
На правах рукописи

Лес

Ночевная Лидия Борисовна

**ВОЗМОЖНОСТИ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ
В ДИАГНОСТИКЕ ОСТЕОПОРОЗА
У БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

14.01.02 – эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научные руководители:
доктор медицинских наук

Килина Оксана Юрьевна

доктор медицинских наук,
профессор

Павленко Ольга Алексеевна

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук,
профессор, ФГБУ «НИИ онкологии» СО
РАМН, зав. отд. лучевой диагностики

Фролова Ирина Георгиевна

доктор медицинских наук, ФГБУ «НИИ те-
рапии» СО РАМН, ведущий научный со-
трудник лаборатории клинико-
популяционных и профилактических ис-
следований терапевтических и эндокрино-
логических заболеваний

Рымар Оксана Дмитриевна

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Омск.

Защита состоится «12» 05 2012 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.036.01 при ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН по адресу: 634012, г. Томск, ул. Киевская 111а

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2012 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., профессор



И.Н. Ворожцова

2012 А
14404

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Одной из актуальных проблем в общей медицинской практике является своевременная диагностика и лечение остеопороза до возникновения первого остеопоротического перелома. Несмотря на установленный факт формирования остеопенического синдрома (ОПС) у больных тиреопатиями и на тяжесть его последствий многие аспекты развития данного осложнения остаются неясными.

Прежде всего, имеются недостаточные и противоречивые сведения о частоте встречаемости ОПС у больных тиреопатиями, о влиянии на развитие остеопороза функционального состояния щитовидной железы.

На сегодняшний день доказано, что избыточная продукция тиреоидных гормонов влечет развитие ОПС [Риггз Б.Л., Мелтон Л.Д., 2000; Рожинская Л.Я., 2000; Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., 2007; Бондарь И.А., Плотнокова Ю.А., 2008], но существуют разные мнения о преимущественном поражении периферического или осевого скелета. Проведенные в Екатеринбурге исследования показали, что тиреотоксикоз повышает преимущественно риск переломов трубчатых костей [Попов А.А., 2003]. Недостаточно изучены вероятность и сроки восстановления минеральной плотности костной ткани до исходного уровня в различных отделах скелета при достижении стойкого эутиреоидного состояния. Т. Diamond считает, что восстановление минеральной плотности костной ткани наблюдается спустя 4 месяца [Diamond T., 1994], тогда как другие называют срок 12 месяцев лечения [Abe E., Marians R.C., 2003, Вербова М.В., 2005], а Н. Rosen утверждает, что с ремиссией тиреотоксикоза сохраняются явления остеопении в течение 3–5 лет, в связи с чем рекомендует назначение пациентам препаратов остеотропного ряда [Rosen H., 1993].

Дискуссионным остается вопрос о влиянии гипотиреоза на формирование ОПС. Заслуживают большого внимания вопросы влияния приема синтетических тиреоидных гормонов на формирование ОПС. Недостаточно ясно, воздействует ли прием синтетических препаратов тиреоидных гормонов, а также их дозы и длительность приема препаратов на костный метаболизм. По данным Щеголевой О.А. было показано, что такое лечение не оказывало отрицательного действия на достижение максимальной костной массы [Щеголева О.А. и др., 2004]. Существуют противоречивые данные о воздействии дозы заместительной и супрессивной тиреоидной терапии и длительности приема препаратов на костный метаболизм [Garton M., Reid I., Loveridge N. и др., 1994; Greenspan S.L. и др., 1999; Franklyn J.A., Greenspan S.L., Greenspan F.S., 1999; Цыганкова Е.В., 2000, Романов Г.Н., 2007].

Немаловажен выбор метода диагностики состояния костной ткани у больных тиреоидной патологией. Важное значение в установлении остеопороза имеют лучевые методы исследования, однако вопрос об их роли в установлении факторов риска развития остеопороза у больных с тиреопатиями остается открытым. Так, несмотря на признание в качестве золотого стандарта в диагностике остеопороза двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, существует мнение о недостаточной чувствительности этого метода в установлении риска возникновения переломов у больных [Hofbauer L.C., Vivesc S.C., 2007]. Практически отсутствуют данные об изучении состояния прочности губчатой кости при тиреоидной патологии. Получено недостаточно данных о сравнительной эффективности лучевых методов исследования - двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, количественной компьютерной томографии, ультразвуковой остеометрии - в диагностике ОПС у больных тиреопатиями. Не исследованы особенности изменения микроархитектоники

трабекулярной кости у пациентов с тиреопатиями по данным анализа томографических изображений.

Исследование прочности кости определило наш интерес в изучении клинико-экономической эффективности использования ультразвуковой остеометрии (УЗО) для скринингового исследования больных с тиреопатиями.

Цель исследования. Обосновать целесообразность внедрения ультразвуковой остеометрии в алгоритм обследования пациентов с заболеваниями щитовидной железы и оценить состояние костного метаболизма у больных с тиреопатиями.

Задачи исследования:

1. Оценить возможности компьютерной томографии с последующим анализом микроархитектоники костной ткани в диагностике остеопороза применительно к новой области исследования - пяточной кости.

2. Выявить преимущества и недостатки ультразвуковой остеометрии пяточной кости в оценке состояния костной ткани на основании сопоставления с результатами двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии осевого и периферического скелета, компьютерной томографии пяточной кости с последующим анализом микроархитектоники костной ткани.

3. Установить влияние функционального состояния щитовидной железы на характеристики костной ткани по данным лучевых и лабораторных методов исследования.

4. Обосновать клинико-экономическую эффективность внедрения ультразвуковой остеометрии, как скринингового метода для оценки костной прочности у больных с заболеваниями щитовидной железы и разработать алгоритм своевременной диагностики остеопенического синдрома.

Научная новизна. Впервые апробирован и обоснован способ диагностики остеопороза, основанный на компьютерной томографии пяточной кости с последующим анализом микроархитектоники костной ткани и разработаны предварительные критерии нормальной и остеопоротически измененной кости для периферического отдела скелета (пяточной кости).

Впервые научно обоснована возможность эффективного применения метода ультразвуковой остеометрии пяточной кости с целью диагностики остеопенического синдрома у больных с различными формами тиреопатий на основании сравнения с показателями условно здоровых лиц, сравнительного анализа диагностической эффективности лучевых методов в диагностике остеопороза и на основании оценки клинико-экономической эффективности ультразвуковой остеометрии.

Впервые представлен комплексный подход к оценке состояния костного метаболизма у больных с патологией щитовидной железы, включающий лучевые и лабораторные методы исследования. Установлены факторы (избыточная и недостаточная продукция щитовидной железой тиреоидных гормонов, прием тиреоидных гормонов в супрессивной дозе) и механизмы отрицательного влияния (стимуляция остеокластической активности, снижение остеокластической и остеобластной активности) на состояние костной прочности у больных с различной патологией щитовидной железы.

Практическая значимость:

Разработан алгоритм обследования больных тиреопатиями, направленный на своевременную диагностику остеопенического синдрома.

Обосновано внедрение ультразвуковой остеометрии в алгоритм обследования у больных тиреопатиями для своевременной диагностики остеопении и остеопороза как с клинической, так и экономической точки зрения.

Своевременное выявление остеопенического синдрома будет способствовать разработке профилактических мероприятий, направленных на сохранение (нормализацию) костного метаболизма у пациентов с различной патологией щитовидной железы.

Положения, выносимые на защиту:

1. Анализ микроархитектоники трабекулярной кости по данным компьютерной томографии пяточной кости позволяет успешно различать нормальную и остеопоротически измененную кость. Установленная положительная корреляционная связь показателей микроархитектоники с показателями ультразвуковой остеометрии пяточной кости позволяет считать ультразвуковую остеометрию методом характеризующим качество кости.

2. Ультразвуковая остеометрия пяточной кости может быть предложена в качестве метода оценки состояния костной ткани у пациентов с патологией щитовидной железы на основании сопоставимости результатов ультразвукового исследования и данных двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии по частоте и диагностической эффективности выявления остеопенического синдрома и на основании сильных корреляционных связей показателей ультразвуковой остеометрии с уровнем минерализации кости.

3. По данным ультразвуковой остеометрии наличие патологии щитовидной железы приводит к формированию остеопенического синдрома в 42,5 % наблюдений. Наибольшая частота остеопенического синдрома наблюдается среди больных с тиреотоксикозом (68,5 %). Основными неблагоприятными факторами, влияющими на метаболизм костной ткани и костную прочность у пациентов с тиреопатиями, являются нарушения функционального состояния щитовидной железы, тяжесть заболевания, его стаж, возраст в котором развилось заболевание, доза и длительность принимаемой заместительной и супрессивной терапии.

4. Скрининговое исследование прочности кости у пациентов с тиреопатиями с использованием ультразвуковой остеометрии является эффективным методом как с клинической, так и с экономической точки зрения.

Апробация результатов исследования. Основные результаты работы были доложены и обсуждены на заседании Общества эндокринологов в г. Томске (2005 – 2009), IV региональной конференции, посвященной 50-летию кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Сибирского государственного медицинского университета 18-20 сентября 2006 г. в г. Томске, IV Всероссийском тиреоидологическом конгрессе в г. Москве в 2007г., Балтийском форуме современной эндокринологии в г. Санкт-Петербурге 1-2 июня 2008г., Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Высокотехнологичные методы диагностики и лечения заболеваний сердца, крови и эндокринных органов» в г. Санкт-Петербурге в 2009 г., III Сибирском съезде эндокринологов с международным участием от 18-20 февраля в г. Красноярске в 2009г., Всероссийском конгрессе «Современные технологии в эндокринологии» в г. Москве в 2009г., межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы эндокринологии» от 18-19 ноября в г. Томске в 2010г., студенческой научно-практической конференции (г. Томск, 2010), II Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием от 26—27 октября в г. Томске в 2011.

Внедрение полученных результатов. Результаты работы внедрены в деятельность эндокринологической службы поликлинического отделения МЛПУ «МСЧ № 2 г. Томска», эндокринологического отделения консультативно-диагностической

поликлиники ОГУЗ «Томская областная клиническая больница», включены в материалы лекционного курса и практические занятия на кафедре эндокринологии и диабетологии с курсом ФПК и ППС ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России.

Публикации по теме диссертации. По материалам исследования опубликовано 12 печатных работ, в том числе две в журнале, рекомендованном ВАК Минобрнауки России.

