

**ОСОБЕННОСТИ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ
У МОЛОДЫХ МУЖЧИН ПОСЛЕ ТИРОИДЭКТОМИИ**¹ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь²ГУО «Белорусская академия последипломного образования», г. Минск, Беларусь

Основной целью исследования была разработка алгоритма диагностики дефицита костной массы у молодых мужчин после тиройдэктомии на основании изучения факторов риска, влияющих на состояние минеральной плотности кости. Основными статистически значимыми факторами риска дефицита костной массы у молодых мужчин после тиройдэктомии являются длительность супрессивной терапии левотироксином натрия более 10 лет, возраст на момент оперативного вмешательства менее 14 лет и индекс массы тела менее 23 кг/м². При длительности заболевания менее 5 лет дефицит костной массы у молодых мужчин после тиройдэктомии маловероятен.

Ключевые слова: остеопороз, тиройдэктомия, минеральная плотность костной ткани, рентгеновская двуэнергетическая абсорбциометрия, левотироксин натрия

Введение

К важнейшим социально-медицинским проблемам современности наряду с сердечно-сосудистыми, онкологическими заболеваниями и сахарным диабетом относится остеопороз. Установлено, что в связи с увеличением общей продолжительности жизни и ростом числа заболеваний, ассоциированных с нарушением минерализации скелета, остеопороз продолжает распространяться. Эта болезнь затрагивает приблизительно 75 миллионов человек в Европе, США и Японии. В странах Европейского союза каждые 30 секунд регистрируются переломы костей вследствие остеопороза. Прогнозируется, что к 2025 году распространенность инвалидности во всем мире только в результате переломов костей тазобедренного сустава составит около 2,6 миллионов случаев, а число случаев смерти после перелома бедра – будет около 700 000 случаев в год. Несмотря на то, что проблема остеопороза менее характерна для мужчин каждый третий случай перелома бедра происходит у мужчины, при этом уровень смертности после таких переломов на протяжении первого года составляет у мужчин 31% в сравнении с 17% у женщин. После перелома шейки бедра 50% мужчин нуждаются в специальном уходе и наблюдении, а оставшиеся 50% не могут

вернуться к прежней физической активности. На протяжении ближайших 5 лет после перелома только 27% мужчин получают адекватную антирезорбтивную терапию, в то время как 71% женщин находятся на лечении препаратами, согласно стандартным протоколам лечения постменопаузального остеопороза [1]. Среди причин развития остеопороза у мужчин, 50% случаев относятся к идиопатическому, что, вероятнее всего, связано с недостаточно изученными патофизиологическими механизмами развития нарушений минерализации скелета. Кроме социально-медицинских последствий увеличение количества переломов влечет за собой значительные экономические затраты. В 2000 году только прямые затраты на лечение переломов в Европе составили 31,7 млрд. евро, а к 2050 году эта цифра увеличится в 2,5 раза. Ежедневные затраты в Великобритании, связанные с остеопоротическими переломами, составляют 7,2 млн. евро в день [2]. При ряде эндокринных заболеваний, таких как гиперкортицизм, гиперпаратироз, врожденный гипогонадизм, проявления патологии костной ткани настолько очевидны, что сегодня стоит вопрос о включении нарушения МПК в качестве симптома основного заболевания, не выделяя в данном случае вторичный остеопороз в самостоятельную

нозологию. Иным образом обстоят дела с другой патологией, где не получено достоверных доказательств связи развития остеопороза с патологическим процессом. К таким заболеваниям относится экзогенный гипертироз или, другими словами, супрессивная терапия препаратами гормонов щитовидной железы. Практически не изучены вопросы особенностей формирования МПК после тироектомии или гемитироектомии у мужчин молодого возраста с дифференцированным раком щитовидной железы, а также нет четких разъяснений по стратификации риска развития остеопороза у мужчин с тиреоидной патологией в зависимости от длительности заболевания, времени его начала, глубины супрессии тиротропного гормона и объема оперативного лечения.

В Гомельской области количество пациентов после тироектомии составляет более 3000 человек, из них около 500 перенесли оперативное вмешательство в возрасте до 18 лет. Вопросы расчета риска развития у этих пациентов остеопороза не изучались, не отработаны алгоритмы наблюдения данной группы пациентов с точки зрения предотвращения потери костной массы.

Таким образом, основной *целью* данного исследования являлась разработка алгоритма диагностики дефицита костной массы у молодых мужчин после тироектомии в условиях супрессивной терапии левотироксином натрия.

