

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**Український центр наукової медичної інформації**  
**та патентно-ліцензійної роботи**

**АЛГОРИТМ МОНІТОРИНГУ ОСТЕОПОРОЗУ ТА ОСТЕОПЕНІЇ У**  
**ЖІНОК ПОСТМЕНОПАУЗНОГО ПЕРІОДУ З ПЕРВИННИМ**  
**ГІПОТИРЕОЗОМ**  
**(Методичні рекомендації)**  
**(148.15/380.15)**

**Київ – 2015**

Міністерство охорони здоров'я України  
Український центр наукової медичної інформації  
та патентно-ліцензійної роботи

“УЗГОДЖЕНО”

В. о. директора Медичного  
департаменту МОЗ України

  
В.В. Кравченко

17. 11. 2015 р.

**АЛГОРИТМ МОНИТОРИНГУ ОСТЕОПОРОЗУ ТА ОСТЕОПЕНІЇ  
У ЖІНОК ПОСТМЕНОПАУЗНОГО ПЕРІОДУ  
З ПЕРВИННИМ ГІПОТИРЕОЗОМ  
(Методичні рекомендації)**

(148.15/380.15)

Київ – 2015

**Установа-розробник:**

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет»

**Автори:**

д. мед. н., професор Пашковська Н. В. (03722) 31081

к. мед. н. Паньків І. В. (03722) 31081

**Рецензент: д.мед.н., проф. Кирилюк М.Л.**

**Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Ендокринологія», член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор Маньковський Б.М.**

## ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень.....	5
Вступ.....	6
Вплив гіпотиреозу на показники мінеральної щільності кісткової тканини.....	8
Показники кісткового метаболізму у жінок постменопаузного періоду .....	14
Комплексна терапія остеопенії та остеопорозу у жінок постменопаузного періоду з гіпотиреозом, її вплив на органи-мішені.....	17
Алгоритм моніторингу остеопорозу та остеопенії у жінок постменопаузного періоду з первинним гіпотиреозом.....	20
Висновок.....	21
Перелік рекомендованої літератури.....	22

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

$\beta$ -СТх –  $\beta$ -ізомер С-кінцевого телопептиду колагену I типу

ВАШ – візуально-аналогова шкала

ДВД – дефіцит вітаміну D

ДХА – двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія

ІМ – індекс міцності

ІМТ – індекс маси тіла

НВД – недостатність вітаміну D

ЛФ – лужна фосфатаза

МЦКТ – мінеральна щільність кісткової тканини

ОК – остеокальцин

ОП – остеопороз

ПТГ – паратгормон

25(OH)D – 25-гідроксивітамін D

P1NP – пропептиди проколагену I типу

## ВСТУП

Актуальність проблеми остеопорозу (M82.1 за МКХ-10) визначається його широкою поширеністю, багатофакторною природою, частою інвалідизацією, а у багатьох випадках смертельними завершеннями внаслідок переломів проксимальних відділів стегнової кістки (В.В. Поворознюк, 2009).

Поширеність остеопорозу в жіночій популяції залежить насамперед від віку хворих, а розвиток остеопорозу і остеопенії особливо характерний для жінок пре- і постменопаузного віку. Ключову роль в розвитку постменопаузного остеопорозу (ПМОП) відіграє дефіцит статевих гормонів і, передусім, естрогенів. У той же час, механізми впливу статевих гормонів на кісткову тканину до кінця не вивчені.

З кожним роком зростає число жінок, які вступають в клімактеричний період з наявними екстрагенітальними захворюваннями, у тому числі з патологією ендокринної системи. В процесі вікової перебудови спостерігається поступове зниження інтенсивності обмінних процесів в організмі, що певною мірою пов'язане зі зміною стану щитоподібної залози (ЩЗ).

За даними деяких дослідників, у 40% жінок репродуктивного віку спостерігаються наявність вузлів в ЩЗ і гіпотиреоз (Amashukeli M. et al., 2010). У пери-, а потім і постменопаузі інволюція ЩЗ прогресує, ознаки гіпотиреозу посилюються.

