

СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Л.Б. Ночевная, О.А. Павленко, О.Ю. Килина, В.А. Столярова

ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, Томск
E-mail: li.l777@yandex.ru

THE STATE OF BONE TISSUE IN PATIENTS WITH NEW-ONSET HYPOTHYROIDISM

L.B. Nochevnaya, O.A. Pavlenko, O.Yu. Kilina, V.A. Stolyarova

Siberian State Medical University, Tomsk

Проведен анализ метаболизма и прочности костной ткани у больных с впервые выявленным гипотиреозом. Доказана возможность использования скринингового метода ультразвуковой остеометрии пяточной кости для выявления снижения костной прочности. Зарегистрировано изменение костной прочности в периферическом отделе скелета (пяточной кости). Снижение прочности кости обусловлено снижением скорости ремоделирования костной ткани, проявившемся как в снижении уровня маркера костной резорбции, так и снижении маркера формирования кости. Выявлено влияние тяжести гипотиреоза на частоту встречаемости остеопенического синдрома и снижение показателей ультразвуковой остеометрии пяточной кости у данной категории больных.

Ключевые слова: прочность костной ткани, гипотиреоз, остеопенический синдром, показатели прочности кости, маркеры костной резорбции, маркеры формирования кости.

Metabolism and bone strength has been tested in patients with new-onset hypothyroidism. For the exposure of bone strength reduction the possibility of using the screening method of ultrasonic osteometry of heel bone has been proved. The change of bone strength in a peripheral segment of skeleton (heel bone) has been revealed. The bone strength reduction is caused by the deceleration of bone tissue remodeling which became apparent in marker level reduction of bone resorption and bone formation marker. The influence of hypothyroidism weight on frequency of osteopenic syndrome and the reduction of indicators of ultrasonic osteometry of heel bone at this group of patients has been revealed.

Key words: bone tissue strength, hypothyroidism, osteopenic syndrome, bone strength indicators, bone resorption markers, bone formation markers.

Введение

Распространенность манифестного первичного гипотиреоза в популяции составляет 0,2–2,0% [4, 5, 10], субклинического – до 10–12% [12].

При дефиците тиреоидных гормонов, являющихся необходимыми для формирования и функционирования организма человека, развиваются тяжелые изменения всех органов и систем, в том числе и со стороны костной системы.

У пациентов с гипотиреозом замедлено костное ремоделирование – в 2–3 раза снижена скорость обеих составляющих ремоделирующего цикла – костной резорбции и костного формирования [1, 11].

Е.И. Марова и соавт. отмечают, что у женщин репродуктивного возраста при нелеченном первичном гипотиреозе обнаруживаются признаки замедления костеобразования и костной резорбции при отсутствии изменений минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [3]. Однако D.C. Вуег и соавт. сообщают, что у больных с не-

леченным гипотиреозом происходит утолщение поверхностного слоя подвздошной кости, уплотнение свода основания черепа с исчезновением губчатого вещества [8]. У женщин на снижение МПКТ влияет наличие первичного гипотиреоза [2].

Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер показали, что у женщин репродуктивного возраста с нелеченным гипотиреозом прослеживались признаки снижения как костеобразования, так и костной резорбции при отсутствии признаков остеопении в позвоночнике и в проксимальных отделах бедра [6].

С помощью унифицированной анкеты проанализированы 23 фактора риска остеопороза, установлены значимые факторы риска развития вторичного остеопороза у женщин с первичным гипотиреозом: масса тела менее 60 кг, индекс массы тела (ИМТ) менее 27,5 кг/м², доза принимаемого левотироксина более 75 мкг в сутки, длительность приема тиреоидных гормонов более 5 лет, компенсация гипотиреоза [7].

