

ОСОБЛИВОСТІ ОСТЕОПОРОТИЧНИХ ЗМІН ПРИ ДИФУЗНОМУ ТОКСИЧНОМУ ЗОБІ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ (огляд літератури та власні дослідження)*

Герасименко Л. В.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків
lenya8804@ukr.net

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АТдоТТГ — антитіла до тиреоглобуліну
Т₃ — трийодтиронин
вТ₃ — вільний трийодтиронін
Т₄ — тироксин
вТ₄ — вільний тироксин
ДТЗ — дифузний токсичний зоб

ТТГ — тиреотропний гормон гіпофізу
МЩКТ — мінеральна щільність кісткової тканини
УЗД — ультразвукове дослідження
ОП — остеопенія
ЩЗ — щитоподібна залоза
ОПЗ — остеопороз
FRAX — Fracture Risk Assessment Tool
РП — репродуктивний період

Дифузний токсичний зоб (ДТЗ) вважається одним із найважчих захворювань ендокринної системи і характеризується хронічним прогресуючим перебігом, важкими ускладненнями та певними труднощами в лікуванні й реабілітації [1–3].

Підвищення продукції тиреоїдних гормонів має істотний вплив на функцію багатьох органів і систем, і зокрема на метаболізм кісткової тканини, що призводить до збільшення активності остеобластів, активації метаболізму мінерального обміну та кісткового ремоделювання [4, 5]. Підсилення остеобластичної активності при ДТЗ викликає по-

рушення мінерального обміну, насамперед, виникнення остеопоротичних змін — остеопенії (ОП) та остеопорозу (ОПЗ) [6, 7].

Надлишок тиреоїдних гормонів також супроводжується підвищенням в крові маркерів формування кісткової тканини [8]. Однак посилення кісткоутворення не компенсує різке підвищення кісткової резорбції та збільшення швидкості ремоделювання, в результаті чого у пацієнтів із ДТЗ відбувається статистично значима втрата зменшення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та підвищення ризику переломів [9].

*Роботу виконано у рамках НДР «Розробити комплекс заходів щодо діагностики, профілактики та лікування системного остеопорозу та остеопенії при дифузному токсичному зобі» (№ держреєстрації 0106U002108).

Автор гарантує повну відповідальність за все, що опубліковано у статті.

Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 26.08.2015.

У жінок ОПЗ зустрічається вчетверо частіше, ніж у чоловіків [10, 11]. За даними Національного фонду остеопорозу (NOF), 10 мільйонів людей у США страждають на остеопороз, 80% з них жінки [12].

Відомо, що в Україні протягом останніх десятиліть у зв'язку з різким збільшення популяції осіб похилого віку, а відповідно й кількості жінок в постменопаузальному періоді, збільшилися випадки ОПЗ. Однак, дані щодо кількості випадків ОПЗ серед жінок репродуктивного віку із ДТЗ не були представлені, що обумовлює актуальність дослідження [10].

Хворим на ДТЗ при відсутності ефекту від медикаментозної антитиреоїдної терапії, при наявності ускладнень захворювання, а також при великих розмірах зобу, його загрудинному розташуванні при лікуванні вагітних жінок та у період лактації показаний хірургічний метод лікування [13–15]. Однак, дотепер він не є методом вибору лікування ДТЗ при ОПЗ.

На тлі лікування існують періоди, коли у крові хворих на ДТЗ можливі підвищення або зниження вмісту тиреоїдних гормонів. Це може стати фактором, котрий гальмує процеси відновлення кісткової тканини. Цей факт і пояснює суперечливість літературних даних щодо впливу методів лікування ДТЗ на структурно-функціональний стан кісткової тканини. Одні автори стверджують, що при досягненні еутиреоїдного стану у хворих на ДТЗ настає нормалізація параметрів кісткової тканини [9, 16], інші ж вказують на зниження МЩКТ тільки в окремих частинах скелета — у шийці стегна [17], в хребті і кістках передпліччя [18, 19].

Вибір лікувальної тактики проводиться в залежності від результатів оцінки показників МЩКТ:

— при виявленні нормальних показників МЩКТ (критерій $T > -1,0$) рекомендуються звичайні заходи профілактики ОПЗ (додавання препаратів кальцію та вітаміну Д, фізичні вправи), а за наявності серйозних факторів ризику ОПЗ (наприклад, тривале лікування кортикостероїдними препаратами) слід рекомендувати подальше спостереження (повторна денситометрія зазвичай один раз на рік) [11, 20].

— при $-1,0 > T > -2,5$ — профілактичні заходи, спрямовані на запобігання переломів і подальшої втрати МЩКТ. Рішення про призначення препаратів для лікування ОПЗ при ОП приймається індивідуально: за наявності декількох факторів ризику прогресування ОПЗ, у разі вказівок в анамнезі на типові для ОПЗ переломи, при виявленні підвищених рівнів маркерів ремоделювання кістки та прогресуванні ОП за даними повторної денситометрії [20, 21].

