 9–13.
55. Mohammadi B. et al. Modeling the effect of levothyroxine therapy on bone mass density in postmenopausal women: a different approach leads to new inference // *Theoretical Biology and Medical Modeling*. 2007.

Статья поступила в редакцию 2 июля 2012 г.