

ВПЛИВ СУБКЛІНІЧНОГО ТА ЯВНОГО ГІПОТИРЕОЗУ НА ПОКАЗНИКИ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

Паньків І.В.

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Резюме. Під спостереженням з метою оцінки стану кісткового метаболізму перебували пацієнти із субклінічним (n=20) і маніфестним (n=25) гіпотиреозом, а також 25 осіб без захворювань, що сприяють розвитку остеопорозу (контрольна група). Встановлено, що остеопенічний синдром у хворих на маніфестний гіпотиреоз формується частіше порівняно зі здоровими особами й пацієнтами із субклінічним гіпотиреозом. Остеопенія встановлена у 36%, остеопороз – у 16% хворих на маніфестний гіпотиреоз. Прогресування гіпотиреозу від субклінічного до маніфестного сприяє як збільшенню частоти остеопенічного синдрому, так і зниженню показників ультразвукової денситометрії. У хворих на маніфестний гіпотиреоз виявлена негативна лінійна залежність показників мінеральної щільності кісткової тканини від рівня тиреотропного гормону. У хворих репродуктивного віку з гіпотиреозом віковий чинник не справляє впливу на швидкість ремоделювання кісткової тканини.

Ключові слова: гіпотиреоз, мінеральна щільність кісткової тканини, остеопороз, остеопенія.

Вступ

До однієї з актуальних проблем медичної практики належить своєчасна діагностика й лікування остеопорозу [6]. Незважаючи на встановлений факт формування остеопенічного синдрому у хворих з патологією щитоподібної залози (ЩЗ) і на тяжкість його наслідків, багато аспектів розвитку цього ускладнення все ще не з'ясовані. Відомості про частоту остеопорозу в пацієнтів з тиреопатіями недостатні й суперечливі, існують різні погляди дослідників про вплив на розвиток остеопорозу функціонального стану ЩЗ. Поширеність маніфестного первинного гіпотиреозу в популяції становить 0,2-2,0% [1], субклінічного – до 10-12% [6]. При дефіциті тиреоїдних гормонів, які необхідні для формування й функціонування організму людини, розвиваються тяжкі зміни всіх органів і систем, у тому числі й з боку кісткової системи. У пацієнтів з гіпотиреозом сповільнюється кісткове ремоделювання, в 2-3 рази знижена швидкість обох складових ремоделюючого циклу – кісткової резорбції й кісткового формування [4, 7].

Окремі автори [2] повідомляють, що в жінок репродуктивного віку при нелікованому первинному гіпотиреозі виявляються ознаки сповільнення кісткоутворення й кісткової резорбції за відсутності змін мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ). Однак інші дослідники [8] встановили, що у хворих з нелікованим гіпотиреозом відбувається потовщення поверхневого шару клубової кістки, ущільнення

склепіння основи черепа зі зникненням губчастої речовини. У жінок репродуктивного віку з нелікованим гіпотиреозом спостерігаються ознаки зниження як кісткоутворення, так й кісткової резорбції за відсутності ознак остеопенії в хребті і в проксимальних відділах стегна [6].

За допомогою уніфікованої анкети проаналізовані чинники ризику остеопорозу, встановлені значущі чинники ризику розвитку вторинного остеопорозу в жінок з первинним гіпотиреозом: маса тіла менше 60 кг, індекс маси тіла (ІМТ) менше 27,5 кг/м², доза левотироксину понад 75 мкг/добу, тривалість прийому препаратів тиреоїдних гормонів понад 5 років, компенсація гіпотиреозу [3].

Дискусійним залишається питання про вплив гіпотиреозу на формування остеопорозу. Практично відсутні дані про вивчення стану міцності губчастої кістки при тиреоїдній патології, отримано недостатньо результатів про порівняльну ефективність променевих методів дослідження (двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія, кількісна комп'ютерна томографія, ультразвукова остеометрія) в діагностиці остеопорозу в осіб з тиреопатіями.