В результаті досліджень, проведених останніми роками, встановлено, що тиреоїдні гормони впливають на метаболізм кісткової тканини, тим самим зумовлюючи виникнення остеопорозу (Козаков О.В., Кравчун Н.О. 2010). Найбільш вивченим є питання про вплив надмірної продукції гормонів на кістку, тоді як проблема профілактики і лікування ПМОП у жінок з гіпотиреозом залишається до кінця не вивченою.

Проведено багато досліджень, присвячених вивченню клінічної значущості маркерів кісткового ремоделювання при захворюваннях скелета. Однак вивчення цих показників при патології ЩЗ обмежено окремими спостереженнями. Лише у декількох працях продемонстрована гіпокальціємія і гіпофосфатемія у пацієнтів з нелікованим первинним гіпотиреозом. У більшості робіт розглядаються особливості порушення метаболізму кісткової тканини при гіперфункції ЩЗ і терапії левотироксином в супресивних дозах, тоді як питання вивчення кісткового ремоделювання при декомпенсованому і компенсованому в замісних дозах гіпотиреозі в літературі висвітлене недостатньо і концептуально не розроблене.

Недостатньо відомостей про динаміку стану кісткової тканини в процесі компенсації гіпотиреозу на тлі прогресування постменопаузи. Потребує уточнення взаємозв'язок маркерів кісткової резорбції і кісткоутворення з вираженістю остеопенії та остеопорозу при гіпотиреозі в постменопаузний період на тлі терапії препаратами тиреоїдних гормонів і дефіциту йоду. Не встановлені показання для хворих в постменопаузі з гіпотиреозом до застосування препаратів, що містять аналоги статевих гормонів. У зв'язку з цим очевидна необхідність вивчення проблем сучасної діагностики і призначення ефективних засобів лікування остеопорозу у жінок в постменопаузі.

Вітамін D відіграє важливу роль в абсорбції кальцію в кишечнику, мобілізації його з кісткового депо, а також впливає на функціональний стан щитоподібної, при щитоподібних і статевих залоз. З віком ризик недостатності та дефіциту вітаміну D наростає (Поворознюк В.В. та ін., 2015). На сьогодні дефіцит вітаміну D (ДВД) розглядають як клінічний синдром, зумовлений низьким рівнем 25(ОН) вітаміну D (25(ОН)D) у сироватці крові (нижче ніж 20 нг/мл або нижче 50 нмоль/л) (Holick M.F. et al., 2011).

У 18% жінок, які приймають остеотропні препарати, діагностують ДВД (Dhanwal D.K. et al., 2010). Епідеміологічні дослідження показали, що лише 4,6% жителів України мають 25(ОН)D у межах норми, у 13,6% відзначено недостатність, а у 81,8% – ДВД (Н.І. Балацька, 2014).

Метою цих методичних рекомендацій є систематизація знань щодо можливостей ранньої діагностики та моніторингу остеопорозу у хворих на гіпотиреоз.

На підставі власних клінічних досліджень з урахуванням доказової медицини в методичних рекомендаціях розглядаються сучасні підходи до діагностики остеопенії та остеопорозу, наукові і практичні аспекти її терапії у хворих на гіпотиреоз. Методика розроблена та апробована в ДВНЗ «Буковинський державний медичний університет» в рамках НДР: «Генетичні, метаболічні аспекти, запалення, дисфункція ендотелію та лікування при поєднаній патології внутрішніх органів»; шифр 0112U003546; термін виконання: січень 2012 р. – грудень 2016 р. Підставою для підготовки методичних рекомендацій стали позитивні результати корекції порушень мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на гіпотиреоз.

Методичні рекомендації на зазначену тему і в такому обсязі в Україні видаються вперше, призначені для лікарів-ендокринологів, ревматологів, терапевтів, загальної практики – сімейних лікарів, лікарів-інтернів.

## ВПЛИВ ГІПОТИРЕОЗУ НА ПОКАЗНИКИ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

Первинний гіпотиреоз (E03.0, E03.1 за МКХ-10) – одне з найбільш поширених ендокринних захворювань. Актуальність проблеми гіпотиреозу в клінічній практиці лікарів різних спеціальностей обумовлена тим, що за умов дефіциту тиреоїдних гормонів, необхідних для нормального функціонування практично кожної клітини, розвиваються тяжкі порушення в усіх без винятку органах і системах.