Данные литературы показывают, что вопрос о влиянии гипотиреоза на состояние костной ткани изучен недостаточно ввиду малого числа исследований. Продемонстрировать влияние сниженной функции щитовидной железы на состояние прочности кости нелегко в связи с тем, что эти больные, как правило, пожилого возраста и имеют много дополнительных факторов, предрасполагающих к остеопорозу. Цель исследования: оценить состояние костного метаболизма у больных с впервые выявленным гипотиреозом по данным лабораторного и инструментального методов исследования, а также обосновать целесообразность внедрения скринингового исследования костной ткани методом ультразвуковой остеометрии (УЗО) для диагностики остеопенического синдрома (ОПС) у этой категории больных.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 40 женщин с впервые выявленной тиреоидной патологией в состоянии гипотиреоза в возрасте от 18 до 45 лет. По нозологическим формам заболеваний щитовидной железы группа была представлена следующим образом: 5 пациенток с диффузно-узловым зобом, 7 – с узловыми формами зоба и 28 человек – с аутоиммунным тиреоидитом.

Возраст больных с впервые выявленным гипотиреозом – $38,40 \pm 5,98$ лет, представителей контрольной группы ($n=30$) – $34,36 \pm 7,56$ лет. Данное различие понятно, так как гипотиреоз чаще развивается у людей старшего возраста.

Средняя масса тела и ИМТ больных не отличались от соответствующих показателей представителей контрольной группы – $65,44 \pm 9,28$ кг ($p=0,51$), $24,89 \pm 3,92$ кг/м² ($p=0,66$).

Характеристика функционального состояния щитовидной железы в исследуемой группе соответствовала манифестному гипотиреозу: уровень тиреотропного гормона (ТТГ) $10,40 \pm 4,33$ мкМЕ/мл ($p<0,001$), а уровень св. Т4 $10,29 \pm 3,50$ пмоль/л ($p<0,001$) в сравнении с соответствующими показателями лиц группы контроля. Для уточнения влияния тяжести гипотиреоза общую группу боль-

ных мы разделили на две подгруппы, которые составляли 20 пациентов с субклиническим (ТТГ $8,80 \pm 3,42$ мкМЕ/мл ($p<0,001$), св. Т4 $13,05 \pm 2,24$ пмоль/л ($p=0,03$)) и 20 – с манифестным гипотиреозом (ТТГ $12,01 \pm 4,61$ мкМЕ/мл ($p<0,001$), св. Т4 $7,49 \pm 1,97$ пмоль/л ($p<0,001$)).

Функциональное состояние щитовидной железы оценивали с помощью определения базальных концентраций тиреотропного гормона, трийодтиронина (Т3) и свободной фракции тироксина (св. Т4). Количественное определение концентрации ТТГ, св. Т4, общего Т3 и антитела к тиреопероксидазе в сыворотке крови проводили методом “твердофазного иммуноферментного анализа”. Определение ТТГ, св. Т4 и общего Т3 проводилось на анализаторе Personal LAB™, предназначенном для автоматического проведения иммуноферментного анализа фирмы “ADALTIS”. Нормальные значения ТТГ соответствовали (0,23–3,0) мкМЕ/мл, св. Т4 (10,2–23,2) пмоль/л, общего Т3 (0,82–2,8) нмоль/л.

Для уточнения влияния возраста на состояние прочности кости в группе больных были выделены две подгруппы. Критерием разделения служил показатель возраста достижения пика костной массы [9]. В первую подгруппу вошли больные от 18 до 30 лет ($n=20$), во вторую – лица от 31 до 45 лет ($n=20$).

О состоянии костного метаболизма судили по концентрации в сыворотке крови биохимического маркера костной резорбции – пиридинолина и маркеров костного формирования – остеокальцина и щелочной фосфатазы (ЩФ). Определение уровня пиридинолина и остеокальцина определяли иммуноферментным набором N-MID™ Osteocalcin One Step ELISA KIT в сыворотке на анализаторе “Personal LAB™” (нормальные величины 45–1035 мг/моль, 11–24 нг/моль), а активность общей щелочной фосфатазы проводили с помощью набора реактивов в сыворотке крови “Новофосфал (В-8010)” на биохимическом анализаторе SAPPHERE-400 (нормальные величины 50–250 Е/л).