Аналіз літературних джерел показує, що питання про вплив гіпотиреозу на стан кісткової тканини вивчене недостатньо, зважаючи на незначне число досліджень. Крім того, встановити вплив зниженої функції ЩЗ на стан міцності кістки нелегко у зв'язку з тим, що ці хворі, за-

звичай, літнього віку й мають багато додаткових чинників розвитку остеопорозу.

Мета дослідження – оцінити стан кістково-го метаболізму у хворих із субклінічним та маніфестним гіпотиреозом за даними лабораторного та інструментального методів дослідження.

Матеріали та методи

У дослідження включені три групи обстежених: пацієнти із субклінічним (n=20) і маніфестним (n=25) первинним гіпотиреозом, а також 25 осіб без захворювань, що сприяють розвитку остеопорозу (контрольна група). Всі групи обстежених не відрізнялися за віком, статтю та ІМТ (табл. 1).

Вміст тиреотропного гормону (ТТГ) в осіб із субклінічним гіпотиреозом становив $8,9 \pm 3,2$ мкМО/мл, при маніфестному гіпотиреозі – $10,6 \pm 4,7$ мкМО/мл, показник вТ4 – $13,1 \pm 2,0$ і $7,5 \pm 1,9$ пмоль/л, відповідно.

Для уточнення впливу віку на метаболізм кісткової тканини всі досліджувані групи були розділені на підгрупи залежно від віку обстежених: від 18 до 30 та від 31 до 45 років. Розділення на підгрупи здійснювали відносно віку досягнення піку кісткової маси (20-30 рр.) і збереження її плато [9]. Всі обстежені були ознайомлені з метою дослідження, після чого дали письмову інформовану згоду на участь у ньому. У пацієнтів з гіпотиреозом були виключені репродуктивні порушення, захворювання й стани, які сприяють порушенню МЩКТ.

Об'єм ЩЗ та її структура визначалися за допомогою ультразвукового сканера. Функціональний стан ЩЗ оцінювали за допомогою визначення базальних концентрацій ТТГ і вільної фракції тироксину (вТ4) у сироватці крові імуноферментним методом за допомогою реактивів фірми DRG (Німеччина) на автоматичному аналізаторі iEMS Reader MF фірми Thermo Labsystems (Фінляндія). Нормальні значення ТТГ відповідали $0,23-4,0$ мкМО/мл, вТ4 – $10,2-23,2$ пмоль/л.

МЩКТ визначали з використанням двохфотонної рентгенівської абсорбціометрії (ДРА) на апараті Lunar Prodigy Primo фірми General

Electric (США). Вимірювання проводилося в трьох ділянках: поперековий відділ хребта, стегнова кістка й передпліччя. Ультразвукову денситометрію кісткової тканини п'яtkової кістки здійснювали за допомогою кількісного кістково-го ультрасонометра «Sahara» (Hologic Inc., model 04874, 2008). Перевагою даного методу є відсутність іонізуючого випромінювання, компактність і портативність.

При проведенні ультразвукової денситометрії оцінювали наступні показники: швидкість поширення ультразвуку через кістку (ШПУ, м/с), яка залежить від її щільності та еластичності; широкосмугове ослаблення ультразвукового сигналу (ШОУ, дБ/МГц), яке відображає не тільки щільність кісткової тканини, а й кількість, розміри та просторову орієнтацію трабекул; індекс міцності кісткової тканини (ІМ, %), який вираховується комп'ютером на підставі показників швидкості поширення ультразвуку та широкосмугового ослаблення ультразвуку й відображає стан глибокої кісткової тканини, обстежуваних відносно категорії дорослих людей віком 20 років; передбачувана мінеральна щільність п'яtkової кістки; Т-показник, який відображає, на яку частку середнього квадратичного відхилення відрізняється індекс міцності кісткової тканини обстежуваних порівняно з умовно здоровими дорослими людьми віком 20 років; Z-показник, який відображає, на яку частку середнього квадратичного відхилення відрізняється індекс міцності кісткової тканини обстежуваних порівняно з віковою нормою. Екстрапольовану мінеральну щільність кісткової тканини (еМЩКТ, г/см²), вираховували за формулою:

$$\text{еМЩКТ} = 0,002592 \times (\text{BUA} + \text{SOS}) - 3,687.$$

Згідно з рекомендаціями ВООЗ остеопороз діагностували за Т-критерієм при зниженні щільності кісткової тканини більше, ніж на 2,5 стандартних відхилення від показників умовно здорових 20-річних молодих дорослих людей, остеопенію – при зниженні щільності кісткової тканини на 1,1-2,4 стандартних відхилення.

Маркери кісткового метаболізму вивчені хемілюмінісцентним методом дослідження (іму-

Таблиця 1. Характеристика обстежених осіб залежно від віку, статі та ІМТ

Показники	Субклінічний гіпотиреоз, n=20	Маніфестний гіпотиреоз, n=25	Контрольна група, n=25
Стать (ч/ж)	2/18	3/22	6/19
Вік, роки	$38,6 \pm 5,7$	$37,2 \pm 5,1$	$34,9 \pm 4,6$
Маса тіла, кг	$71,3 \pm 9,6$	$74,8 \pm 10,3$	$68,3 \pm 9,4$
ІМТ, кг/м ²	$25,1 \pm 3,5$	$27,4 \pm 4,2$	$24,9 \pm 3,1$

ноферментний аналізатор Elecsys) на базі Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу. Зокрема, визначено маркери кісткового ремоделювання: остеокальцин, пропептиди проколагену першого типу (P1NP), бета-термінальні С-телепептиди колагену I типу (β -СТх), а також маркери гормональної регуляції (паратгормон) і показники мінерального обміну (іонізований кальцій, фосфор).

Для статистичного аналізу використане програмне забезпечення – пакет програм Statistica 8.0© Stat Soft, Inc. 1984-2007. Достовірність відмінностей показників між порівнюваними групами встановлювали за допомогою непараметричного критерія Манна-Уїтні, t-критерія Ст'юдента, заздалегідь перевіривши нормальність розподілу показників шляхом використання критерія Шапіро-Уїлка. Кореляційний аналіз проводили за методом Пірсона. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез у цьому дослідженні приймали за 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Усі обстежувані були опитані за спеціальною розробленою анкетой з метою виключення травматичних уражень скелета й захворювань, які можуть призвести до розвитку вторинного остеопорозу. В усіх обстежених представників контрольної групи був виключений остеопороз і остеопенія, що дозволило нам при подальшому дослідженні трабекулярної структури стверджувати про наявність нормальної незміненої кісткової тканини в осіб цієї групи. Результати порівняння показників остеометрії обстежених пацієнтів із середньостатистичними показниками осіб того ж віку й статі, а також виключення шляхом анкетування чинників, які провокують розвиток вторинного остеопорозу, дозволяють вва-

жати, що виявлений у всіх пацієнтів з гіпотиреозом остеопороз був первинним.

У проведеному дослідженні встановлено достовірне збільшення частоти остеопенічного синдрому (ОПС) у хворих з маніфестним гіпотиреозом ($p < 0,05$) порівняно із частотою розвитку ОПС у контрольній групі. Остеопенія встановлена в 36% хворих, остеопороз – у 16%, при відсутності змін у 48% обстежених. В осіб із субклінічним гіпотиреозом ОПС за даними ультразвукової денситометрії траплявся лише в 20% випадків і проявлявся зниженням мінеральної щільності кістки до стану остеопенії ($p > 0,05$).

Підтвердженням несприятливого впливу недостатньої продукції тиреоїдних гормонів на кісткову тканину периферичного відділу скелета при гіпотиреозі виступають показники МЦКТ. Зниження швидкості ремоделювання кістки у хворих на маніфестний гіпотиреоз призвело до статистично значущого зниження показників кісткової міцності до значень остеопенії (табл. 2).