Для решения поставленной цели были определены следующие задачи: 1) определить состояние минеральной плотности костной ткани у здоровых молодых мужчин Гомельской области в возрасте достижения пика костной массы; 2) методом двойной рентгеновской абсорбциометрии оценить состояние минеральной плотности костной ткани у молодых мужчин после тироектомии и определить наиболее значимые факторы риска низкой костной массы; 2) разработать алгоритм диагностики дефицита костной массы у молодых мужчин после тироектомии в условиях супрессивной терапии левотироксином.

Материал и методы исследований

Для решения поставленных задач обследовано 86 пациентов мужского пола в возрасте от 20 до 38 лет, перенесших оперативное вмешательство по поводу дифференцированного рака щитовидной железы и 64 практически здоровых молодых мужчин в качестве группы сравнения. Все субъекты, включенные в исследование, проживали на территории г. Гомеля и Гомельской области. Приглашение для участия в обследовании проводилось путем активного вызова согласно критериям включения. Критериями исключения стали возраст менее 20 лет и старше 40 лет, наличие других заболеваний, косвенно влияющих на костный метаболизм, не считая послеоперационного гипопаратиреоза. Измерение минеральной плотности костной ткани (МПК) и содержание костного минерального компонента выполнено методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с помощью рентгеновского осевого денситометра "LUNAR Prodigy" фирмы "GE" (США) в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». Диагностика нарушения МПК в основной группе проводилась на основании расчета стандартного отклонения МПК соответствующих зон исследования в группе сравнения по Z-критерию. При расчете Z-критерия в основной группе использована следующая формула:

$$Z\text{-критерий} = (\text{МПК}_x - \text{МПК}_{\text{ср}}) / \text{ст. откл. группы сравнения},$$

где МПК_x – МПК индивидуума основной группы, МПК_{ср} – МПК среднее группы сравнения.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи статистических программных пакетов STATISTICA 6.0, Microsoft Excel 2000. и SPSS for Windows 11.5.0.

Результаты исследования

Основную группу обследованных составили 86 мужчин в возрасте от 20 до 38 лет, перенесших тироектомиию в возрасте от 7 до 33 лет с длительностью супрес-

сивной терапии не менее 6 месяцев. Объем оперативного лечения оценивался ретроспективно и по данным медицинской документации. В результате установлено, что 21 пациенту выполнена гемитироидэктомия, 65 пациентам - тотальная тироидэктомия. Характеристика пациентов основной группы представлена в таблице 1.

Исследование МПК проведено в четырех поясничных позвонках (L_1-L_4), проксимальном отделе бедра и предплечье доминантной руки в основной группе и группе контроля. Значения МПК у здоровых молодых мужчин Гомельской области в возрасте достижения пика костной массы составило $1,229 \pm 0,116$ г/см² для поясничного отдела позвоночника, $1,147 \pm 0,140$ г/см² для проксимального отдела бедра и $0,926 \pm 0,078$ г/см² для средней трети лучевой кости. Измерение МПК в основной группе проведено в однотипных зонах скелета. Полученные данные были сопоставлены с денситометрическими показателями контрольной группы с целью расчета Z-критерия по различным разделам скелета. Проведенные расчеты позволили разделить пациентов на 2 подгруппы: подгруппа 1 – нормальная МПК (Z-критерий $> -1,0$) и подгруппа 2 – сниженная МПК (Z-критерий $< -1,0$). В результате было выявлено снижение МПК по предплечью в 11,8% случаев, по бедру в 20,9% случаев и по поясничному отделу позвоночника в 30,2% от общего количества пациентов. Таким образом, из приведенных данных видно, что наибольшее количество пациентов со сниженным МПК выявлено при исследовании костей поясничного отдела позвоночника с преимущественно трабекулярным строением костной ткани.

С целью выявления вероятных факторов, влияющих на МПК, проведен корреляционный анализ между клиничко-

анамнестическими показателями и показателями МПК. Для построения корреляционной матрицы в анализ были включены такие признаки, как возраст пациента, наличие переломов в анамнезе, возраст на момент тироидэктомии, длительность заболевания, объем оперативного вмешательства, суточная доза левотироксина, а также индивидуально рассчитанная на единицу массы тела. В результате были обнаружены статистически значимые ($p < 0,05$) прямые взаимосвязи между возрастом на момент тироидэктомии и МПК поясничного отдела позвоночника ($r_s = 0,24$), МПК лучевой кости ($r_s = 0,37$) и ультрадистального отдела предплечья ($r_s = 0,33$). Для оценки параметров функции зависимости МПК от возраста на момент оперативного лечения была построена регрессионная модель, на основании которой можно предположить, что возраст начала заболевания имеет достоверное влияние на МПК поясничного отдела. Полученная зависимость носила полиномиальный характер с точкой разрыва, определенной уравнением кусочно-линейной регрессии (Piecewise linear regression) в возрасте около 18 лет. При оценке корреляционных взаимосвязей МПК поясничного отдела позвоночника пациентов, перенесших тироидэктомию в возрасте до 18 лет, выявлена положительная умеренная взаимосвязь с возрастом оперативного вмешательства ($r_s = 0,32$; $p < 0,05$), в то время как при исследовании корреляции МПК у пациентов, перенесших оперативное вмешательство в возрасте старше 18 лет, такая взаимосвязь отсутствует ($r_s = 0,10$; $p < 0,537$). Таким образом, при более раннем возрасте на момент оперативного вмешательства отмечена более низкая МПК поясничного отдела позвоночника. При анализе взаимосвязи длительности заболева-