— при $T \leq -2,5$ — рекомендується прийняття необхідних заходів, спрямованих на профілактику переломів, а також призначення препаратів для лікування ОПЗ [11, 21].

У зв'язку з тим, що МЩКТ є не єдиним фактором, що визначає їх міцність, а ризик переломів збільшується також залежно від віку пацієнта, прийому глюкокортикоїдних препаратів, паління, зловживання алкоголем, інших захворювань, була розроблена система оцінки ризику переломів з урахуванням інших факторів, включаючи і МЩКТ. Названа ця система опитувальник FRAX — fracture risk assessment tool. FRAX являє собою комп'ютерну програму із стандартним набором питань, що дозволяє клініцисту в режимі on-line, оцінити ризик перелому у конкретного пацієнта та прийняти рішення про призначення йому відповідної терапії, в ситуаціях, коли це рішення важко прийняти, ґрунтуючись тільки на результатах денситометрії (наприклад у пацієнта виявлена не дуже виражена ОП). Кожна така програма адаптована для конкретної країни. На даний час для України подібна програма поки не розроблена, але з огляду на схожість умов життя Європейських країн, можна використовувати програми, запропоновані для Швеції та Німеччини [22–24].

На жаль, проблемі остеопоротичних порушень у хворих на ДТЗ також приділяється недостатня увага. Чіткі схеми скринінгу та профілактики остеопенічного синдрому при ДТЗ відсутні. Загальновідомо, що ДТЗ має поліморфізм клінічних форм, однак у жодній з відомих робіт не знайдено порівняльного аналізу перебігу остеопатій при різному клінічному статусі та структурі ЩЗ.

Крім того, аналіз вітчизняної та світової літератури не виявив достатню кількість досліджень, які були б присвячені порівняльному аналізу впливу різних методів лікування ДТЗ на розвиток та перебіг порушень кісткового метаболізму. Потребує глибокого вивчення динаміка остеопенічних порушень у хворих на ДТЗ після досягнення еутирео-

їдного стану як після хірургічного втручання, так і медикаментозної терапії.

Метою цього дослідження було дослідити особливості остеопоротичних змін у жінок репродуктивного віку хворих на ДТЗ за даними основних критеріїв денситометрії (Т та Z).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі хірургічного відділення клініки ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» з 2012 р. до 2014 р. було обстежено 87 жінок хворих на ДТЗ репродуктивного періоду (РП). У 50 із них встановлені зменшення міцності кісткової тканини різного ступеню важкості. За діагнозом хворі розподілені на три групи: 1 — 37 жінок с ДТЗ, але без порушень кісткової тканини, 2 — 27 жінок із ДТЗ та ОП, та 3 — 23 жінки з ДТЗ та ОПЗ (табл. 1).

Діагноз ДТЗ встановлювався за даними клінічного обстеження, анамнезу, функціонального стану ЩЗ із визначенням тиреотропного гормону (ТТГ) (норма — 0,4–4,3 мОд/мл), вільного трийодтироніну (вТ₃) (норма — 2,3–6,3 пмоль/л), тироксину (Т₄) (норма — 50–160 нмоль/л), вільного тироксину (вТ₄) (норма — 10–23 пмоль/л) та антитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ) (норма — менше 65 Од/мл) та загального об'єму ЩЗ на апараті УЗД АЛОКА-SSD-3500, що працює у режимі реального часу і укомплектований датчиком із робочою частотою 7,5 МГц (для ЩЗ).

Зміни в МЩКТ оцінювали за допомогою енергетичної рентгенівської аб-

сорбціометрії (DXA) з визначенням Т та Z-критеріїв. Т-критерій — результат порівняння щільності кісткової тканини пацієнта з еталонним показником. Z-критерій — результат порівняння щільності кісткової маси пацієнта із середнім показником його вікової групи.

Рівні ТТГ, вТ₃, вТ₄ та АТ-ТГ вимірювали фотометричним методом за допомогою імуноферментного аналізатора «StatFax 2100». Показники вТ₃, вТ₄ визначали наборами Схема (Росія) шляхом конкурентного імуноферментного аналізу. Рівень ТТГ визначали набором Хема (м. Москва, Росія) з використанням «Сендвіч»-варіанту імуноферментного аналізу. АТ-ТГ вимірювали набором ОО НПЛ «Гранум» (Україна) за допомогою непрямого імуноферментного аналізу.

Значущість відмінностей для нормально розподілених даних оцінювали за критерієм Ст'юдента (*t*). Зв'язок між показниками оцінювали за допомогою коефіцієнту кореляції Пірсона (*r*). Відмінності вважали за статистично значущі при $p < 0,05$. База даних сформована в ліцензійній програмі Excel. Розрахунки проведено за допомогою програми Statistica 6.