Личное участие автора в получении результатов. Автор принимал непосредственное участие в получении, обработке и анализе материалов, представленных в диссертации.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 178 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, включающих обзор литературы, материал и методы исследования, собственные результаты, заключение, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы, который включает 213 источник, в том числе 117 – отечественных и 96 – зарубежных. Работа иллюстрирована 30 таблицами, 29 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре лучевой диагностики Сибирского государственного медицинского университета (зав. каф., д-р мед. наук, профессор В.Д. Завадовская), эндокринологии и диабетологии Сибирского государственного медицинского университета (зав. каф., д-р мед. наук, профессор И.Н. Ворожцова). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, № 1002 от 20.04.09.

В исследование включены три группы обследуемых: пациенты с первичным остеопорозом, пациенты с тиреопатиями и условно здоровые лица (контрольная группа).

Контрольную группу составили 45 человек, не имеющих заболеваний, способствующих развитию ОПС. Результаты исследования 15 представителей контрольной группы в возрасте $25,22 \pm 5,34$ лет (7 женщин и 8 мужчин) стали основой для формирования критериев нормальной трабекулярной кости и для обоснования эффективности оценки структуры трабекулярной кости по данным компьютерной томографии. Другие 30 обследованных лиц в возрасте $34,36 \pm 7,56$ лет (28 женщин и 2 мужчин) участвовали в исследовании с целью выявления влияния тиреопатий на состояние костного метаболизма.

Пациенты с первичным остеопорозом включены в исследование с целью сравнительного анализа диагностической эффективности лучевых методов в выявлении остеопороза, а также для апробации метода оценки структуры кости по данным компьютерной томографии применительно к пяточной кости. Группа представлена 48 больными в возрасте ($59,19 \pm 9,82$) лет, из них – 46 женщин и 2 мужчин. По возрасту данная группа статистически значимо отличалась от контрольной группы ($p=0,00$), что соответствует критериям включения в группу. Данная группа состояла из лиц, перенесших перелом в типичном месте (лучевой кости) в течение последних 3 лет. С помощью опроса по специально составленным анкетам и клиничко-лабораторного исследования у всех пациентов были исключены заболевания, являющиеся причиной развития вторичного остеопороза.

Исследование пациентов с остеопорозом включало ультразвуковую остеометрию пяточной кости ($n=18$), рентгеновскую денситометрию осевого скелета ($n=25$) и периферического скелета (кости предплечья) ($n=37$), компьютерную

томографию пяточной кости (n=15), с последующим анализом томографических изображений.

С целью оценки влияния функции щитовидной железы на костную ткань в исследование были включены 175 пациентов репродуктивного возраста с различными заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ), из них - 13 (7,4%) мужчин и 162 (92,6%) женщин в возрасте (36,32±7,15) года. Для выявления влияния функции щитовидной железы данные пациентов с тиреопатиями сравнивались с аналогичными данными контрольной группы. Все группы обследованных были сопоставимы по возрасту и полу (Рис.1).

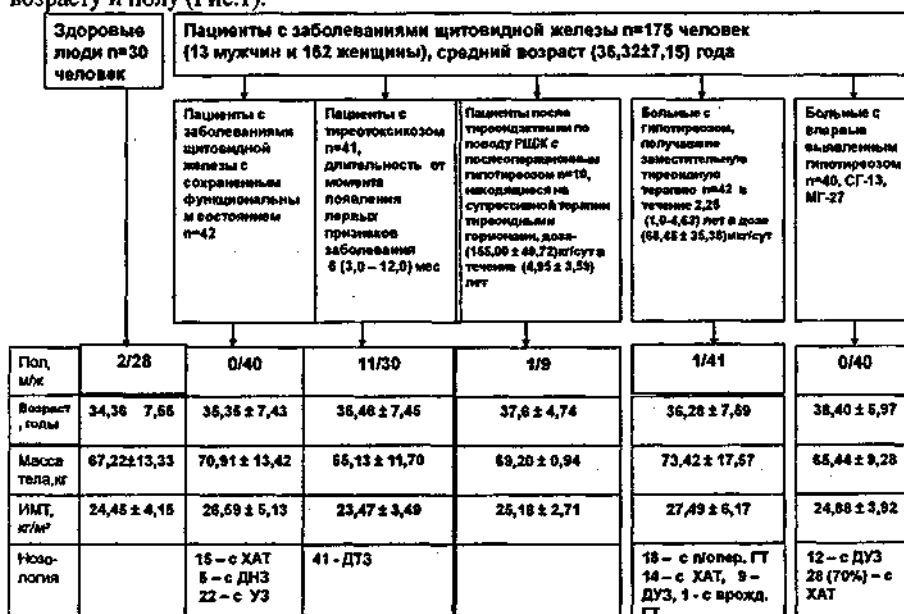


Рис. 1. Характеристика группы пациентов с тиреопатиями и лиц контрольной группы, обследованных с целью оценки влияния функции щитовидной железы на состояние костной ткани

Первая группа исследования сформирована 42 женщинами с тиреопатиями с сохраненной функцией щитовидной железы (ЩЖ). Во 2-ю группу вошел 41 пациент с тиреотоксикозом. На момент обследования впервые выявленный диффузно-токсический зоб (ДТЗ) или его рецидив наблюдался у всех больных при уровне тиреотропного гормона (ТТГ) – 0,04 (0,03–0,00) мкМЕ/мл. Длительность от момента появления первых признаков заболевания до обращения к эндокринологу составляла в среднем 6 (3,0 – 12,0) месяцев. Тиреостатическая терапия была назначена после уточнения функционального состояния ЩЖ и проведения полного объема исследований. Для уточнения влияния длительности тиреотоксикоза на костный обмен группу с ДТЗ мы разделили на 2 подгруппы. Принцип деления основывался на данных медианы времени появления первых признаков заболевания – 6 месяцев. В первую подгруппу вошли 15 человек с длительностью заболевания в среднем 3 (2–4) месяцев, вторая подгруппа состояла из 26 больных со стажем

тиреотоксикоза 10,5 (6–15,75) месяцев. Третья группа состояла из 10 пациентов, перенесших тиреоидэктомию по поводу рака щитовидной железы и находящихся на супрессивной терапии левотироксином в дозе $(155,00 \pm 49,72)$ мкг/сут в течение $(4,95 \pm 3,59)$ лет. Уровень ТТГ составил $0,03 \pm 0,04$ мкМЕ/мл.

Пятая группа, состоявшая из больных с впервые выявленным гипотиреозом, была представлена 40 женщинами. Для уточнения влияния тяжести гипотиреоза общую группу больных мы разделили на две подгруппы, которые составляли 20 пациентов с субклиническим (ТТГ – $9,03 \pm 3,36$) и 20 больных манифестным гипотиреозом (ТТГ – $11,78 \pm 4,80$).

Для уточнения влияния возраста на метаболизм костной ткани все исследуемые группы были разделены на подгруппы в зависимости от возраста пациентов: от 18 до 30 лет, и от 31 до 45 лет. Разделение на подгруппы произошло относительно возраста достижения пика костной массы 20-30 лет и сохранения ее плато [Cimaz R., Guez S., 2005].

Все пациенты были ознакомлены с целью исследования, после чего дали письменное информированное согласие на участие в нем. Всем пациентам с тиреопатиями, у которых выявлено снижение прочности кости были назначены препараты кальция, больным с первичным остеопорозом – антирезорбтивная терапия, препараты кальция и витамина D₃. У исследуемых пациентов с тиреопатиями исключены репродуктивные нарушения, заболевания и состояния, способствующие нарушению прочности кости. В программу скринингового исследования пациентов с тиреопатиями методом УЗО мы включили группы пациентов, у которых доказали влияние тиреоидных гормонов на формирование ОПС.

Объем щитовидной железы и ее структура определялись с помощью ультразвукового сканера «MYLAB-15» производства PIE Medical Equipment B.V., Нидерланды с использованием датчика с частотой 12,5 MHz, в работающем режиме реального масштаба времени. Функциональное состояние щитовидной железы оценивали с помощью определения базальных концентраций тиреотропного гормона (ТТГ), 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™ предназначенного для автоматического проведения иммуноферментного анализа фирмы «ADALTIS». Нормальные значения ТТГ соответствовали $(0,23-3,4)$ мкМЕ/мл, св. Т4 $(10,2-23,2)$ пмоль/л, общего Т3 $(0,82-2,8)$ нмоль/л.

Минеральную плотность кости (МПК) оценивали с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) на аппарате EXCELL, производства NORLAND, США. Измерение проводилось по трем областям: поясничный отдел позвоночника, бедренная кость и предплечье.

Компьютерная томография (КТ) пяточной кости была выполнена 15 пациентам с первичным остеопорозом и 15 лицам контрольной группы. Использовали режим сканирования для поясничного отдела позвоночника (напряжение 130 kV, сила тока – 150 mAs). Матрица на сканограмме и срезах – 512×512 . Для реализации цели исследования было разработано программное обеспечение, предназначенное для анализа томографических изображений на персональном компьютере. Анализ томографического изображения включал расчет относительного объема

трабекулярной кости (V_{tr}/V_{total}), числа трабекул (N_{tr}) в 1 мм^2 , толщину трабекул (Str), толщину кортикального слоя.

Для оценки состояния прочности костной ткани использовался метод УЗО на ультразвуковом остеометре "Achilles Express" фирмы Lunar, США с частотой датчиков 500 кГц на базе консультативного центра Сиб МУ. Измерения проводились в проекции пяточной кости.

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

О состоянии костного метаболизма судили по концентрации в сыворотке крови биохимических маркеров костного формирования (щелочная фосфатаза, остеокальцин) и маркера резорбции кости (пиридинолин). Определение активности общей щелочной фосфатазы проводилось с применением набора реактивов в сыворотке крови «Новофосфал (В-8010)» на биохимическом анализаторе SAPHIRE-400. (Нормальные величины 50-250 Е\л). N-MID Остеокальцин определяли иммуноферментным набором N-MID™ Osteocalcin One Step ELISA KIT в сыворотке на анализаторе Personal LAB™ предназначенного для автоматического проведения иммуноферментного анализа фирмы «ADALTIS». (Нормальные значения – 11-24 нг/мл). Определение концентрации маркера костной резорбции пиридинолина рассчитывали также иммуноферментным набором в сыворотке на анализаторе Personal LAB™ предназначенного для автоматического проведения иммуноферментного анализа фирмы «ADALTIS». (Нормальные значения 45-1035 нг/мл).