Пременопауза є відображенням генетично запланованої вікової зміни діяльності гіпоталамуса, зміни секреції і активності тропних гормонів гіпофіза. Тісний взаємозв'язок між яєчниками і гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдною системою характеризує період пременопаузи поступовим згасанням як функції яєчників, так і ЩЗ, на центральних і периферичних рівнях регуляції (К.Е. Hansen et al., 2015). Фізіологічне зниження функції яєчників призводить до перебудови ремоделювання кісткової тканини з інтенсивнішою резорбцією.

У 30-40% жінок у пременопаузному періоді відзначаються ознаки зниженої мінеральної щільності кістки та остеопенії. Гіпотиреоз супроводжується зниженням кількості ділянок оновлення кістки, активності остеобластів щодо формування і мінералізації кістки, резорбційної активності остеокластів, пригніченням всіх фаз ремоделювання кістки.

Для вивчення впливу гіпотиреозу на показники мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) методом двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії в ділянці поперекового відділу хребта, шийки стегнової кістки і середньої третини передпліччя. Стан МЩКТ визначався згідно з рекомендаціями ВООЗ. Для жінок, що перебували в періоді постменопаузи, враховувався Т-критерій, у жінок зі збереженим менструальним циклом – Z-критерій.

Нами обстежено 54 жінки з первинним гіпотиреозом. 26 жінок увійшли в групу пременопаузного періоду (середній вік становив  $44,8 \pm 3,7$  років, тривалість гіпотиреозу –  $3,9 \pm 1,2$  років), 28 жінок – в групу постменопаузного періоду (середній вік  $55,7 \pm 2,16$  років, тривалість менопаузи –  $5,2 \pm 2,6$  років, тривалість гіпотиреозу –  $4,7 \pm 1,8$  років). До контрольної групи увійшла 21 жінка без патології ЩЗ. Критеріями включення у дослідження була відсутність екстрагенітальної та гінекологічної патології.

З числа хворих на гіпотиреоз в стані медикаментозної компенсації перебувало 19 з 26 жінок пременопаузного періоду (73,1%), 20 з 28 жінок



постменопаузного періоду (71,4%). Інші хворі перебували на час обстеження в стані декомпенсації гіпотиреозу.

Частота остеопорозу у 28 жінок з гіпотиреозом в постменопаузному періоді становила 35,7 % (n=10) у поперековому відділі хребта, 32,1 % (n=9) – у шийці стегнової кістки і 53,6 % (n=15) – у середній третині передпліччя.

У 26 хворих із збереженим менструальним циклом остеопороз діагностований у меншій кількості випадків у всіх ділянках скелета порівняно з жінками у постменопаузі і визначався у шийці стегнової кістки (у 4, 15,4 %) і середній третині передпліччя (у 5, 19,2 %).

Для оцінки впливу різних чинників на розвиток остеопорозу у жінок з гіпотиреозом був проведений багатофакторний аналіз (логістична регресія) із включенням чинників, які найсильніше корелюють з МЦКТ і меншою мірою – один з одним (кореляційний аналіз за Спірменом). Аналіз показав, що розвиток остеопорозу у жінок з гіпотиреозом обумовлений такими змінними: менопаузою (відношення шансів (ВШ) = 5,125, 95 % ДІ 1,883-12,353); тривалістю гіпотиреозу (ВШ = 1,064, 95 % ДІ 1,002-1,094) і середньодобовою дозою левотироксину (ВШ = 1,308, 95 % ДІ 1,126-1,536).

Для оцінки впливу різних чинників на розвиток остеопорозу в поперековому відділі хребта у жінок з гіпотиреозом був використаний дискримінантний аналіз. В результаті проведеного аналізу (табл. 1) отримана прогностична модель. Встановлено, що розвиток остеопорозу в поперековому відділі хребта обумовлений тривалістю гіпотиреозу, середньодобовою дозою левотироксину, а також наявністю менопаузи. Маса тіла володіє протективним впливом на МЦКТ.