Таблица 1 – Клиническая характеристика основной группы мужчин после тироидэктомии (n = 86)

Показатель	M ± ст.откл.	ДИ 95%
Возраст, лет	26,2 ± 4,4	25,2 - 27,1
Возраст на момент оперативного лечения, лет	18,5 ± 6,3	17,2 - 19,9
Длительность супрессивной терапии, лет	7,6 ± 3,8	6,8 - 8,5
Среднесуточная доза левотироксина, мкг/сут	194,2 ± 3,9	186,4 - 202,0
Индивидуальная суточная доза левотироксина, мкг/кг/сут	2,52 ± 0,05	2,43 - 2,62

ния и МПК установлены обратные корреляционные взаимосвязи с МПК поясничного отдела позвоночника (-0,31; $p < 0,05$), МПК бедра (-0,28; $p < 0,05$) и МПК лучевой кости (-0,23; $p < 0,05$). Количество пациентов со сниженной МПК в поясничном отделе позвоночника увеличивается с 14,0% в группе с длительностью заболевания менее 5 лет до 30,2% в группе с длительностью заболевания более 10 лет.

При изучении особенностей МПК при тиреоидэктомии важным является вопрос о влиянии объема оперативного лечения на МПК. Известно, что основным источником кальцитонина является щитовидная железа, где С-клетками синтезируется данный гормон, который относится к кальций-регулируемым гормонам и играет важную роль в кальциево-костном метаболизме [3]. Данным исследованием был охвачен 21 пациент после гемитироидэктомии и 65 пациентов – тиреоидэктомии. Исключив из анализа пациентов с достоверным послеоперационным гипопаратиреозом, были проанализированы клинико-гормональные особенности этих двух групп. После сравнения МПК различных отделов скелета не выявлено достоверных ($p > 0,05$) отличий минеральной плотности кости у пациентов, которым выполнен различный объем оперативного вмешательства. Таким образом, объем проведенного оперативного лечения

(тотальная тиреоидэктомия или гемитироидэктомия) не оказывает влияния на МПК у мужчин с ДРЩЖ.

Одним из ключевых моментов в анализе причин развития остеопороза у пациентов с тиреоидной патологией является выявление связи уровня тиротропного гормона и состоянием МПК. По степени супрессии ТТГ пациенты основной группы были разделены на 3 подгруппы. В первую подгруппу были включены пациенты с уровнем ТТГ менее 0,01 мМе/л, во вторую вошли пациенты с ТТГ от 0,01 до 0,5 мМе/л, третью подгруппу составили пациенты с уровнем ТТГ более 0,5 мМе/л. При сравнении значений МПК различных отделов скелета с помощью теста Крускала-Уоллиса не было выявлено статистически значимых различий показателей МПК в зависимости от глубины супрессии тиротропного гормона.

С учетом значительного количества выявленных разнонаправленных связей исследуемых признаков и МПК проведена статистическая обработка данных с использованием метода логистической регрессии. Методом пошагового отбора значимых коэффициентов для включения в модель проведены расчеты и выявлены признаки, влияющие на МПК с различной степенью статистической значимости (таблица 2).

На основании полученных результатов предлагается следующий алгоритм диагно-

Таблица 2 – Результаты расчета относительного риска (ОР) снижения МПК поясничного отдела позвоночника у мужчин после тиреоидэктомии