Определение концентрации неорганического фосфора в сыворотке крови проводилось с помощью набора реагентов (реагент №1.- Молибденовый реагент, реагент № 2 – детергент, калибратор – 1,615 ммоль/л) используя спектрофотометрический метод без депротенинизации. (Нормальные значения – 2,7 - 4,5 мг/100 мл (0,87-1,45ммоль/л). Определение общего кальция в моче исследовалось калориметрическим методом с о-крезолфталеином на полностью автоматизированном биохимическом многопараметровом анализаторе открытого типа "EOS Bravo". (Нормальные величины – 2,50 – 7,75 ммоль/сутки). Определение общего кальция в крови проводилось на полностью автоматизированном биохимическом многопараметровом анализаторе открытого типа "EOS Bravo" калориметрическим методом с о-крезолфталеином (Нормальные величины – 2,1 – 2,6 ммоль/л).

Для обоснования экономической эффективности скринингового исследования прочности кости у пациентов с тиреопатиями использован метод "затраты-эффективность", анализ «затраты – выгода».

При проведении данного типа анализа рассчитывали соотношение затраты – эффективность по формуле: $CEA = DC + IC / Ef$, где

- CEA – соотношение затраты – эффективность (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности)
- DC – прямые затраты;
- IC – непрямые затраты;
- Ef – эффективность лечения, обследования (в выбранных единицах).

Анализ «затраты-выгода» строился на оценке соотношения затрат и экономического эффекта от использования медицинских технологий (в нашем случае соотношения затрат, которые могли бы иметь место в будущем при отсутствии скрининга прочности кости методом УЗО к затратам на проведение скринингового исследования прочности кости методом УЗО у пациентов с тиреопатиями и лечение выявленных нарушений).

При расчете расходов были использованы цены 2007-2008гг. Выборка больных тиреопатиями в исследование складывалась из впервые обратившихся пациентов, наблюдавшихся больных у эндокринологов поликлиник города Томска и проходивших обследование при проведении дополнительной диспансеризации согласно приказу Минздравсоцразвития России от 20.02.2008 № 80н. Исследования проводились в течение 2003-2008 гг.

Для статистического анализа применялась программа SPSS 11,5. Достоверность различий показателей между сравниваемыми группами устанавливали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, t-критерия Стьюдента, предварительно 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 равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Одной из задач нашего исследования явилась оценка возможностей КТ-исследования пяточной кости с последующим анализом микроархитектоники кости в диагностике остеопороза. Эта же задача включала разработку критериев нормальной трабекулярной и остеопоротически измененной кости по данным КТ-исследования и анализа томограмм. Для выполнения этих задач мы исследовали 15 человек контрольной группы и 15 больных с первичным остеопорозом.

Все обследуемые представители контрольной группы были опрошены по специально разработанной анкете с целью исключения травматических повреждений скелета и заболеваний, являющихся причиной развития вторичного остеопороза. Для подтверждения отсутствия снижения костной прочности всем проводилась ультразвуковая остеометрия пяточной кости. У всех обследованных представителей контрольной группы был исключен остеопороз и даже остеопения, что позволило нам при дальнейшем исследовании трабекулярной структуры говорить о нормальной неизменной костной ткани у лиц этой группы.

Все обследованные нами больные остеопорозом также были опрошены для исключения метаболических и хронических заболеваний, являющихся причиной вторичного остеопороза. Тринадцать (86,7%) пациентов имели клинические проявления остеопороза в виде нарушения осанки и снижения роста, ноющих болей в области позвоночника и тазобедренных суставов. У 15 (100,0%) в анамнезе присутствовали остеопоротические переломы лучевой кости. Для подтверждения диагноза и уточнения степени потери костной прочности всем пациентам была также выполнена УЗО пяточной кости. В то же время все показатели костной прочности по данным УЗО у больных остеопорозом были достоверно ниже по сравнению с группой здоровых лиц ($p=0,01$). Снижение индекса жесткости относительно значений, соответствующих пиковой костной массе, в группе больных остеопорозом во всех случаях превышало 25%, что свидетельствует о значительном снижении костной прочности. В итоге, на основании результатов остеометрии

согласно критериям ВОЗ (т.е. по количеству стандартных отклонений от показателей лиц 25-30 летнего возраста) мы у всех пациентов подтвердили наличие остеопороза. Результаты сравнения показателей остеометрии обследованных пациентов со среднестатистическими показателями лиц того же возраста и пола, а также исключение путем анкетирования факторов провоцирующих развитие вторичного остеопороза, позволяют считать, что выявленный у всех пациентов данной группы остеопороз был первичным.

Следующим этапом исследования контрольной группы и больных остеопорозом являлась КТ пяточных костей с последующим анализом компьютерных томограмм с помощью специально разработанного программного обеспечения на персональном компьютере с целью анализа микроархитектоники трабекулярной кости. Анализ компьютерных томограмм включал измерение толщины кортикального слоя пяточной кости, определение относительного объема трабекулярной кости (V_{tr}/V_{total}), определение количества трабекул на 1 мм^2 (N_{tr}) и средней толщины трабекул (S_{tr}). Результаты КТ-исследования и цифровой обработки томографических изображений в контрольной группе и группе больных остеопорозом представлены в таблице 1. Толщина кортикального слоя имела тенденцию к уменьшению у пациентов с остеопорозом, но статистически не значимо отличалась в исследуемых группах. Среднее значение V_{tr}/V_{total} в группе больных первичным остеопорозом составило $0,23 \pm 0,05$ и было статистически значимо ниже, чем в контрольной группе. При сравнении показателей микроархитектоники было установлено, что статистически достоверные отличия среди показателей структуры трабекулярной кости наблюдается лишь в N_{tr} , а значения S_{tr} различаются не значимо.

Сравнительный анализ эффективности лучевых методов (УЗО и DXA) в диагностике остеопороза

Для выбора метода исследования состояния костной ткани у пациентов с заболеваниями щитовидной железы, мы провели сравнительный анализ результатов методов лучевого исследования в группе пациентов с первичным остеопорозом, подтвержденным анамнестическими и клиническими данными.

Таблица 1
Результаты КТ-исследования пяточной кости в контрольной группе и группе больных первичным остеопорозом, $M \pm SD$

Показатель КТ-исследования	Контрольная группа	Больные остеопорозом
Толщина кортикального слоя по латеральному контуру пяточной кости, мм	$1,06 \pm 0,17$	$0,99 \pm 0,13$ $p=0,055$
V_{tr}/V_{total}	$0,41 \pm 0,09$	$0,23 \pm 0,05$ $p=0,046$
N_{tr} , количество на 1 мм^2	$0,44 \pm 0,07$	$0,25 \pm 0,08$ $p=0,048$
S_{tr} , мм	$0,98 \pm 0,23$	$0,97 \pm 0,18$ $p=0,78$

Примечание: p-уровень значимости между показателями КТ – исследования в контрольной группе и больных первичным остеопорозом

Частота выявления ОПС с помощью УЗО и DXA

В качестве одного из подходов к сравнительному анализу эффективности лучевых методов в диагностике остеопороза мы выбрали оценку частоты встречаемости ОПС. Выявлено, что по частоте выявления ОПС среди пациентов с первичным остеопорозом по данным DXA осевого скелета (проксимальный отдел бедра и поясничный отдел позвоночника), DXA периферического скелета (кости предплечья) и УЗО пяточной кости (69,8% (n=30)) и DXA предплечья (83,0% (n=34)) статистически значимых различий не получено ($p=0,07$, $p=0,10$ соответственно) (табл. 2). Однако отмечается статистически значимые различия частоты встречаемости остеопении и остеопороза, выявленных методами УЗО пяточной кости и DXA осевого скелета и DXA предплечья, а также между DXA осевым скелетом и костями предплечья (табл. 2). Этот факт свидетельствует об одинаковых возможностях анализируемых методов в выявлении ОПС при различных их возможностях в оценке выраженности ОПС, то есть в диагностике остеопороза или остеопении.

Таблица 2

Частота встречаемости остеопенического синдрома по результатам ультразвуковой остеометрии и DXA различных областях исследования, %

Тяжесть ОПС	Методы исследования		
	DXA осевого скелета (n=23)	УЗО пяточной кости (n=43)	DXA предплечья (n=41)
Норма	14,3 (n=3)	30,2 (n=13)	17,1(n=7)
ОПС	85,7 (n=20)	69,8 (n=30), $p_1=0,07$	83,0 (n=34), $p_2=0,10$, $p_3=0,08$
Остеопения	76,2 (n=18)	51,2 (n=22), $p_1=0,045$	43,9 (n=18), $p_2=0,043$, $p_3=0,038$
Остеопороз	9,5 (n=2)	18,6 (n=8), $p_1=0,09$	39,1(n=16), $p_2=0,049$, $p_3=0,046$

Примечание: p_1 -уровень значимости между методами DXA осевого скелета и УЗО пяточной кости, p_2 – уровень значимости между DXA предплечья и DXA осевого скелета, p_3 - уровень значимости между DXA предплечья и УЗО пяточной кости

Результаты исследования взаимосвязей между показателями УЗО и DXA

Другим подходом сравнительного анализа является поиск корреляционных взаимосвязей между показателями прочности кости и МПК. Выявлена положительная линейная зависимость между STI, SOS пяточной кости и МПК бедренной кости и костей предплечья (табл. 3). Результаты нашего исследования показали наличие прямой линейной зависимости между T-критериями предплечья и позвоночника, бедренной кости ($r = 0,52$ $p = 0,008$), ($r = 0,58$ $p = 0,02$) соответственно, и между Z-критериями предплечья и позвоночника, бедренной кости ($r = 0,70$ $p = 0,005$), ($r = 0,57$ $p = 0,03$). Также отмечается высокая степень корреляции результатов УЗО по Z-критерию пяточной кости и рентгеновской денситометрии позвоночника ($r = 0,61$, $p = 0,001$), УЗО лучевой кости и рентгеновской денситометрии бедренной кости ($r = 0,72$, $p = 0,004$), УЗО пяточной кости и рентгеновской денситометрии предплечья ($r = 0,47$, $p = 0,07$).