**Таблиця 1. Коефіцієнти дискримінантної функції для створення моделі прогнозування остеопорозу в поперековому відділі хребта**

Фактори	Остеопорозу немає, $p = 0,63$	Наявність остеопорозу, $p = 0,37$
Маса тіла	0,5244	0,4684
Менопауза	8,1379	9,2873
Тривалість гіпотиреозу	0,1872	0,2456
Середньодобова доза левотироксину	0,8347	0,9742
Константа	-32,8934	-34,7295

*Примітка:* точність моделі за даними класифікаційної матриці становить 73,5 % (чутливість – 64 %, специфічність – 87 %).

Відповідно до отриманої моделі можна прогнозувати наявність остеопорозу в поперековому відділі хребта у жінок з гіпотиреозом наступним чином. Прогноз наявності остеопорозу в хребті:  $-0,0562 \times \text{маса тіла} + 1,1702 \times \text{менопауза} + 0,1403 \times \text{середньодобова доза левотироксину} + 0,0582 \times \text{тривалість гіпотиреозу}$ , де маса тіла подана в кг; тривалість гіпотиреозу – в роках; менопауза: 1 – ні, 2 – так; середньодобова доза левотироксину – в мкг/добу.

Якщо сума прогностичних балів буде більшою або дорівнювати 1,7924, то вірогідність виявлення остеопорозу в поперековому відділі хребта у конкретної хворої становить 73,5 %.

Проведений аналіз дозволяє констатувати (площа під ROC-кривою становить 0,792), що розвиток остеопорозу в поперековому відділі хребта у жінок з гіпотиреозом визначається тривалістю основного захворювання, середньодобовою дозою левотироксину і наявністю менопаузи.

Нами виділено чинники, які асоціюються з ризиком розвитку остеопорозу в шийці стегнової кістки, оскільки переломи шийки стегна залишаються найтяжчими стосовно якості і прогнозу життя хворих. З цією метою проведено порівняння двох груп хворих: з остеопорозом в шийці стегнової кістки (13 жінок) і без остеопорозу (20 жінок). Хворі не відрізнялися за віком (табл. 2), однак пацієнтки з остеопорозом мали більшу тривалість гіпотиреозу. Хворі з остеопорозом також відрізнялися більшою середньодобовою дозою левотироксину. Оцінка факторів ризику остеопорозу показала, що пацієнтки з остеопорозом мали меншу масу тіла.

**Таблиця 2. Характеристика хворих на гіпотиреоз залежно від наявності остеопорозу в шийці стегнової кістки**

Показник	Група з остеопорозом, n = 13	Група без остеопорозу, n = 20	p
Вік, років, M±δ	58,9±12,4	54,3±10,2	>0,05
Тривалість гіпотиреозу, років, Me (25-75 %)	10 (7-14)	6 (4-9)	<0,05
Середньодобова доза левотироксину, мкг/добу, Me (25-75 %)	145 (110-180)	110 (85-160)	<0,05
Маса тіла, кг, M±δ	63,9±10,4	69,4±12,1	<0,05

*Примітка:* M – середнє значення, δ – стандартне відхилення; Me – медіана, 25-75 % – процентиль.

Для оцінки впливу різних чинників на розвиток остеопорозу в шийці стегнової кістки при гіпотиреозі був проведений дискримінантний аналіз, в результаті якого були виділені основні чинники, що обумовлюють розвиток остеопорозу в цій ділянці скелета: середньодобова доза левотироксину і наявність менопаузи. Маса тіла справляла протективний вплив на МЦКТ (табл. 3).

**Таблиця 3. Коефіцієнти дискримінантної функції для створення моделі прогнозування остеопорозу в шийці стегнової кістки**

Фактори	Остеопорозу немає, $p = 0,75$	Наявність остеопорозу, $p = 0,23$
Маса тіла	0,3886	0,2976
Менопауза	6,4357	9,0936
Тривалість гіпотиреозу	0,1902	0,2389
Середньодобова доза левотироксину	0,2942	0,6118
Константа	-19,8462	-23,6759

*Примітка:* точність моделі за даними класифікаційної матриці становить 86,7 % (чутливість – 72 %, специфічність – 94 %).

За допомогою отриманих коефіцієнтів дискримінантної функції запропонована формула, що дозволяє з високою точністю (площа під ROC-кривою становить 0,918) прогнозувати наявність остеопорозу в шийці стегнової кістки у жінок з гіпотиреозом.