Концентрацию неорганического фосфора в сыворотке крови определяли с помощью набора реагентов на биохимическом реагенте, используя спектрофотометрический метод без депротеинизации (нормальные значения 2,7–4,5 мг/100 мл (0,67–1,80 ммоль/л)). Определение содержания общего кальция в моче проводили calorиметрическим методом с о-крезолфталеином на полностью автоматизированном биохимическом многопараметровом анализаторе открытого типа “EOS Bravo” (норма – 2,50–7,75 ммоль/сут). Определение общего кальция в крови проводилось на полностью автоматизированном биохимическом многопараметровом анализаторе открытого типа “EOS Bravo” calorиметрическим методом с о-крезолфталеином (норма – 2,2–2,6 ммоль/л).

Для оценки состояния прочности костной ткани использовался метод УЗО на ультразвуковом остеометре “Achilles Express” (Lunar, США) с частотой датчиков 500 кГц на базе консультативного центра ГБОУ ВПО СибГМУ Росздрава (Томск). Измерения проводились в проекции пяточной кости.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ диагностика нормы, остеопении и остеопороза осуществляется при помощи Т-критерия. При значениях STI выше 87,0 (Т-

критерий до $-1,0$ SD) результат трактуется как норма. При STI ниже или равно $87,0$, но выше $67,0$ (т.е. при T-критерии от $-1,0$ SD до $-2,4$ SD) полученный результат будет отнесен к остеопении. Значение STI ниже или равно $67,0$ (T-критерий от $-2,5$ SD) характеризуется как остеопороз. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ SPSS 11,5. Достоверность различий показателей между сравниваемыми группами устанавливали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, t-критерия Стьюдента, предварительный проверив нормальность распределения показателей путем использования критерия Шапиро-Уилка. Корреляционный анализ проводили по методу Пирсона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали $<0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенное исследование показало увеличение встречаемости ОПС у больных с впервые выявленным манифестным гипотиреозом ($p=0,01$) в сравнении с частотой развития ОПС условно здоровых лиц. Остеопения встречалась в 30% случаев, в 20% – остеопороз, у 50% пациентов прочность кости сохранялась (рис. 1). У пациентов же с субклиническим гипотиреозом ОПС по данным УЗО встречался только в 30% случаев, проявившемся в снижении прочности кости до состояния остеопении ($p=0,12$); рисунок 1.

Подтверждением неблагоприятного воздействия недостаточной продукции тиреоидных гормонов на костную ткань периферического отдела скелета при гипоти-

реозе может служить анализ показателей прочности кости. У пациентов с манифестным гипотиреозом показатели костной прочности соответствовали значениям нижней границы нормы: SOS – $1558,75 \pm 36,30$ м/с, BUA $105,45 \pm 14,19$ дБ/мГц, STI-T – $87,80 \pm 17,20\%$, STI-Z – $96,30 \pm 19,16\%$, T-критерий – $-0,95 \pm 1,34$ SD, Z-критерий – $-0,19 \pm 1,33$ SD – и отличались от аналогичных показателей группы контроля: SOS ($p=0,01$), BUA ($p=0,007$), STI-T ($p=0,006$), STI-Z ($p=0,02$), T-критерий ($p=0,03$) и Z-критерий ($p=0,01$), таблица.

В группе больных с субклиническим гипотиреозом показатели прочности кости были в пределах нормальных значений: SOS – $1571,50 \pm 27,16$ м/с, BUA – $112,40 \pm 13,55$ дБ/мГц, STI-Z – $106,05 \pm 14,74\%$, STI-T – $94,95 \pm 12,83\%$, T-критерий – $-0,34 \pm 0,97$ SD, Z-критерий – $0,44 \pm 1,07$ SD, и не отличались от аналогичных показателей группы контроля: SOS ($p=0,15$), BUA ($p=0,25$), STI-T ($p=0,14$), T-критерий ($p=0,51$), STI-Z ($p=0,51$) и Z-критерий ($p=0,95$); таблица.