Таблица 3

Сравнительная характеристика диагностической эффективности DXA и УЗО по Т-критерию при различных областях исследования

МПКТ	Лучевые методы исследования		
	УЗО		
	STI	SOS пяточной кости	BUA пяточной кости
МПК бедренной кости	$r=0,79$ $p=0,006$	$r=0,79$ $p=0,006$	$r=0,56$ $p=0,09$
МПК предплечья	$r=0,72$ $p=0,01$	$r=0,72$ $p=0,01$	$r=0,36$ $p=0,27$
МПК позвоночника	$r=0,47$ $p=0,16$	$r=0,47$ $p=0,16$	$r=0,36$ $p=0,31$

Сравнительный анализ диагностической эффективности DXA осевого скелета и УЗО пяточной кости

Двухэнергетическая рентгеновская денситометрия осевого скелета рассматривается как наиболее точный метод диагностики остеопороза и оценки риска переломов. В виду того, что прижизненного способа верификации остеопороза не существует, мы оценили диагностическую эффективность УЗО пяточной кости и DXA костей предплечья, используя DXA осевого скелета в качестве референтного метода. При сопоставлении результатов УЗО, интерпретируя их по Т-критерию, получили следующее распределение результатов исследования в отношении выявления ОПС (табл. 4), то есть случаев остеопении и остеопороза: 15 истинно положительных результатов (ИП), 5 истинно отрицательных результатов (ИО), 2 ложноположительных результата (ЛП) и 3 ложно отрицательных результата (ЛО). Таким образом, показатели диагностической эффективности УЗО пяточной кости соответствуют следующим результатам: чувствительность – 83,3%, специфичность – 71,4 %, точность – 80,0%. Аналогичное сравнение результатов DXA лучевой кости в выявлении ОПС с данными DXA осевого скелета продемонстрировало, большее количество ЛП результатов по данным денситометрического исследования лучевой кости, чем при УЗО пяточной кости. Соответственно этому показатели диагностической эффективности DXA лучевой кости в выявлении ОПС следующие: чувствительность – 82,4%, специфичность – 25,0%, точность – 64,0%.

Таблица 4

Диагностическая эффективность методов УЗО пяточной кости и DXA лучевой кости в выявлении ОПС (n=25)

Показатели диагностической эффективности	УЗО	DXA луча
ИП	15	14
ИО	5	2
ЛП	2	6
ЛО	3	3
чувствительность	83,3%	82,4%
специфичность	71,4%	25,0%
точность	80,0%	64,0%

Важное значение имеет также оценка выраженности ОПС, так как это напрямую влияет на риск развития переломов (табл. 5). В оценке выраженности ОПС УЗО пяточной кости продемонстрировала следующие показатели диагно-

стической эффективности: чувствительность – 73,3%, специфичность – 50,4 %, точность – 64,0%. Диагностическая эффективность DXA лучевой кости характеризовалась более высокой чувствительностью в оценке выраженности ОПС (87,5%) и очень низкой специфичностью (11,1%).

Таблица 5
Диагностическая эффективность методов УЗО пяточной кости и DXA лучевой кости в оценке выраженности ОПС (n=25)

Показатели диагностической эффективности	УЗО	DXA луча
ИП	11	14
ИО	5	1
ЛП	5	8
ЛО	4	2
чувствительность	73,3%	87,5%
специфичность	50,0%	11,1%
точность	64,0%	60,0%

Таким образом, сравнительный анализ методов лучевой диагностики в выявлении ОПС продемонстрировал, УЗО пяточной кости обладает более высокой специфичностью, чем DXA лучевой кости при сопоставимой чувствительности методов. На основании полученных значений, характеризующих диагностическую эффективность, УЗО пяточной кости может быть использована в качестве метода исследования влияния функционального состояния щитовидной железы на состояние кости у пациентов с патологией щитовидной железы.

Оценка взаимосвязи показателей, характеризующих трабекулярную структуру кости и показателей УЗО пяточной кости

Диагностика остеопороза и оценка риска переломов при DXA базируется на измерении МПК. На сегодняшний день доказано, что МПК является не единственным фактором определяющим риск переломов при остеопорозе. Поэтому постоянно ведется поиск способов оценки других характеристик кости, отвечающих за ее прочность. Считается, что УЗО в настоящее время является единственным способом приблизиться к оценке «качества» кости или ее прочности. С другой стороны представленный в нашем исследовании метод оценки трабекулярной структуры кости позволяет также оценивать показатели, от которых потенциально зависит прочность костной ткани. Поэтому мы сочли целесообразным проанализировать взаимосвязь показателей микроархитектоники трабекулярной кости и показателей костной прочности по данным УЗО пяточной кости (табл. 6).

Таблица 6
Характеристика корреляционных взаимосвязей показателей, характеризующих трабекулярную структуру кости и показателей УЗО пяточной кости

	SOS	BUA
Толщина кортикального слоя	r=0,41, p=0,051	r=0,32, p=0,063
V _{тр} /V _{total}	r=0,31, p=0,060	r=0,63, p=0,043
N _{тр} , количество на 1 мм ²	r=0,27, p=0,080	r=0,43, p=0,050
Стр, мм	r=0,24, p=0,085	r=0,37, p=0,057

Нами установлено наличие слабой положительной корреляционной связи показателя SOS и толщины кортикального слоя. В исследованиях, обосновывающих

принцип работы УЗ-остеометров, указывается, что показатель SOS в большей степени характеризует кортикальный слой кости. В нашем исследовании было показано, что у пациентов с первичным остеопорозом имеется тенденция к уменьшению толщины кортикального слоя, а по данным УЗО наблюдалось статистически незначимое снижение SOS. Выявлена положительная корреляционная связь между показателем BUA и показателями, характеризующими трабекулярную структуру кости - V_{tr}/V_{total} и N_{tr} .

Таким образом, мы выявили наличие корреляционных взаимосвязей показателей УЗО и структуры трабекулярной кости по данным КТ пяточной кости, что является подтверждением того факта, что параметры, получаемые при УЗО зависят от структурных характеристик исследуемой кости и определенным образом характеризуют «качество» кости.

Оценка влияния заболеваний щитовидной железы на состояние костной ткани

В общей клинической группе больных по данным ультразвуковой остеометрии наличие патологии щитовидной железы изменения прочности костной ткани выявлены в 42,5% случаев, из них остеопения в 34,5% и остеопороз – в 8%. Установлено статистически значимое увеличение частоты выявления остеопенического синдрома во всех группах больных тиреопатиями, характеризующимися функциональными нарушениями.

Оценка влияния функциональных нарушений щитовидной железы на состояние костной ткани

В нашем исследовании при отсутствии функциональных нарушений у пациентов с различными формами тиреопатий (диффузно-нетоксический зоб, хронический аутоиммунный тиреоидит, узловой зоб, многоузловой зоб) не отмечалось нарушения ремоделирования костной ткани: сохранялась как скорость резорбции кости, которую мы определяли по уровню пиридинолина ($p = 0,49$), так и скорость ее формирования, характеризующаяся содержанием в крови маркеров костного формирования – остеокальцина ($p = 0,54$) и щелочной фосфатазы ($p = 0,43$). Показатели фосфорно-кальциевого обмена (кальциемия, фосфоремия, кальциурия) соответствовали нормальным значениям ($p = 0,86$, $p = 0,22$, $p = 0,37$, соответственно). В свою очередь, отсутствие изменений костного метаболизма у больных тиреопатиями в состоянии эутиреоза по данным УЗО не вызвало изменений показателей костной прочности: SOS ($p = 0,75$), BUA ($p = 0,18$), STI-T ($p = 0,31$), T-критерия ($p = 0,85$), STI-Z ($p = 0,16$) и Z-критерия ($p = 0,32$), а следовательно, и увеличению частоты формирования ОПС ($p = 0,96$) по сравнению с группой контроля.

Гиперпродукция тиреоидных гормонов, по данным многих исследований, приводит к дисбалансу в системе костного ремоделирования со сдвигом в сторону преобладания резорбции, и как следствие – к потере минеральной плотности кости и повышению риска переломов [Ригтз Б.Л., Мелтон Л.Д., 2000; Рожинская Л.Я., 2000; Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., 2007; Бондарь И.А., Плотникова Ю.А., 2008].

По данным биохимического исследования в группе пациентов с тиреотоксикозом выявлена активация резорбции кости, что проявилось в виде увеличения уровня маркера костной резорбции – пиридинолина ($p < 0,001$). Эти данные совпадают с результатами исследований Ж.Е. Белой, Л.Я. Рожинской, Г.А. Мельниченко 2007, Г.П. Котельникова, С.В. Булгаковой 2010. Одновременно с

ускорением резорбции у больных с тиреотоксикозом наблюдалось ускорение костеобразования, что нашло свое отражение в увеличении в крови маркера костного формирования – остеокальцина ($p < 0,001$) и щелочной фосфатазы ($p = 0,006$).

Сопоставление результатов изменения уровней маркеров ремоделирования кости у больных с тиреотоксикозом показало, что усиление костеобразования не компенсирует резкого повышения костной резорбции. Так, увеличение маркера разрушения кости – пиридинолина увеличилось в 2,98 раза, а маркера костеобразования – остеокальцина лишь в 1,91 раза. Следовательно, резорбция кости, судя по уровню маркера костного формирования – остеокальцина – в 1,56 раза, и щелочной фосфатазы – в 2,19 раза превышает костеобразование. Следовательно, костная ткань у пациентов с ДТЗ в стадии декомпенсации подвергается усиленной резорбции, способствующей развитию ОПС.

В работе была получена сопряженность гиперпродукции гормонов щитовидной железы с тенденцией к отрицательному кальциевому балансу. Содержание кальция в крови увеличилось в сравнении с аналогичным показателем контрольной группы, но без статистически значимой разницы ($p = 0,08$). Относительная гиперкальциемия повлекла повышение экскреции кальция с мочой в 14 (34,14%) случаев ($p < 0,001$). В литературе опубликованы данные об активной кальциурии до 50% [Fransis R.M., Sutcliffe A. M., Scane A.C., 1993]. Содержание фосфора в крови у больных с ДТЗ не изменилось относительно соответствующего показателя лиц контрольной группы ($p = 0,18$).

Ускорение процесса ремоделирования кости способствовало статистически значимому снижению всех показателей прочности кости по данным УЗО относительно группы условно здоровых лиц (табл.7). При этом средние значения STI-T и T-критерия соответствовали остеопении, а STI-Z и Z-критерия – норме (с тенденцией к ее нижней границе).