У пацієнтів з маніфестним гіпотиреозом показники кісткової щільності відповідали значенням нижньої межі норми (ШПУ – $1557,5 \pm 14,2$ м/с, ШОУ – $67,8 \pm 3,1$ дБ/МГц, Т-показник – $0,92 \pm 0,32$ SD) і достовірно відрізнялися від аналогічних показників контрольної групи (табл. 2). У групі хворих із субклінічним гіпотиреозом показники МЦКТ перебували в межах нормальних значень і не мали відмінностей від аналогічних показників контрольної групи.

У хворих з маніфестним гіпотиреозом показники МЦКТ не залежали від віку: ШПУ ($r = -0,17$; $p = 0,38$), ШОУ ($r = 0,09$; $p = 0,70$), ІМ ($r = -0,02$; $p = 0,92$), Т-показник ($r = -0,04$; $p = 0,81$) і Z-показник ($r = 0,23$; $p = 0,17$).

При вивченні впливу вікового чинника на кістковий метаболізм нами встановлено знижен-

Таблиця 2. Характеристика показників МЦКТ у пацієнтів зі зниженою функцією щитоподібної залози, $M \pm SD$

Показники	Групи		
	Субклінічний гіпотиреоз, n=20	Маніфестний гіпотиреоз, n=25	Контрольна група, n=25
ШПУ, м/с	$1582,75 \pm 18,31$ $p > 0,05$	$1557,50 \pm 14,29$ $p < 0,05$	$1598,18 \pm 15,78$
ШОУ, дБ/МГц	$89,42 \pm 3,85$ $p > 0,05$	$67,82 \pm 3,19$ $p < 0,05$	$95,64 \pm 4,59$
еМЦКТ, г/см ²	$0,54 \pm 0,01$ $p > 0,05$	$0,49 \pm 0,01$ $p < 0,05$	$0,55 \pm 0,01$
ІМ, %	$99,35 \pm 2,85$ $p > 0,05$	$87,30 \pm 1,82$ $p < 0,05$	$101,60 \pm 2,71$
Т-показник, SD	$-0,24 \pm 0,19$ $p > 0,05$	$-0,92 \pm 0,32$ $p < 0,05$	$-0,23 \pm 0,17$
Z-показник, SD	$0,33 \pm 0,11$ $p > 0,05$	$-0,19 \pm 0,14$ $p < 0,05$	$0,34 \pm 0,11$

Примітка. p – рівень значущості між показниками МЦКТ у пацієнтів з гіпотиреозом і контрольної групи.

ня МЦКТ відносно піку кісткової щільності. Так, у хворих з маніфестним гіпотиреозом ОПС, за даними ультразвукової денситометрії, відносно піку кісткової щільності діагностувався частіше, ніж відносно цього віку й статі. Дані ультразвукової денситометрії за Z-показником у 21 пацієнта з маніфестним гіпотиреозом у віці 31-45 рр. показали зниження щільності до стану остеопенії в 5 осіб (23,8%), а в інших випадках щільність кістки була збережена. Зниження МЦКТ за T-показником до рівня остеопенії спостерігалось в 20%, до стану остеопорозу – в 12%.

Частота формування ОПС у хворих з маніфестним гіпотиреозом не залежала від віку ($r=0,24$; $p=0,38$). Дослідження встановило, що показники МЦКТ у більшості пацієнтів з маніфестним гіпотиреозом у віці 31-45 рр. відповідали значенням нижньої межі норми. Виявлена негативна лінійна залежність показників МЦКТ від рівня ТТГ у хворих на маніфестний гіпотиреоз: ШПУ ($r=-0,62$; $p=0,003$), T-показник ($r=-0,64$; $p=0,007$), ІМ ($r=-0,68$; $p=0,04$) і Z-показник ($r=-0,67$; $p=0,001$).