Прогноз наявності остеопорозу в шийці стегнової кістки:  $0,362 \times$  середньодобова доза левотироксину +  $2,8099 \times$  менопауза –  $0,0802 \times$  маса тіла, де середньодобова доза левотироксину – в мкг/добу; менопауза: 1 – ні, 2 – так; маса тіла – у кг.

Якщо сума балів буде більшою або дорівнює 3,672, то вірогідність виявлення остеопорозу в шийці стегна у конкретної хворої відповідає 86,7 %.

Результати аналізу показали, що при гіпотиреозі фактори ризику розвитку остеопорозу поперекового відділу хребта відрізняються від факторів ризику остеопорозу в шийці стегнової кістки, що, очевидно, пов'язано з відмінністю у будові кісткової тканини: в шийці стегнової кістки переважає кортикальна кістка, а в хребті – трабекулярна.

Після підтвердження впливу менопаузи на ризик розвитку остеопорозу у жінок з гіпотиреозом нами проведено аналіз впливу різних чинників на розвиток остеопорозу у хворих зі збереженим менструальним циклом.

В аналіз було включено 26 жінок з гіпотиреозом зі збереженим менструальним циклом. Остеопороз був виявлений у 5 хворих (19,2%). Хворі з остеопорозом були достовірно молодші від пацієнок без остеопорозу ( $p < 0,05$ ). За тривалістю гіпотиреозу жінки не відрізнялися, однак у пацієнок з остеопорозом доза левотироксину була достовірно більшою порівняно з жінками без остеопорозу (135 (90-160) і 105 (80-140) мкг/добу;  $p < 0,05$ ).

Для оцінки впливу різних чинників на розвиток остеопорозу у хворих на гіпотиреоз зі збереженим менструальним циклом був використаний дискримінантний аналіз. На підставі проведеного аналізу з високою точністю (площа під ROC-кривою становить 0,868) встановлено, що розвиток остеопорозу у жінок до менопаузи обумовлений дозою препаратів левотироксину на момент обстеження. Навпаки, маса тіла і вік початку гіпотиреозу чинили протективний вплив на МЦКТ (табл. 4).

За допомогою коефіцієнтів дискримінантної функції запропонована формула, що дозволяє прогнозувати наявність остеопорозу у жінок зі збереженим менструальним циклом. Прогноз наявності остеопорозу:  $0,2437 \times$  доза левотироксину на момент обстеження  $- 0,0918 \times$  вік початку захворювання  $- 0,0318 \times$  маса тіла, де доза левотироксину на момент обстеження в мкг/добу; вік початку захворювання – в роках; маса тіла – у кг. Якщо сума прогностичних балів буде більшою або дорівнює 1,3137, то вірогідність виявлення остеопорозу у конкретної хворої відповідає 84,2 %.

**Таблиця 4. Коефіцієнти дискримінантної функції для створення моделі прогнозування остеопорозу у жінок з гіпотиреозом до настання менопаузи**

Фактори	Остеопорозу немає, $p = 0,74$	Наявність остеопорозу, $p = 0,26$
Маса тіла	0,3072	0,2751
Вік початку гіпотиреозу	0,7129	0,6428
Середньодобова доза левотироксину	0,2914	0,5681
Константа	-29,0842	-27,5641

*Примітка:* точність моделі за даними класифікаційної матриці становить 84,2 % (чутливість – 68,2 %, специфічність – 89,4 %).

Доза препаратів левотироксину в першу чергу обумовлює розвиток остеопорозу у жінок до менопаузи. Тому своєчасне і активне лікування саме хворих репродуктивного віку, спрямоване на досягнення компенсації гіпотиреозу, сприятиме профілактиці розвитку остеопорозу і пов'язаних з ним ускладнень, передусім переломів.

## ПОКАЗНИКИ КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ У ЖІНОК ПОСТМЕНОПАУЗНОГО ПЕРІОДУ

Нами вивчено показники кісткового ремоделювання у пацієнок з гіпотиреозом залежно від стану компенсації – лужної фосфатази (ЛФ) та остеокальцину (ОК). Згідно з даними літератури, вміст ОК збільшується при ПМОП і перебуває в кореляції з гістоморфологічними характеристиками швидкості формування кістки. Тому ОК розглядається як один з найбільш достовірних маркерів швидкості кісткового обміну.