Таблица 7
Характеристика показателей прочности костной ткани у пациентов с различной функцией щитовидной железы, $M \pm SD$

Показатели УЗО, м/с, дБ/мГц, %, SD	Группа			
	Группа с ДТЗ, (n=41)	Субклинический гипотиреоз, (n=20)	Манифестный гипотиреоз, (n=20)	Контрольная группа, (n=30)
SOS	1542,88 ± 47,21, $p < 0,001$	1571,50 ± 27,16, $p = 0,15$	1558,75 ± 36,30, $p = 0,01$	1582,36 ± 23,05
BUA	104,6 ± 12,04, $p < 0,001$	112,40 ± 13,55, $p = 0,25$	105,45 ± 14,19, $p = 0,007$	116,96 ± 12,79
STI-T	83,55 ± 13,71, $p < 0,001$	94,95 ± 12,83, $p = 0,14$	87,80 ± 17,20, $p = 0,006$	100,80 ± 12,83
STI-Z	91,70 ± 16,27, $p < 0,001$	106,05 ± 14,74, $p = 0,51$	96,30 ± 19,16, $p = 0,02$	108,88 ± 15,31
T-критерий	-1,31 ± 1,07, $p < 0,001$	-0,21 ± 0,92, $p = 0,51$	-0,95 ± 1,34, $p = 0,03$	-0,21 ± 0,92
Z-критерий	-0,56 ± 1,1, $p = 0,001$	0,34 ± 0,97, $p = 0,95$	-0,19 ± 1,33, $p = 0,1$	0,33 ± 0,85

Примечание: p – уровень значимости между показателями прочности кости у пациентов с различной функцией щитовидной железы и контрольной группы

Усиление скорости ремоделирования кости за счет преобладания резорбции повлекло за собой статистически значимое увеличение частоты ОПС до 67,5% ($p < 0,001$) за счет нарастания как остеопении (52,5%), так и остеопороза (15,0%) по сравнению с контрольной группой.

Проведенный нами корреляционный анализ по Пирсону не выявил статистически значимой линейной зависимости между маркерами костного ремоделирования (пиридинолин, остеокальцин, щелочная фосфатаза) и показателями УЗО пяточной кости у пациентов с тиреотоксикозом.

Имеются данные о том, что потеря костной массы у больных с тиреотоксикозом более выражена у людей молодого возраста, что связано с более активным метаболизмом костной ткани [Хан Т., 1994]. В работе мы не выявили различий скорости ремоделирования кости в двух возрастных подгруппах. В возрасте 18 – 30 лет и 31 – 45 лет уровни маркеров костной резорбции – пиридинолина ($p = 0,72$), костного формирования – остеокальцина ($p = 0,99$) и щелочной фосфатазы ($p = 0,72$) не имели статистически значимых различий. При сравнении показателей SOS, BUA, STI-T, T-критерия данных подгрупп, различающихся по возрастному критерию не выявлены статистически значимые отличия SOS ($p = 0,75$), BUA ($p = 0,37$), STI-T ($p = 0,46$), T-критерия ($p = 0,56$).

В нашей работе мы не выявили различий по T-критерию ($p = 0,7$) в различных возрастных подгруппах. Частота снижения прочности пяточной кости у больных 18-30 лет до уровня остеопении соответствовала 60%, остеопороза – 10% случаев, у больных в возрасте 31-45 лет остеопения встречалась в 53,4%, остеопороз – в 13,3% случаев.

Однако, показатели прочности кости по Z-критерию у пациентов с тиреотоксикозом в возрасте от 18 до 30 лет ниже, чем у лиц в возрасте от 31 до 45 лет, достигнувших пика прочности костной массы (STI-Z ($p = 0,04$), Z-критерий ($p = 0,04$)). Снижение показателей прочности кости в различных возрастных подгруппах больных с избыточной продукцией тиреоидных гормонов способствовало увеличению частоты формирования ОПС с 31% остеопении у больных, возраст которых соответствовал 31-45 годам, до 70,0% случаев остеопении в подгруппе больных в возрасте 18-30 годам (рис. 2). Полученные результаты позволяют нам предположить, что избыточная продукция тиреоидных гормонов более выражено отрицательно влияет на прочность костной ткани у пациентов с ДТЗ, не достигших возраста достижения пика костной прочности, чем в возрасте после достижения пика прочности кости.

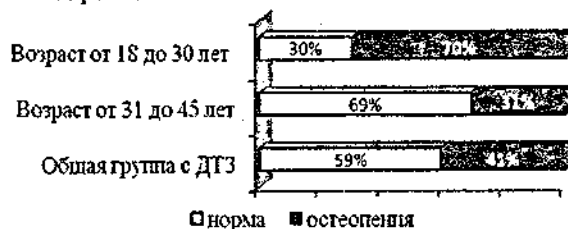


Рис. 2. Прочность костной ткани по Z- критерию, определяемая у пациентов с тиреотоксикозом по данным ультразвуковой остеометрии пяточной кости

Далее мы проанализировали результаты исследования влияния длительности течения тиреотоксикоза. Скорость резорбции, оцениваемая по уровню пиридинолина в моче, у больных с длительностью тиреотоксикоза 6 мес и более была выше по сравнению с аналогичным показателем пациентов с тиреотоксикозом продолжительностью менее 6 мес ($p = 0,002$). Установлена положительная линейная зависимость между уровнем пиридинолина и длительностью декомпенсации (впервые выявленного и рецидива) тиреотоксикоза ($r = 0,62$; $p = 0,00$), что является подтверждением отрицательного влияния длительности тиреотоксикоза на состояние костного обмена у больных с ДТЗ. В нашем исследовании статистически значимых отличий в содержании маркера костеобразования (остеокальцина) в зависимости от длительности заболевания не получено ($p = 0,37$). Ускорение уровня резорбции у больных с более длительным течением (6 мес и более) тиреотоксикоза не привело к снижению показателей прочности костной ткани SOS – ($p = 0,24$), BUA – ($p = 0,65$), STI-T – ($p = 0,28$), T-критерий – ($p = 0,35$), Z-критерий – ($p = 0,52$) по сравнению с пациентами с меньшей длительностью заболевания.

Таким образом, по результатам нашего исследования избыточная продукция тиреоидных гормонов, сопровождающаяся выраженным угнетением ТТГ ($0,04$ мкМЕ/мл) у больных с тиреотоксикозом, приводит к нарушению равновесия в системе костного ремоделирования со сдвигом в сторону преобладания резорбции. Установленное нами при проведении УЗО статистически значимое снижение показателей костной прочности и увеличение частоты встречаемости ОПС по сравнению с условно здоровыми лицами является следствием нарушений в костном обмене при ДТЗ. Учитывая, что мы исследовали пяточную кость, полученные данные свидетельствуют о влиянии избыточного тиреоидного статуса на периферический отдел скелета и преимущественно на трабекулярную структуру кости. Развитие тиреотоксикоза в молодом возрасте (до 30 лет) увеличивает риск формирования остеопенического синдрома у больных с ДТЗ. Отрицательное влияние длительности тиреотоксикоза у пациентов с ДТЗ установлено только на состояние костного ремоделирования. Зарегистрированные нами изменения костного метаболизма свидетельствуют о большей роли активации резорбции кости в развитии ОПС у больных с длительностью тиреотоксикоза более 6 месяцев.

Данные литературы показывают, что вопрос о влиянии сниженной функции щитовидной железы изучен недостаточно ввиду малого числа исследований. Продемонстрировать влияние гипотиреоза на состояние костной ткани нелегко в связи с тем, что эти больные, как правило, пожилого возраста и имеют много дополнительных факторов, предрасполагающих к остеопорозу.

Для уточнения влияния тяжести гипотиреоза общую группу больных мы разделили на две подгруппы, в которые вошли 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 ($p < 0,001$)).

С точки зрения Аметова А.С. и Доскиной Е.В. (2004), у пациентов с манифестным гипотиреозом замедленно костное ремоделирование в 2–3 раза. В нашем исследовании у больных манифестным гипотиреозом выявлено статистически значимое снижение уровня пиридинолина ($p = 0,03$) по отношению к контрольной группе. Нами установлено влияние тяжести гипотиреоза на скорость

резорбции костной ткани ($r = -0,46$ $p = 0,07$). У больных субклиническим гипотиреозом уровень маркера резорбции кости – пиридинолина не изменился ($p = 0,11$). Полученные результаты свидетельствуют о снижении уровня остеокальцина у больных манифестным гипотиреозом ($12,88 \pm 4,79$ нг/моль) ($p = 0,02$) и субклиническим гипотиреозом ($13,03 \pm 5,56$ нг/моль) ($p = 0,03$) в сравнении с аналогичным показателем группы контроля. Недостаточная функция щитовидной железы в нашем исследовании не привела к какому-либо изменению кальциевого и фосфорного баланса.

Снижение скорости ремоделирования кости у больных манифестным гипотиреозом привело к статистически значимому снижению показателей костной прочности до значений остеопении (табл. 7). Однако в группе больных с субклиническим гипотиреозом показатели прочности кости были в пределах нормальных значений и не имели отличий от аналогичных показателей группы контроля. Снижение скорости ремоделирования кости способствовало более частому формированию ОПС у больных манифестным гипотиреозом ($p=0,01$) в сравнении с контрольной группой. Остеопения встречалась в 30%, остеопороз – в 20% случаев. У больных с впервые выявленным субклиническим гипотиреозом не отмечалось увеличение частоты ОПС ($p = 0,12$) несмотря на то, что снижение прочности кости до состояния остеопении отмечалось в 30% случаев.

Уточняя влияние возрастного фактора на костный метаболизм у больных с гипотиреозом мы провели корреляционный анализ между уровнями маркеров ремоделирования кости и возрастом. Результаты исследования показали отсутствие линейной связи между показателями уровня маркеров костного ремоделирования и возрастом ($r = 0,21$; $p = 0,19$) до ($r = -0,01$; $p = 0,94$). По нашим данным возраст не оказал дополнительного влияния на показатели костной прочности. Установлено, что показатели костной прочности у 17 пациентов с манифестным гипотиреозом в возрасте 31-45 лет соответствовали нормальным значениям: SOS – $1556,1 \pm 38,46$ м/с, BUA – $106,47 \pm 15,12$ дБ/мГц, STI-T – $88,24 \pm 18,40$ %, T-критерий – $-0,91 \pm 1,39$ SD, STI-Z – $97,88 \pm 20,20$ %, Z-критерий – $-0,06 \pm 1,24$ SD. Однако, произошло снижение прочности до состояния остеопении у 29,4% ($n=5$) пациентов, а в 70,6% ($n=12$) случаев прочность кости сохранялась. В старшей подгруппе (от 31 до 45 лет) снижение прочности пяточной кости по T-критерию до уровня остеопении наблюдалось 23,5% ($n=4$), до состояния остеопороза – в 23,5% ($n=4$) случаев, прочность кости была сохранена у 53% ($n=9$) больных. Корреляционный анализ по Пирсону показал отсутствие линейной зависимости частоты встречаемости ОПС у больных манифестным гипотиреозом от возраста ($r = 0,22$; $p = 0,36$).