Проведя сравнительный анализ показателей прочности костной ткани у больных с манифестным и субклиническим гипотиреозом, выявлены статистически достоверные отличия по всем показателям ($p=0,20$; $p=0,12$, $p=0,14$; $p=0,08$; $p=0,15$; $p=0,16$).

У больных с впервые выявленным гипотиреозом показатели костной прочности не зависят от возраста: SOS ($r=-0,15$; $p=0,36$), BUA ($r=0,08$; $p=0,60$), STI-T ($r=-0,01$; $p=0,94$), T-критерий ($r=-0,04$; $p=0,82$), STI-Z ($r=0,18$; $p=0,27$) и Z-критерий ($r=0,21$; $p=0,19$).

Для исследования патогенетического аспекта формирования ОПС у пациентов с впервые выявленным гипотиреозом проведено аналогичное исследование содержания уровня маркеров костного ремоделирования.

Среди больных с манифестным гипотиреозом остеокластическая активность, выраженная в уровне маркера костной резорбции – пиридинолина, была снижена ($p=0,03$) в 1,60 раза, а у пациентов с субклиническим гипотиреозом уровень пиридинолина в моче не изменился ($p=0,11$). Нами не установлена отрицательная линейная зависимость между уровнем ТТГ и резорбционной активностью ($r=-0,46$; $p=0,07$). Сопоставление результатов уровня пиридинолина у больных с субклиническим и манифестным гипотиреозом не выявило статистически значимых отличий



Рис. 1. Прочность костной ткани у пациентов с впервые выявленным манифестным и субклиническим гипотиреозом методом УЗО

Таблица

Характеристика показателей прочности костной ткани у пациентов с впервые выявленным манифестным и субклиническим гипотиреозом в сравнении с группой контроля, M±SD, p-уровень

Показатели УЗО, м/с Б/мГц, % SD	Группа		
	Группа пациентов с манифестным гипотиреозом (n=20)	Группа пациентов с субклиническим гипотиреозом (n=20)	Контрольная группа (n=30)
SOS	1558,75±36,30, p=0,01	1571,50±27,16, p=0,15	1582,36±23,05
BUA	105,45±14,19, p=0,007	112,40±13,55, p=0,25	116,96±12,78
STI-T	87,80±17,20, p=0,006	94,95±12,83, p=0,14	100,80±12,83
STI-Z	96,30±19,16, p=0,006	106,05±14,74, p=0,51	108,88±15,31
T-критерий	-0,95±1,34, p=0,006	-0,95±1,34, p=0,51	-0,21±0,92
Z-критерий	-0,19±1,33, p=0,01	-0,19±1,33, p=0,95	0,33±0,85

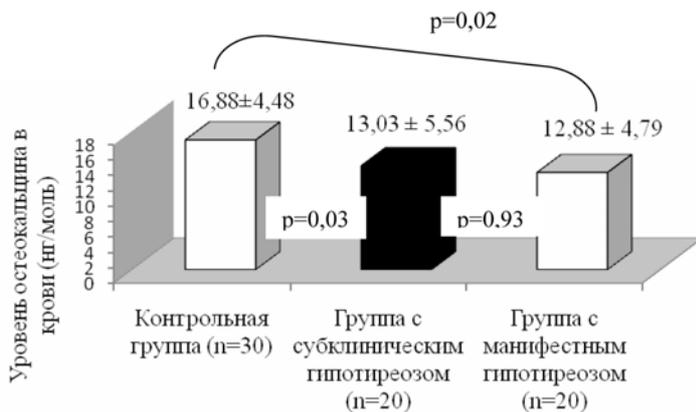


Рис. 2. Показатели остеокальцина у пациентов с манифестным и субклиническим гипотиреозом

($p=0,59$).

С нашей точки зрения, полученные результаты исследования формирования кости позволяют сделать вывод о том, что недостаточная функция щитовидной железы снижает остеобластическую активность в 1,31 раза у больных с манифестным гипотиреозом ($p=0,02$), а также способствует ее снижению у больных с субклиническим гипотиреозом ($p=0,03$) в сравнении с группой контроля (рис. 2).