У 17 пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом у віці 31-45 рр. дані ультразвукової денситометрії за Z-показником показали збереження МЦКТ (94,4%) і зниження кісткової щільності до стану остеопенії – в одному випадку (5,6%), за T-показником виявлено зниження кісткової щільності до рівня остеопенії у 16,7%, в інших обстежених щільність кістки перебувала в межах нормальних значень. Загалом результати дослідження свідчать, що показники МЦКТ при субклінічному гіпотиреозі в осіб віком 31-45 рр. відповідають значенням норми і не залежать від вікового чинника: ШПУ ($r=0,28$; $p=0,25$), ШОУ ($r=0,37$; $p=0,18$), еМЦКТ ($r=0,14$; $p=0,74$), T-показник ($r=0,19$; $p=0,49$) і Z-показник ($r=0,27$; $p=0,34$).

Отримані результати показали відсутність залежності біохімічних показників від віку пацієнтів із маніфестним і субклінічним гіпотиреозом.

Отже, в проведеному дослідженні встановлено, що пацієнти зі зниженою функцією ЩЗ належать до групи підвищеного ризику формування вторинного остеопорозу.

Висновки

Остеопенічний синдром у хворих на маніфестний гіпотиреоз формується частіше порівняно зі здоровими особами й пацієнтами із субклінічним гіпотиреозом. Остеопенія встановлена в 36%, остеопороз – у 16% хворих на маніфестний гіпотиреоз.

Прогресування гіпотиреозу від субклінічного до маніфестного сприяє як збільшенню частоти остеопенічного синдрому, так і зниженню показників ультразвукової денситометрії.

У хворих на маніфестний гіпотиреоз виявлена негативна лінійна залежність показників мінеральної щільності кісткової тканини від рівня тиреотропного гормону.

У хворих репродуктивного віку з гіпотиреозом віковий чинник не здійснює вплив на швидкість ремоделювання кісткової тканини.

Література

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреодология / М.: Медицина, 2007. – 816 с.
2. Марова Е.И., Ахунбекова Н.К., Рожинская Л.Я. и др. Кальций-фосфорный обмен и костный метаболизм у больных с первичным гипотиреозом // Остеопороз и остеопатии. – 2000. – 3. – С. 13-16.
3. Ночевная Л.Б., Павленко О.А., Килина О.Ю., Столярова В.А. Состояние костной ткани у больных с впервые выявленным гипотиреозом // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – 26 (4). – С. 189-193.
4. Поворознюк В.В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті). У 3-х т. – К., 2009.
5. Сидорчук І.Й., Пашковська Н.В., Паньків В.І. та ін. Тиреопатії в Карпатському регіоні / Чернівці: Медуніверситет, 2007. – 440 с.
6. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. – М.: Медиа Сфера, 2004. – 352 с.
7. Щеголева О.А., Меньшикова Л.В., Дзигинский А.А. Эпидемиология остеопороза и остеопоротических переломов в Иркутской области // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2003. – 3. – С. 61-65.
8. Buer D., Gluer C., Cauley J. et al. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women // Arch. Int. Med. – 1997. – 157 (24). – P. 629-634.
9. Cimaz R., Guez S. Diagnostic et traitement de l'osteoporose juvenile // Archives de pediatrie. – 2005. – 12. – P. 585-593.
10. Karimifar M., Esmaili F., Salari A. et al. Effects of Levothyroxine and thyroid stimulating hormone on bone loss in patients with primary hypothyroidism // Journal of Research in Pharmacy Practice. – 2014. – 3 (3). – P. 83-87.
11. Samelson E.J., Hannan M.T. Epidemiology of osteoporosis // Curr. Rheumatol. Rep. – 2006. – 8 (1). – P. 76-83.

ВЛИЯНИЕ СУБКЛИНИЧЕСКОГО И ЯВНОГО ГИПОТИРЕОЗА НА ПОКАЗАТЕЛИ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ

Панькив И.В.