Т а б л и ц я 1

Характеристика груп хворих

Показник	Група та кількість хворих		
	ДТЗ, <i>n</i> = 37	ОП, <i>n</i> = 27	ОПЗ, <i>n</i> = 23
Вік хворого, рік	39,49 ± 1,30	36,30 ± 1,76	39,78 ± 1,62
Тривалість захворювання, рік	4,99 ± 0,79	6,32 ± 1,51	5,00 ± 1,20

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед 87 обстежених жінок хворих на ДТЗ, у 50 виявлені остеопоротичні порушення, що становить 57,47% (ОП — 31,03%, ОПЗ — 26,44), а у 37 — 42,53% обстежених жінок з ДТЗ порушень кісткової тканини не виявлено.

Також нами проведений аналіз виразності остеопоротичних порушень у жінок репродуктивного віку хворих на ДТЗ за даними денситометрії на основі визначення Т і Z-критеріїв і встановлено, що у 3-ї групи хворих зареєстровано збільшення абсолютного значення Т-критерію на 63,95%,

а Z-критерію на 49,25% у порівнянні з 2-ю групою, що вказує на більш глибокі остеопоротичні зміни у даної групи хворих (табл. 2).

Визначені кореляційні взаємозв'язки основних критеріїв денситометрії з тривалістю захворювання на ДТЗ та виявлена залежність Т- та Z-критеріїв від тривалості ДТЗ. З урахуванням знаку критеріїв Т та Z показник r вказує на те, що зі зростанням тривалості захворювання ДТЗ знижується значення цих критеріїв.

Т а б л и ц я 2

Кореляційні взаємозв'язки Т і Z-критеріїв із тривалістю захворювання у жінок хворих на ДТЗ репродуктивного віку з ОП та ОПЗ

Показник	Група та кількість хворих		
	1 група, $n = 19$	2 група (ОП), $n = 26$	3 група (ОПЗ), $n = 21$
Т-критерій	$0,183 \pm 0,170$	$-1,853 \pm 0,090^1$	$-3,038 \pm 0,166^1$
r	-0,375	-0,480 $p < 0,05$	-0,923 $p < 0,01$
Z-критерій	$0,859 \pm 0,149$	$-1,026 \pm 0,108^2$	$-2,083 \pm 0,213^2$
r	-0,473 $p < 0,05$	-0,299	-0,901 $p < 0,01$

Примітка. r — зв'язок з тривалістю захворювання, p — значущість зв'язку; ¹ — значущість відмінностей при порівнянні показників двох груп Т-критерієм, $p < 0,001$; ² — значущість відмінностей при порівнянні показників двох груп за Z-критерієм, $p < 0,01$.

ВИСНОВКИ

- У обстежених жінок із ДТЗ репродуктивного віку порушення кісткової тканини становлять 57,47%, з них ОП — 54%, ОПЗ — 46%.
- Встановлено вірогідний кореляційний зв'язок між тривалістю захворювання ДТЗ та розвитком ОП та ОПЗ.
- На тлі однакової тривалості захворювання на ДТЗ та віку у жінок обстежених груп рівень значущості кореляцій-