У 18 пациентов с субклиническим гипотиреозом в возрасте 31-45 лет результаты исследования свидетельствовали, что показатели костной прочности соответствовали нормальным значениям: SOS – $1575,28 \pm 25,92$ м/с, BUA – $111,28 \pm 13,83$ дБ/мГц, 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 зависели 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-критерию ($r = 0,17$; $p = 0,47$), STI-Z ($r = 0,12$; $p = 0,64$), Z-критерием ($r = 0,25$; $p = 0,32$). Данные УЗО по Z - критерию у 18 пациентов с субклиническим гипотиреозом в возрасте 31-45 лет, показали сохранение прочности кости в 94,4% ($n=17$) случаев и снижение костной прочности до состояния остеопении в 5,6% ($n=1$), по T-критерию

– выявлено снижение костной прочности до уровня остеопении в 33,3% (n=6), и в 66,7% (n=12) – прочность кости сохранялась.

Таким образом, наши исследования показали, что у больных манифестным гипотиреозом отмечается снижение скорости ремоделирования кости, которое проявилось в снижении уровня маркеров костной резорбции (пиридинолина) и костного формирования (остеокальцина). В свою очередь, снижение ремоделирования костной ткани способствовало снижению прочности кости с формированием ОПС. У пациентов с манифестным гипотиреозом выявлена отрицательная линейная зависимость показателей прочности кости от уровня ТТГ. Усугубление тяжести гипотиреоза способствовало как снижению резорбции и костеобразованию, так увеличению частоты ОПС и снижению показателей УЗО пяточной кости.

Оценка влияния терапии тиреоидными гормонами на состояние костной ткани

Следующей частью работы явилась оценка влияния на состояние кости терапии тиреоидными гормонами при различных формах тиреопатий.

Нами проведено изучение зависимости состояния костного метаболизма у пациентов после оперативного лечения по поводу рака щитовидной железы, получавших супрессивные дозы тиреоидной терапии. Данные о влиянии частичного экзогенного подавления секреции ТТГ на костную ткань у лиц репродуктивного возраста неоднозначны. Одни авторы считают, что такое лечение неблагоприятно воздействует на минеральную плотность костной ткани [Uzzan В. И др., 1996; Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А., Рожинская Л.Я. и др., 2006], но в других работах сообщалось об отсутствии негативного эффекта [Gorres G., Kaim A., Otte A. и др., 1996; Gorres G., Kaim A., Otte A. и др., 1996]. Нами получены результаты, свидетельствующие о том, что экзогенное подавление ТТГ, обусловленное приемом супрессивной тиреоидной терапии, приводит к росту активности остеокластов, проявившееся в увеличении уровня маркера костной резорбции – пиридинолина в 1,69 раза ($p=0,05$). Наблюдалась также тенденция к усилению остеокластической активности, характеризующаяся увеличением уровня остеокальцина в 1,24 раза ($p=0,055$). Другой маркер костной формации – щелочная фосфатаза у исследуемых больных не изменился ($p=0,51$). Следует отметить, что тенденция преобладания ускорения резорбции кости над ее формированием не повлекла за собой появления гиперкальциемии ($p=0,63$). Не усилилась и экскреция кальция с мочой ($p=0,76$). Однако, имелась тенденция в увеличении уровня фосфора в крови ($p=0,05$). При исследовании прочности кости у пациентов с экзогенным подавлением ТТГ следует отметить, что показатели прочности костной ткани относительно средних значений данного возраста и пола соответствовали норме и не отличались от соответствующих показателей лиц контрольной группы (табл. 8), а относительно средних значений пиковой прочности кости приближались к нижней границе нормы и были ниже аналогичных показателей контрольной группы. Данный факт свидетельствует о негативном влиянии супрессивной тиреоидной терапии в течение ($4,95 \pm 3,59$) лет на состояние костной ткани, причем выраженное через Т-критерий, т.е. в сравнении с пиком костной массы молодых субъектов. Показатель STI-T, является интегральным и зависит от значений SOS и BUA. Анализ показателей костной прочности у пациентов, получающих супрессивные дозы тиреоидных гормонов, демонстрирует, что снижение STI-T произошло за счет снижения

показателя SOS. Известно, что SOS характеризует преимущественно состояние кортикальной кости, что позволяет предположить более выраженное влияние лечения супрессивными дозами тиреоидных гормонов, прежде всего, на кортикальную часть пяточной кости. Другим подтверждением более выраженного влияния экзогенной супрессии ТТГ на кортикальную кость является наличие положительной линейной зависимости между уровнем пиридинолина, ЦФ и SOS ($r = 0,67, p = 0,047$); ($r = 0,64, p = 0,048$) соответственно.

Таблица 8

Характеристика показателей прочности костной ткани у больных с гипотиреозом, получающих заместительную и супрессивную тиреоидную терапию, M±SD

Показатели УЗО, м/с, Б/мГц, %, SD	Группа		
	Группа больных с гипотиреозом, получающих заместительную тиреоидную терапию, (n=42)	Группа пациентов, получающих супрессивную терапию, (n=10)	Контрольная группа, (n=30)
SOS	1562,29 ± 29,02, p=0,004	1549,30 ± 38,77, p=0,004	1582,36 ± 23,05
BUA	108,45 ± 12,96, p=0,01	117,00 ± 11,02, p=0,99	116,96 ± 12,79
STI-T	88,95 ± 16,00, p=0,002	89,80 ± 13,51, p=0,03	100,80 ± 12,83
STI-Z	98,83 ± 17,25, p=0,02	100,20 ± 16,96, p=0,15	108,88 ± 15,31
T-критерий	-0,81 ± 1,09, p=0,02	-0,88 ± 0,96, p=0,06	-0,21 ± 0,92
Z-критерий	-0,14 ± 1,13, p=0,05	-0,25 ± 1,17, p=0,11	0,33 ± 0,85

P-уровень значимости p<0,05 считать достоверно значимым.

Наше исследование установило увеличение частоты формирования ОПС у пациентов с экзогенным подавлением ТТГ в сравнении с частотой ОПС лиц контрольной группы (p=0,04) за счет снижения прочности кости до состояния остеопороза в 20%, остеопении – в 30% случаев.

Таким образом, экзогенное подавление ТТГ (0,03±0,04 мкМЕ/мл) приводит к дисбалансу в системе ремоделирования кости с преобладанием резорбции. Выявленный, дисбаланс костного ремоделирования, приводит к снижению показателей прочности кости, определяемых с помощью УЗО пяточной кости и, соответственно, к повышению риска переломов. Установленное нами статистически значимое снижение показателей костной прочности и увеличение частоты ОПС свидетельствуют о том, что метод УЗО способен эффективно оценивать риск переломов у пациентов, получающих супрессивную терапию тиреоидными гормонами. Экзогенное подавление ТТГ следует расценивать как фактор, приводящий к повышению риска переломов у пациентов с тиреопатиями.

Значительный интерес представляет изучение влияния заместительной терапии синтетическими тиреоидными гормонами на возникновение остеопении и остеопороза у больных первичным гипотиреозом. Данные литературы свидетельствуют о том, что заместительная терапия тиреоидными гормонами увеличивает темпы костного ремоделирования [Рожинская Л.Я. и др., 1997; Аметов А.С., Доскина Е.В., 2005]. Нами было выявлено, что заместительная тиреоидная терапия не привела к изменению ремоделирования кости несмотря на то, что уровни маркеров костной резорбции - пиридинолина увеличилось в 1,53 раза (p=0,053). Также не было отмечено изменения костеобразования,

характеризующееся уровнем маркера костной формации – остеокальцина ($p=0,74$), щелочной фосфатазы ($p=0,64$). В то же время, при изучении зависимости скорости резорбции от величины уровней ТТГ и св. Т₄ отмечалась отрицательная линейная корреляция между уровнем пиридинолина и ТТГ ($r=-0,33$; $p=0,00$) и положительная линейная корреляция с св. Т₄ ($r=0,59$; $p=0,00$). Также выявили отрицательную линейную зависимость между маркером костеобразования – остеокальцином и уровнем ТТГ ($r=-0,33$; $p=0,00$) и положительную линейную зависимость с уровнем св. Т₄ ($r=0,42$; $p=0,00$).

Сохранение ремоделирующего цикла у больных тиреопатиями, находящимися на заместительной тиреоидной терапии способствовало сохранению фосфорно-кальциевого обмена: кальцемия ($p=0,45$), кальциурия ($p=0,40$) и фосфоремия ($p=0,45$). Несмотря на отсутствие нарушений ремоделирования кости у больных, принимающих заместительную тиреоидную терапию, показатели костной прочности были снижены (табл. 8).

Показатели костной прочности относительно пика костной плотности и средних значений для данного возраста и пола были снижены до состояния остеопении. Наличие же снижения показателей костной прочности по Z-критерию свидетельствует, что у больных с гипотиреозом отрицательное влияние заместительной тиреоидной терапии на костную прочность происходит независимо от возрастных изменений.

Заместительная тиреоидная терапия в нашем исследовании способствовала формированию ОПС ($p=0,005$) в 50% случаев, из них в 4,8% прочность кости снижалась до состояния остеопороза и в 45,2% случаев – до остеопении.

На следующем этапе мы уточнили влияние возрастного фактора на костный обмен у больных, принимающих заместительную тиреоидную терапию. Результаты исследования показали, что ремоделирование кости у пациентов исследуемой группы не зависело от возраста. Так, у 10 больных в возрасте от 18 до 30 лет содержание уровней маркеров костного ремоделирования (пиридинолина, остеокальцина и ЩФ) не отличались от соответствующих показателей 32 пациентов в возрасте от 31 до 45 лет ($p=0,47$, $p=0,24$, $p=0,31$) соответственно. Данное предположение подтверждается отсутствием линейной зависимости между данными показателями различных возрастных подгрупп ($r=0,24$, $p=0,76$; $r=-0,07$, $p=0,37$; $r=0,04$, $p=0,55$). Также отмечено отсутствие различий фосфорно-кальциевого обмена у больных различных возрастных подгрупп: содержание кальция в крови ($p=0,87$), фосфора ($p=0,78$) и кальциурин ($p=0,57$).

Однако, несмотря на отсутствие различий костного обмена в различных возрастных подгруппах исследование выявило статистические различия в значениях STI-Z ($p=0,04$), Z-критерия ($p=0,03$). В подгруппе больных в возрасте 18-30 лет показатели костной прочности по Z-критерию, STI-Z приближались к показателям, характеризующим остеопению, а в подгруппе лиц 31-45 лет эти показатели по Z-критерию STI-Z соответствовали норме. Однако при сравнении показателей прочности кости относительно средних значений пиковой костной прочности в двух возрастных подгруппах достоверные отличия в значениях SOS ($p=0,83$), BUA ($p=0,27$) STI-T ($p=0,54$), T-критерия ($p=0,44$) не выявлены. Следовательно, применение заместительной терапии тиреоидными гормонами в возрасте до достиже-

ния пика костной прочности (18-30 лет) приводит к более выраженным изменениям показателей костной прочности. При оценке результатов УЗО установлено, что частота ОПС в двух возрастных подгруппах от 18 до 30 лет и от 31 до 45 лет не различалась ($p = 0,70$).