Другой маркер костного формирования – щелочная фосфатаза (ЩФ) – как у больных с манифестным ($p=0,59$), так и субклиническим ($p=0,28$) гипотиреозом по сравнению с группой контроля не изменился. Уровень значений ЩФ в этих группах не имел статистических различий ($p=0,59$). Недостаточная функция щитовидной железы в нашем исследовании не привела к какому-либо изменению кальциевого и фосфорного баланса. Содержание кальция и фосфора в крови у больных с манифестным ($p=0,32$; $p=0,40$) и субклиническим гипотиреозом ($p=0,36$; $p=0,44$) не изменилось в сравнении с аналогичными показателями группы контроля. Недостаточная выработка тиреоидных гормонов не вызвала колебаний в экскреции кальция с мочой у больных с манифестным ($p=0,66$) и субклиническим гипотиреозом ($p=0,48$).

Уточняя влияние возрастного фактора на костный метаболизм, мы выявили снижение прочности кости относительно пика костной прочности. Так, у больных с манифестным гипотиреозом ОПС, по данным УЗО, относительно пика костной прочности был выявлен чаще, чем относительно данного возраста и пола. Данные УЗО по Z-критерию у 17 пациентов с манифестным гипотиреозом в возрасте 31–45 лет показали снижение прочности до состояния остеопении у 29,4% ($n=5$) пациентов, а в 70,6% ($n=12$) случаев прочность кости сохранялась. Снижение прочности пяточной кости по T-критерию до уровня остеопении наблюдалось у 23,5% ($n=4$), до состояния остеопороза – в 23,5% ($n=4$) случаев. Прочность кости была сохранена у 53% ($n=9$) больных. Частота формирования ОПС у больных с манифестным гипотиреозом не зависела от возраста ($r=0,22$; $p=0,36$). Исследование установило, что показатели костной прочно-

сти у 18 пациентов манифестным гипотиреозом в возрасте 31–45 лет соответствовали значениям нижней границы нормы: SOS – $1556,94 \pm 38,46$ м/с, BUA $104,47 \pm 15,12$ дБ/млц, STI-T – $88,24 \pm 18,40\%$, T-критерий – $-0,91 \pm 1,39$ SD, STI-Z – $97,88 \pm 20,20\%$, Z-критерий – $-0,06 \pm 1,39$ SD.

Была выявлена отрицательная линейная зависимость показателей прочности кости от уровня ТТГ у больных манифестным гипотиреозом: SOS ($r=-0,64$; $p=0,004$), T-критерий ($r=-0,62$; $p=0,006$), STI-T ($r=-0,66$; $p=0,003$), STI-Z ($r=-0,64$; $p=0,004$) и Z-критерий ($r=-0,69$; $p=0,001$).

У 18 пациентов с субклиническим гипотиреозом в возрасте 31–45 лет данные УЗО по Z-критерию показали сохранение прочности кости в 94,4% ($n=17$) и снижение костной прочности до состояния остеопении в 5,6%

($n=1$) случаях, по T-критерию выявлено снижение костной прочности до уровня остеопении в 33,3% ($n=6$), а в 66,7% ($n=12$) прочность кости сохранялась.

Результаты исследования свидетельствуют, что показатели костной прочности у 18 пациентов с субклиническим гипотиреозом в возрасте 31–45 лет соответствуют значениям нормы: SOS – $1575,28 \pm 25,92$ м/с, BUA $111,28 \pm 13,83$ дБ/млц, STI-Z – $106,61 \pm 15,44\%$, Z-критерий – $0,38 \pm 1,03$ SD, STI-T – $95,22 \pm 15,44\%$, T-критерий – $-0,38 \pm 1,08$ SD и не зависят от возрастного фактора: SOS ($r=0,24$; $p=0,35$), BUA ($r=0,35$; $p=0,16$), STI-T ($r=0,12$; $p=0,64$), T-критерий ($r=0,17$; $p=0,47$), STI-Z ($r=0,12$; $p=0,64$) и Z-критерий ($r=0,25$; $p=0,32$).