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы

Цель исследования – оценить состояние костного метаболизма у больных с субклиническим и манифестным гипотиреозом по данным лабораторного и инструментального методов исследования.

Материалы и методы. В исследование включены три группы обследованных: пациенты с субклиническим (n=20) и манифестным (n=25) первичным гипотиреозом, а также 25 лиц без заболеваний, которые способствуют развитию остеопороза (контрольная группа). Ультразвуковую денситометрию костной ткани пяточной кости осуществляли с помощью количественного костного ультрасонометра «Sahara» (Hologic Inc., model 04874, 2008). Для статистического анализа использовали программное обеспечение – пакет программ Statistica 8.0© Stat Soft, Inc. 1984-2007.

Результаты. Установлено достоверное увеличение частоты остеопенического синдрома (ОПС) у больных с манифестным гипотиреозом в сравнении с частотой развития ОПС в контрольной группе. Остеопения установлена у 36% больных, остеопороз – у 16%, отсутствие изменений – у 48 обследованных. У лиц с субклиническим гипотиреозом ОПС по данным ультразвуковой денситометрии встречался лишь в 20% случаев и проявлялся снижением минеральной плотности кости до состояния остеопении. Полученные результаты показали отсутствие зависимости биохимических показателей от возраста пациентов с манифестным и субклиническим гипотиреозом.

Выводы. Остеопенический синдром у больных манифестным гипотиреозом формируется чаще в сравнении с контрольной группой здоровых лиц и пациентами с субклиническим гипотиреозом. Прогрессирование гипотиреоза от субклинического до манифестного способствует как увеличению частоты остеопенического синдрома, так и снижению показателей ультразвуковой денситометрии. У больных манифестным гипотиреозом выявлена отрицательная линейная зависимость показателей минеральной плотности костной ткани от уровня тиреотропного гормона. У больных репродуктивного возраста с гипотиреозом возрастной фактор не влияет на скорость ремоделирования костной ткани.

Ключевые слова: гипотиреоз, минеральная плотность костной ткани, остеопороз, остеопения.

INFLUENCE OF SUBCLINICAL AND OVERT HYPOTHYROIDISM ON INDEXES OF BONE MINERAL DENSITY

Pan'kiv I.V.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

The aim. To estimate the state of bone metabolism in patients with subclinical and overt hypothyroidism from data of laboratory and instrumental research methods.

Methods. Three groups of persons were inspected in research: patients with subclinical (n=20) and overt (n=25) primary hypothyroidism, and also 25 persons without diseases that assist to development of osteoporosis (control group). The ultrasonic densitometry of calcaneus bone tissue was carried out by means of quantitative ultrasound bone densitometer «Sahara» (Hologic Inc., model 04874, 2008). Statistical analysis was performed using Statistica 8.0© Stat Soft, Inc. 1984-2007.

Results. The significant increase of osteopenia and osteoporosis frequency is set in patients with overt hypothyroidism by comparison to frequency of osteopenia and osteoporosis development in control group. Osteopenia is set in 36% patients, osteoporosis in 16% (absence of changes in 48% inspected). In persons with subclinical hypothyroidism osteopenia and osteoporosis from data of ultrasonic densitometry met only in 20% cases and showed up the decline of bone mineral density to the state of osteopenia. Our results showed absence of dependence of biochemical indexes from patient's age with overt and subclinical hypothyroidism.

Conclusions. The prevalence of osteopenia and osteoporosis in patients with overt hypothyroidism increases in comparison to the control group of healthy persons and patients with subclinical hypothyroidism. Progress of hypothyroidism from subclinical to overt assists to both the increase of frequency of osteopenia and decline of indexes of ultrasonic densitometry. For patients with overt hypothyroidism is educe negative linear dependence of indexes of bone mineral density on the level of Thyroid Stimulation Hormone. For patients of reproductive age with overt hypothyroidism an age-dependent factor does not influence on bone remodeling regulation.

Key words: hypothyrosis, bone mineral density, osteoporosis, osteopenia.