Исследуя влияние дозы заместительной тиреоидной терапии методом определения корреляционной зависимости по Пирсону мы получили отсутствие линейной зависимости уровня маркеров ремоделирования кости пиридинолина ($r=0,18$, $p=0,30$) и ЩФ ($r=0,05$, $p=0,76$) от дозы заместительной терапии и наличие положительной линейной зависимости уровня маркера костеобразования от дозы левотироксина ($r = 0,34$; $p = 0,04$).

Следующей задачей, стоящей перед нами, было определение влияния длительности приема заместительной терапии тиреоидными гормонами. Для большей убедительности различий мы разделили группу на две подгруппы: первая ($n=25$) – с приемом левотироксина менее или равно 1 году ($42,00 \pm 11,90$ мкг/сут), и вторая ($n=17$) – с приемом левотироксина 3 года и более ($107,14 \pm 17,35$ мкг/сут). Результаты исследования показали, что с увеличением длительности приема левотироксина резорбция кости усилилась с ($699,13 \pm 336,79$) нг/ммоль у пациентов, принимавших левотироксин до 1 года, до ($1085,09 \pm 674,79$) нг/ммоль принимавших левотироксин 3 года и более ($107,14 \pm 17,35$ мкг/сут) ($p=0,12$). Причем, у больных, которые принимали левотироксин 3 года и более уровень маркера костной резорбции статистически значимо отличался от соответствующего показателя группы контроля ($p=0,03$). Полученные результаты исследования не подтвердили зависимость маркеров ремоделирования (содержание пиридинолина - $r = 0,20$; $p = 0,24$ остеокальцина - $r = -0,10$; $p = 0,57$ и ЩФ $r = 0,06$, $p = 0,71$) от длительности заместительной терапии. Скорость формирования кости у больных, принимавших тиреоидную терапию менее 1 года включительно и 3 года и более по уровню остеокальцина и щелочной фосфатазы в крови не различалась ($p = 0,61$) и ($p = 0,42$) соответственно.

Усиление резорбции кости в связи с увеличением длительности приема заместительной тиреоидной терапии в нашем исследовании не способствовало снижению показателей костной прочности у больных с длительностью терапии 3 года и более: SOS ($p = 0,73$), BUA ($p = 0,19$), STI-T ($p = 0,29$), T-критерия ($p = 0,28$), STI-Z ($p = 0,39$), Z-критерий ($p = 0,33$), а также увеличению частоты формирования ОПС ($p = 0,56$).

В зависимости от величины принимаемой больными гипотиреозом заместительной терапии, результаты исследования выявили, что у больных, принимавших 75 мкг/сут и более левотироксина резорбция была усилена ($p=0,03$) в сравнении с аналогичным показателем контрольной группы. Однако, это не повлияло на снижение показателей прочности кости SOS, BUA, STI-T, STI-Z, T-критерий, Z-критерий от ($p = 0,16$) до ($p = 0,71$). Не подтверждена линейная зависимость между показателями прочности кости и дозой заместительной терапии левотироксина SOS ($r = 0,05$; $p = 0,77$), BUA ($r = 0,1$; $p = 0,51$), STI-T ($r = 0,01$; $p = 0,96$), STI-Z ($r = 0,12$; $p = 0,43$), T-критерий ($r = 0,06$; $p = 0,72$), Z-критерий ($r = 0,09$; $p = 0,53$). Также мы не выявили увеличение частоты формирования ОПС у

больных, получающих левотироксин в дозе 75 мкг/сут и более ($107,14 \pm 17,35$ мкг/сут) в сравнении с подгруппой, которые принимали менее 75 мкг/сут ($42,00 \pm 11,90$ мкг/сут), заместительной терапии ($p=0,23$).

Таким образом, у больных с гипотиреозом при уровне ТТГ ($1,31 \pm 0,85$) мкМЕ/мл, находящихся на заместительной тиреоидной терапии уровень ремоделирования кости не меняется. Однако, увеличение длительности терапии левотироксином до 3 лет и более, а также увеличение дозы левотироксина (75 мкг/сут и более) способствуют ускорению резорбции кости, что приводит к снижению прочности кости и развитию ОПС. Нами установлено, что назначение данного лечения в молодом возрасте (18-30 лет) является фактором, увеличивающим риск формирования ОПС.

На основании наличия статистически значимых отличий в частоте формирования ОПС и средних значений показателей костной прочности у пациентов с тиреопатиями, сопровождающимися функциональными нарушениями, и у представителей контрольной группы, можно сделать вывод о возможности использования скринингового исследования пяточной кости методом УЗО для выявления снижения костной прочности и частоты ОПС у больных с заболеваниями щитовидной железы.

Существуют данные, что у пациентов с функциональными изменениями щитовидной железы, страдает преимущественно аксиальный отдел скелета [Ремизов Н.В., Степаненко А.П., Камшиди О.А., 2000]. В нашем исследовании мы зарегистрировали с помощью УЗО изменения костной прочности, обусловленные наличием функциональных нарушений щитовидной железы, в периферическом отделе скелета (пяточной кости).

Анализ изменений отдельных показателей костной прочности выявил, что снижение индекса прочности кости у больных с тиреопатиями, сопровождающимися функциональными нарушениями, происходит преимущественно за счет снижения показателя SOS, что особенно выражено у пациентов с ДТЗ и у больных, на фоне заместительной терапии тиреоидными гормонами. Известно, что SOS – параметр УЗО, характеризующий преимущественно прочность кортикальной кости. Таким образом, можно предположить, что у пациентов с тиреопатиями, сопровождающимися функциональными нарушениями, в первую очередь изменяется кортикальная часть пяточной кости.

Сравнительный анализ частоты ОПС по данным УЗО пяточной кости в различных группах больных с тиреопатиями установил, что наибольшая частота ОПС наблюдается среди пациентов с ДТЗ ($p<0,001$). В группах пациентов, находящихся на супрессивной терапии, заместительной терапии тиреоидными гормонами, а также среди пациентов с впервые выявленным первичным манифестным гипотиреозом частота ОПС статистически отличалась ($p=0,04$), ($p=0,005$), ($p=0,01$) и была значительно выше, чем в контрольной группе и у больных с тиреопатиями без функциональных нарушений (рис. 3).

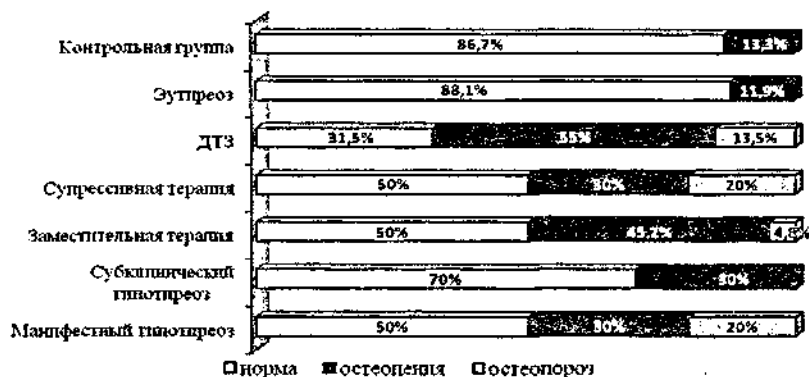


Рис. 3. Сравнительный анализ частоты ОПС по данным УЗО пяточной кости в различных группах больных с тиреопатиями

Анализ активности ремоделирования костной ткани также выявил наиболее выраженную активацию, как резорбции, так и формирования кости у пациентов с ДТЗ. В целом, у пациентов с функциональными нарушениями щитовидной железы отмечается преобладание активации процессов резорбции, что в итоге приводит к потере костной прочности.

В результате проведенной работы установлено, что пациенты с заболеваниями щитовидной железы, сопровождающимися функциональными нарушениями, относятся к группе повышенного риска формирования вторичного остеопороза. К ним относятся больные с тиреотоксикозом, пациенты после тиреоидэктомии по поводу рака щитовидной железы, находящиеся на супрессивной терапии тиреоидными гормонами, лица с гипотиреозом, длительное время находящиеся на заместительной терапии тиреоидными гормонами, а также больные с впервые выявленным манифестным гипотиреозом. Дополнительными факторами, оказывающими отрицательное влияние на состояние кости являются длительность заболевания у больных тиреотоксикозом, доза и длительность заместительной терапии левотироксином у больных с гипотиреозом (табл.9).

Таблица 9

Влияние исследуемых факторов на костный метаболизм у пациентов с различными формами тиреопатий

Исследуемая группа	Дисбаланс тиреоидных гормонов	Длительность заболевания	Возраст	Длительность заместительной терапии	Доза заместительной терапии
Эутиреоз	-	*	-	*	*
Тиреотоксикоз	+	+	-	*	*
Гипотиреоз	+	*	-	*	*
Заместительная терапия	+	*	*	+	+
Супрессивная группа	+	*	*	*	*

Примечание: + - влияние фактора доказано, - - отсутствие влияния фактора доказано, * - анализ влияния фактора в исследуемой группе не проводился.

Вышеизложенное обосновывает целесообразность разработки стратегий ранней диагностики, а также первичной и вторичной профилактики остеопороза у пациентов с тиреоидной патологией. Мы разработали алгоритм ранней диагностики ОПС у пациентов с заболеваниями щитовидной железы отражен на схеме (рис. 4).



Рис. 4. Алгоритм диагностики остеопенического синдрома у пациентов с заболеваниями щитовидной железы

Нами была рассчитана экономическая эффективность скринингового исследования прочности кости методом УЗО у пациентов с различными формами тиреопатий с нарушениями функции щитовидной железы, получающих заместительную или супрессивную тиреоидную терапию при условии своевременной диагностики остеопений, что позволит провести адекватное лечение и предотвратить риск развития переломов.

Стоимость проведения ультразвуковой остеометрии одного пациента по программе скрининга на остеопению составляют 81,87 руб. С учетом затрат на проведение скрининга и на лечение выявленных пациентов с остеопенией и остеопорозом на каждый вложенный рубль общество сэкономило бы 5,22 рубля (табл.10).

В длительном периоде очевидна выгода от внедрения скринингового исследования пяточной кости методом УЗО у пациентов с различными заболеваниями щитовидной железы; даже если общество сегодня несет большие затраты.