ного зв'язку зростає відповідно до важкості порушень кісткової тканини, що може бути пов'язане з наявністю додаткових патогенетичних чинників розвитку остеопоротичного синдрому і вимагає проведення денситометричного дослідження у хворих на ДТЗ, а особливо визначення Т-критерію, який вказує на ранній характер остеопоротичних змін.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Garbuzov PI. Oчерki klinicheskoy jendokrinologii; pod red. Karachenceva JuI, Kravchun NA, П'іној IM, *Har'kov*, 2011:484-489.
- Balabolkin MI, Klebanova EM, Kreminskaja VM. Fundamental'naja i klinicheskaja tireoidologija: ucheb. Posobie, *Moskva*, 2007: 816 p.
- Valdina EA. Zabolevanija shhitovidnoj zhelezy, *Sankt-Peterburg*, 2006: 368 p.
- Verbovaja MV. *Osteoporoz i Osteopatii* 2002; 1:16-19.
- Kotel'nikov GP, Bulgakova SV. Osteoporoz: rukovodstvo, *Moskva*, 2010: 512 p.
- Abel'skaja IS, Nikitina LI, Doroh EA, et al. Novye tehnologii v medicine: diagnostika, lechenie, reabilitacija: materialy nauch.-prakt. konf., *Minsk*, 2002; 1:7-9.
- Rozhinskaja LJ, Belaja ZhE. *Farmateka* 2010; 3:39-45.
- Dadan J, Zbucki R, Sawicki B. *Folia Morphol* 2003; 62(4):443-445.
- Vestergaard P, Mosekilde L. *Thyroid* 2003; 13:585-593.
- Dedov II, Mel'nichenko GA, Belaja ZhE, et al. *Problemy Jendokrinologii* 2011; 1:35-45.
- Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie; pod red. Lesnjak OM, Benevolenskoj LI, *Moskva*, 2010: 272 p.
- Adachi JD. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(9):806-813.
- Hazijev VV. Lokal'nyj dozovanyj kriovplyv v likuvanni dyfuznogo toksychnogo zobu, *Harkiv*, 2003: 22 p.
- Balabolkin MI, Vetshev PS, Petunina NA, et al. *Probl Jendokrinologii* 2000; 4:34.
- Vetshev PS, Balabolkin MI, Petrunina NO, et al. *Hirurgija* 2000; 8:4-7.
- Popa FL, Stanciu M, Rotaru M, et al. Osteoporosis International: Seven th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, *Porto*, 2007; 18(1):130.
- Sahli H, Cheour E, Metoui L, et al. *Tunis Med* 2006; 84(6):382-384.
- Olijnyk OB, Povoroznjuk VV. *Problemy Osteologii* 2011; 14(2):13-19.
- Dhanwal DK, Gupta N. *J Assoc Physicians India* 2011; 59:561-567.
- Lewiecki EM, Miller PD, Bilezikian JP. *N Engl J Med* 2012; 366:1546-1547.
- Yu EW, Finkelstein JS. *JAMA* 2012; 307:2591-2592.
- Kanis JA, Oden A, McCloskey EV, et al. *Osteoporos Int* 2012; 23(9):2239-2256.
- Povoroznjuk VV, Grigor'eva NV. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik* 2011; 2:19-28.
- Interpretation and Use of FRAX® in Clinical Practice from the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation 2010: 12 p.

ОСОБЛИВОСТІ ОСТЕОПОРОТИЧНИХ ЗМІН ПРИ ДИФУЗНОМУ ТОКСИЧНОМУ ЗОБІ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ (огляд літератури та власні дослідження)

Герасименко Л. В.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків
lenya8804@ukr.net

У роботі наведені сучасні дані щодо вивчення факторів ризику, які сприяють формуванню структурно-функціональних порушень кісткової тканини при дифузному токсичному зобі (ДТЗ) та оцінці метаболізму кісткової тканини. У обстежених жінок репродуктивного віку із ДТЗ порушення кісткової тканини становлять 57,47 %, з них остеопенія — 54 %, остеопороз — 46 %. Встановлено вірогідний кореляційний зв'язок між тривалістю захворювання ДТЗ та розвитком ОП та ОПЗ. В результаті дослідження визначена необхідність проведення денситометричного дослідження у хворих на ДТЗ, а особливо визначення Т-критерію, який вказує на ранній характер остеопоротичних змін за наявності ДТЗ.

Ключові слова: дифузний токсичний зоб, остеопенія, остеопороз, мінеральна щільність кісткової тканини.

**ОСОБЕННОСТИ ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ДИФFUЗНОМ
ТОКСИЧЕСКОМ ЗОБЕ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА
(обзор литературы и собственные исследования)**

Герасименко Л. В.

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков
lenya8804@ukr.net*

В работе представлены современные данные об изучении факторов риска, способствующих формированию структурно-функциональных нарушений костной ткани при диффузном токсическом зобе и оценка метаболизма костной ткани. У обследованных женщин репродуктивного возраста с ДТЗ нарушения костной ткани составляют 57,47%, из них остеопения — 54%, остеопороз — 46%. В результате исследования установлена необходимость проведения денситометрического исследования у больных с ДТЗ, а особенно определения Т-критерия, указывающего на ранний характер остеопоротических изменений при наличии ДТЗ.

К л ю ч е в ы е с л о в а: диффузный токсический зоб, остеопения, остеопороз, минеральная плотность костной ткани.

**FEATURES OF OSTEOPOROTIC CHANGES AT THE REPRODUCTIVE AGE
FEMALES WITH DIFFUSE TOXIC GOITER
(literature review and own data)**

L. V. Gerasimenko

*SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv
lenya8804@ukr.net*

It was shown the modern data on the study of the risk factors which contribute to the formation of osseous tissue structural and functional disorders at the diffuse toxic goiter (DTG) patients and evaluation of the bone tissue metabolism. At the surveyed reproductive age women with DTG the bone disorders set up to 57.47% (osteopenia — 54%, osteoporosis — 46%). As the result of the research it was proved the necessity of densitometric examination for DTG patients, especially T-point determination which indicates early character of osteoporotic disorders at DTG.

К e y w o r d s: diffuse toxic goiter, osteopenia, osteoporosis, bone mineral density.