Влияющий признак	Критерий сопряженности χ^2	Относительный риск (ОР)	95% Доверительный интервал		Оценка значимости прогностических признаков p	
			нижний предел	верхний предел		
Возраст на момент оперативного лечения	< 14 лет	10,03	5,46	1,87	15,97	0,002
	14-18 лет	1,03	0,59	0,20	1,69	0,321
	> 18 лет	3,52	0,40	0,15	1,07	0,067
Переломы в анамнезе	Да	1,98	2,05	0,76	5,53	0,159
	Нет	1,99	0,49	0,18	1,31	0,155
Наличие гипопаратиреоза	Да	3,23	0,20	0,02	1,65	0,135
	Нет	3,23	5,00	0,61	41,30	0,072
Длительность терапии левотироксинном	< 5 лет	10,12	0,08	0,01	0,67	0,001
	5-10 лет	0,53	0,71	0,28	1,80	0,469
	> 10 лет	11,59	5,72	2,05	15,98	0,001
Индекс массы тела, кг/м ²	ИМТ < 23	5,01	3,00	1,14	7,88	0,026
	ИМТ 23-25	0,20	0,80	0,29	2,12	0,660
	ИМТ > 25	3,33	0,39	0,14	1,12	0,079

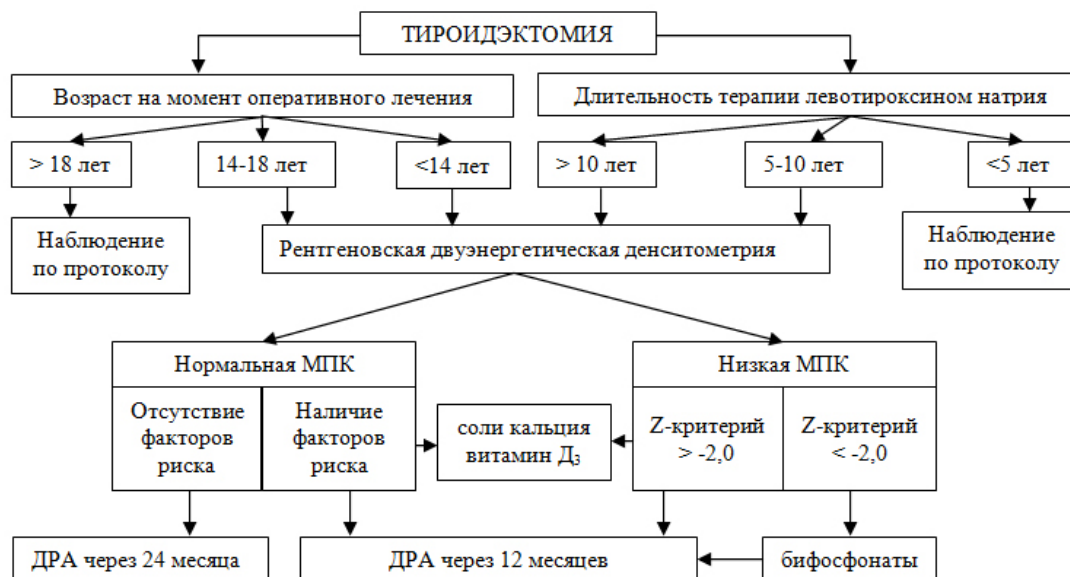


Рисунок 1 – Алгоритм диагностики низкой костной массы у молодых мужчин после тиреоидэктомии

стики дефицита костной массы у молодых мужчин после тиреоидэктомии (рисунок 1).

Заключение

Таким образом, статистически значимыми ($p < 0,05$) факторами риска снижения минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника у мужчин молодого возраста после тиреоидэктомии являются возраст на момент оперативного лечения – менее 14 лет ($OR = 5,46$; $95\%ДИ: 1,87-15,97$; $p = 0,002$), длительность заболевания после тиреоидэктомии более – 10 лет ($OR = 5,72$; $95\%ДИ: 2,05-15,98$; $p = 0,001$) и индекс массы тела менее 23 кг/м^2 ($OR=3,00$; $95\% ДИ: 1,14-7,88$; $p = 0,026$). При длительности заболевания, составляющей менее 5 лет ($OR = 0,08$; $95\%ДИ: 0,01-0,67$; $p = 0,001$), дефицит костной массы у молодых мужчин после тиреоидэктомии маловероятен.

Разработанный алгоритм диагностики нарушения МПК у молодых мужчин после тиреоидэктомии позволит выявлять

дефицит костной массы, оптимизировать сроки супрессивной терапии левотироксином натрия и проводить адекватные и своевременные профилактические и лечебные мероприятия для предотвращения низкотравматических переломов.

Библиографический список

1. Johnel O. An estimate of the world-wide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures / O. Johnel, J.A. Kanis // *Osteoporos. Int.* – 2006. – Vol. 17, № 12. – P. 1726-1733.
2. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds / J.A. Kanis [et al.] // *Osteoporos. Int.* – 2001. – Vol. 12, № 5. – P. 417-427.
3. Calcitonin is expressed in gonadotropes of the anterior pituitary gland: its possible role in paracrine regulation of lactotrope function / Y. Ren [et al.] // *J. Endocrinol.* – 2001. – Vol. 171, № 2. – P. 217-228.