Внедрение программы скрининга не только полностью окупается за счет предотвращения существенных затрат на социальные выплаты, но и вносит неоспоримый вклад в оздоровление трудоспособного населения, и, как следствие

этого, в формирование внутреннего валового продукта. Выполнение скрининга позволит провести более раннее назначение адекватной терапии.

Таблица 10
Экономическая эффективность скрининга УЗ остеометрии у пациентов с заболеваниями щитовидной железы, руб

Показатель	Расходы на проведение скринингового исследования больных с тиреопатиями и необходимое лечение	Расходы, в случае отсутствия скрининга и лечение возможных переломов
Цена услуги УЗО	81,78	—
Расходы на выявление 1 случая нарушения прочности кости (анализ «затраты-выгода»)	146,69	—
Общие затраты на предотвращенный перелом в случае проведения скринингового исследования прочности кости методом УЗО для 113 человек, в том числе:	760 036,08	—
а) расходы на лечение остеопороза и остеопении, выявленных методом скрининга 63 пациентов	750 794,94	—
б) расходы на проведение скрининга 113 пациентам	9 241,14	—
Общие затраты в случае отсутствия скрининга	—	3 967 257,78
а) прямые затраты на лечение предотвращенных переломов 31 пациентам, имеющим высокий риск возникновения переломов в случае отсутствия скрининга методом УЗО	—	428 847,18
б) Непрямые расходы, возможно понесенные в случае непредотвращенного перелома у 31 больных с выявленным ОПС с высоким и средним риском возникновения переломов	—	3 538 410,6
1. выплаты по листку временной нетрудоспособности	—	1604 793,52
2. потери государства по произведенному ВВП	—	1 933617,08
Экономическая эффективность на 1 вложенный в скрининг рубль	5,22	

ВЫВОДЫ

1. Обосновано применение компьютерной томографии пяточной кости с последующим анализом структуры трабекулярной кости для диагностики остеопороза. Для нормальной структуры пяточной кости характерны следующие характеристики: $V_{tr}/V_{total} = 0,47 \pm 0,09$; $N_{tr} = 0,44 \pm 0,07$ на 1 мм^2 . Остеопоротическая перестройка пяточной кости характеризуется снижением V_{tr}/V_{total} до $0,27 \pm 0,08$ и N_{tr} до $0,25 \pm 0,08$ на 1 мм^2 .

2. Ультразвуковая остеометрия пяточной кости не уступает по частоте выявления остеопенического синдрома двухэнергетической рентгеновской абсорбциомет-

при осевого скелета, обладает удовлетворительными показателями диагностической эффективности в выявлении остеопенического синдрома (чувствительность -83,3%, специфичность - 71,4 %, точность - 80,0%). Недостатками метода является недостаточная чувствительность (73,3%) и специфичность (50,0%) метода в оценке выраженности остеопенического синдрома.

3. В общей клинической группе больных тиреопатиями изменения костной прочности по данным ультразвуковой остеометрии выявлены в 74 случаях (42,5 %), включая наличие остеопении (34,5 %) и остеопороза (8 %), а статистически значимое снижение отдельных показателей костной прочности наблюдается во всех группах больных тиреопатиями. Основным фактором, приводящим к снижению костной прочности у больных тиреопатиями, является избыточная или недостаточная продукция тиреоидных гормонов, а также лечение супрессивными дозами левотироксина. На состояние костного метаболизма не влияет субклинический гипотиреоз, а также длительность и прием низких (менее 75 мкг/сут) доз заместительной терапии левотироксином.

4. Наиболее выраженное изменение костного ремоделирования происходит у пациентов с тиреотоксикозом и проявляется как усилением резорбции, так и усилением костного формирования. Лечение супрессивными дозами левотироксина ($155,00 \pm 49,72$ мкг/сут) вызывает активацию как резорбции, так и формирования кости, а заместительные дозы (75 мкг/сут и более) вызывают увеличение скорости резорбции при сохранении скорости формирования кости. Манифестный гипотиреоз способствует снижению резорбции и формирования костной ткани.

5. Ультразвуковая остеометрия является эффективным методом как с клинической, так и с экономической точки зрения. Включение ультразвуковой остеометрии в алгоритм исследования на первом этапе не только полностью окупается за счет предотвращения существенных затрат на социальные выплаты, но и вносит весомый вклад в оздоровление трудоспособного населения. С учетом затрат на проведение исследования и на лечение выявленных пациентов с остеопенией и остеопорозом на каждый вложенный рубль общество сэкономило бы 5,22 рубля.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В группу риска развития остеопенического синдрома должны быть включены больные с различными формами тиреопатий с изменением функционального состояния щитовидной железы, а также пациенты, находящиеся на лечении заместительной и супрессивной тиреоидной терапией.

2. Ультразвуковая остеометрия пяточной кости показана пациентам с патологией щитовидной железы, относящимся к группе риска, на первом этапе обследования с целью исключения формирования остеопенического синдрома.

3. Обнаружение остеопенического синдрома по данным ультразвуковой остеометрии пяточной кости является основанием для проведения двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии осевого скелета (поясничный отдел позвоночника и проксимальный отдел бедренной кости) с целью оценки выраженности остеопенического синдрома и риска переломов и назначения своевременных и адекватных профилактических или лечебных мероприятий.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Ночевная Л.Б. Состояние костной ткани у больных с впервые выявленным гипотиреозом / Л.Б. Ночевная, О.А. Павленко, О.Ю. Килина, В.А. Столярова // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Вып. 2 – С. 189-193.
2. Ночевная Л.Б. Остеопенический синдром при диффузно-токсическом зобе / Е.Б. Кравец, В.Д. Завадовская, Л.Б. Ночевная // Бюллетень Сибирской медицины. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 90-92.
3. Ночевная Л.Б. Клинико-экономический анализ скринингового исследования остеопений методом ультразвуковой остеометрии у пациентов с тиреопатиями / Е.Б. Кравец, В.Д. Завадовская, Л.И. Резчикова, Л.Б. Ночевная // Достижения современной лучевой диагностики в клинической практике : материалы IV региональной конференции, посвященной 50-летию кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Сибирского государственного медицинского университета. 18-20 сентября 2006 г. Томск, 2006. – С. 340–351.
4. Ночевная Л.Б. Состояние костного метаболизма при диффузном токсическом зобе / Е.Б. Кравец, В.Д. Завадовская, Л.Б. Ночевная // Материалы IV Всероссийского тиреоидологического конгресса. М., 2007. – С. 82.
5. Ночевная Л.Б. Состояние костного метаболизма у пациентов с впервые выявленным гипотиреозом / Л.Б. Ночевная, Е.Б. Кравец, В.Д. Завадовская // Балтийский форум современной эндокринологии. Санкт-Петербург, 1-2 июня 2008 г. : тезисы докладов // Балтийский журнал современной эндокринологии. – 2008. – № 1. – С. 86.
6. Ночевная Л.Б. Характеристика биохимических маркеров формирования кости у пациентов с тиреопатиями / Е.Б. Кравец, В.Д. Завадовская, Л.Б. Ночевная // Высокотехнологические методы диагностики и лечения заболеваний сердца, крови и эндокринных органов : тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием // Артериальная гипертензия. Приложение. СПб., 2009. – С. 39.
7. Ночевная Л.Б. Эхографические особенности сердца у больных с аутоиммунным тиреоидитом в фазе субклинического гипотиреоза / В.Н. Латыпова, Е.Б. Кравец, Д. Дамдиндорж, Л.Б. Ночевная // Современные технологии в эндокринологии : всероссийский конгресс : тезисы докладов. Москва, 23-26 ноября 2009 г. – М., 2009. – С. 221.
8. Ночевная Л.Б. Ультразвуковая остеометрия в диагностике остеопороза у пациентов с патологией щитовидной железы / Л.Б. Ночевная, Е.Б. Кравец, В.Д. Завадовская // Эндокринология Сибири : материалы III Сибирского съезда эндокринологов с международным участием. 18-20 февраля 2009 г. – Красноярск, 2009. – С.107-109.
9. Ночевная Л.Б. Характеристика маркера костной резорбции у пациентов с тиреотоксикозом / Л.Б. Ночевная, В.Д. Завадовская, В.Н. Латыпова // Современные технологии в эндокринологии : всероссийский конгресс : сборник тезисов. Москва, 23-26 ноября 2009 г. – М., 2009. – С. 49.
10. Ночевная Л.Б. Прочность костной ткани у пациентов с тиреотоксикозом / Л.Б. Ночевная, О.А. Павленко, В.Д. Завадовская //Актуальные вопросы эндокринологии. Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. 18-19 ноября, Томск, 2010 – С. 60-61. ()
11. Ночевная Л.Б. Прочность костной ткани у больных с гипотиреозом / Л.Б. Ночевная, О.А. Павленко, О.Ю. Килина // Материалы II Межрегиональной научно-

практической конференции с международным участием по эндокринологии и диабетологии (26-27 октября 2011 г., Томск). – Томск, 2011. – С. 66-68.

12. Ночевная Л.Б. Прочность костной ткани у больных с гипотиреозом / Л.Б. Ночевная, О.А. Павленко, О.Ю. Килина // Материалы II Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием по эндокринологии и диабетологии (26-27 октября 2011 г., Томск). – Томск, 2011. – С. 66-68.

Список сокращений:

ДТЗ – диффузно-токсический зоб

КТ – компьютерная томография

МГ – манифестный гипотиреоз

ОПС – остеопенический синдром

Св. Т4 – свободный тироксин

СГ – субклинический гипотиреоз

Т3 – трийодтиронин

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗО – ультразвуковая остеометрия

BUA – Broadband Ultrasound Attenuation (поглощение ультразвука)

DXA – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

$N_{тр}$ – число трабекул на единицу площади (mm^2)

SOS – Speed of Sound (скорость прохождения ультразвука)

STI – Stiffness Index (индекс костной прочности)

STI – T – Stiffness Index (индекс костной прочности относительно пика костной массы молодых субъектов)

STI – Z – Stiffness Index (индекс костной прочности от среднего показателя STI для лиц аналогичного возраста и пола)

$S_{тр}$ – средняя толщина трабекул

$V_{тр}/V_{total}$ – относительный объем трабекулярной кости

ЛО – ложно отрицательные

ИО – истинно отрицательные

ИП – истинно положительные

ЛП – ложно положительные

Подписано в печать 10.04.2012 г.
Формат А4/2. Ризография
Печ. л. 1,5. Тираж 100 экз. Заказ № 10/04-12
Отпечатано в ООО «Позитив-НБ»
634050 г. Томск, пр. Ленина 34а

2012A

14404, 2-14404