Полученные результаты показали отсутствие остеокластической и остеобластической зависимости (уровня пиридинолина, остеокальцина и ЩФ), а также биохимических показателей (кальциемии, фосфоремии, кальциурии) от возраста у пациентов с манифестным и субклиническим гипотиреозом ($r=-0,05$, $p=0,87$; $r=-0,03$, $p=0,92$; $r=-0,05$, $p=0,83$), ($r=-0,05$, $p=0,85$; $r=0,03$, $p=0,91$; $r=-0,25$, $p=0,29$) и ($r=-0,07$, $p=0,76$; $r=0,37$, $p=0,11$; $r=0,31$, $p=0,20$), ($r=-0,15$, $p=0,53$; $r=0,08$, $p=0,73$; $r=-0,09$, $p=0,71$) соответственно.

Выводы

1. Скрининговый метод УЗО пяточной кости у больных с впервые выявленным гипотиреозом доказал клиническую эффективность в диагностике остеопенического синдрома.
2. Остеопенический синдром у больных манифестным гипотиреозом формируется чаще по сравнению с условно здоровыми лицами и пациентами с субклиническим гипотиреозом.
3. Усугубление тяжести гипотиреоза способствует как увеличению частоты встречаемости остеопенического синдрома, так и снижению показателей УЗО пяточной кости.
4. У больных манифестным гипотиреозом выявлена отрицательная линейная зависимость показателей прочности кости от уровня тиреотропного гормона.

5. Среди пациентов с впервые выявленным манифестным гипотиреозом отмечается снижение скорости ремоделирования кости, которое проявилось в снижении уровня маркеров костной резорбции (пиридинолина) в 1,6 раза и маркеров костного формирования (остеокальцина) в 1,31 раза в сравнении с условно здоровыми лицами.
6. У больных репродуктивного возраста с впервые выявленным гипотиреозом возрастной фактор не оказывает влияния на скорость ремоделирования костной ткани.

Литература

1. Аметов А.С., Доскина Е.В. Заболевания эндокринной системы и остеопороз // Рус. мед. журн. 2004. – Т. 12, № 17. – С. 1022–1028.
2. Бондарь И.А., Плотникова Ю.А. Изучение частоты встречаемости и факторов риска развития остеопороза у женщин г. Новосибирска и Новосибирской области // Тезисы докл. Российского конгресса по остеопорозу с международным участием. – Екатеринбург, 2008 – С. 50–51.
3. Марова Е.И., Ахкунбекова 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.
4. Петунина Н.А., Трухина Л.В. Гипотиреоз // Рус. мед. журн. – 2007. – Т. 15, № 1. – С. 1–4.
5. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз : руководство для врачей. – М. : РКИ Соверо-пресс. – 2002. – 168 с.
6. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. – М. : Медиа Сфера, 2004. – 352 с.
7. Щеголева О.А., Меньшикова Л.В. Анализ факторов риска остеопороза у больных первичным гипотиреозом // Тезисы Российского конгресса по остеопорозу, 20–22 октября 2003. – М., 2003. – С. 67.
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. – Vol. 157, No. 24. – P. 629–634.
9. Cimaz R., Guez S. Diagnostic et traitement de l'osteoporose yavvenile // Actives de pediatrie. – 2005. – No. 12. – P. 585–593.
10. Hollowell J.G., Staehling N.W. et al. Serum TSH, T (4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994) National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES – II) // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2002. – Vol. 87. – P. 489–499.
11. Schwartz A.V., Sellmeyer D.E., Strotmeyer E.S. et al. Bone turnover markers in hypothyroid patients // J. Bone Miner. Res. – Vol. 20 (4). – P. 596–603.
12. Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M. et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey // Clin. Endocrinol. – 1995. – Vol. 43, Issue 1. – P. 55–68.

Поступила 20.07.2011