Активність ЛФ сироватки крові у 28 хворих на гіпотиреоз не перевищувала верхню межу норми (92 Од/л). Показники вмісту кальцію в сироватці крові в усіх пацієнок порівняно з групою контролю достовірно не відрізнялися.

Рівень ОК був достовірно підвищений у 20 пацієнок з компенсованим гіпотиреозом ( $51,3 \pm 2,8$  нг/мл) і достовірно знижений у 8 пацієнок в стані декомпенсації гіпотиреозу ( $21,3 \pm 1,3$  нг/мл) у порівнянні з контрольною групою ( $32,6 \pm 2,1$  нг/мл).

Як інформативний маркер кісткової резорбції у пацієнок з гіпотиреозом в постменопаузі нами був досліджений С-термінальний телопептид колагену I типу ( $\beta$ -СТх).

Результати дослідження свідчать про підвищення  $\beta$ -СТх у пацієнок як з компенсованим ( $0,82 \pm 0,04$  нг/мл), так і декомпенованим ( $0,84 \pm 0,06$  нг/мл) гіпотиреозом. При цьому у пацієнок, які отримують вищі дози препаратів тиреоїдних гормонів, відзначаються більш високі показники  $\beta$ -СТх. Важливою особливістю показника  $\beta$ -СТх є той факт, що він чутливіший в діагностиці порушень кісткового метаболізму в порівнянні з іншими показниками кісткової резорбції. Тому визначення  $\beta$ -СТх слід рекомендувати для діагностики остеопенічного синдрому і остеопорозу жінок в постменопаузі з гіпофункцією ЩЗ.

Між маркерами кісткоутворення (ЛЩФ і ОК) також встановлена помірна кореляційна залежність ( $r=0,37$ ,  $p<0,05$ ). Також спостерігалася достовірна кореляційна залежність між маркерами резорбції ( $\beta$ -СТх в сироватці крові) і маркерами кісткоутворення (ЛФ і ОК).

Найбільша кореляційна залежність ( $r=0,49$ ,  $p<0,05$ ) між маркерами активності остеокластів і маркерів активності остеобластів була виявлена у пацієнок, які отримували більші дози препаратів тиреоїдних гормонів, що свідчить про посилення резорбтивних процесів. Поєднання підвищення ОК і

$\beta$ -СТх вказує на посилення процесів ремоделювання кістки і посилення у цих хворих кісткового обміну.

Кореляційної залежності між маркерами кісткоутворення і маркерами резорбції нами не встановлено.

При вивченні динаміки маркерів кісткового ремоделювання залежно від тривалості постменопаузи нами виявлено посилення процесів кісткового ремоделювання в усіх хворих, особливо з тривалістю гіпотиреозу від 5 до 9 років, що пояснюється первинним посиленням процесу резорбції кісткової тканини остеокластами і вторинною активацією остеобластів і процесів формування кістки. Збільшення рівня  $\beta$ -СТх в сироватці крові як при гіпотиреозі, так і у здорових жінок в пост менопаузі, випереджає збільшення концентрації ОК і ЛФ, що підкреслює значення процесів резорбції кісткової тканини в патогенезі постменопаузної гіпоестрогенемії.

Звертає на себе увагу той факт, що після 10-річного періоду менопаузи не відбувається значного зниження інтенсивності кісткового обміну. Це вказує про тривалі високі темпи втрати кісткової тканини в обстежених жінок, що спостерігалось і в динаміці показників МЦКТ.

Отримані результати підтверджують сучасне уявлення про патогенез ПМОП як про остеопороз з високим рівнем процесів резорбції і кісткоутворення, що характерно для обстежених нами пацієнток.

При порівнянні даних біохімічних і денситометричних досліджень встановлено, що в усіх жінок найбільше зниження МЦКТ спостерігалось за наявності в сироватці крові високих значень як маркерів резорбції, так і маркерів формування кістки, тобто в періоди значного напруження процесів кісткового метаболізму.

Встановлена достовірна негативна кореляційна залежність у жінок з компенсованим гіпотиреозом між рівнем тироксину крові і МЦКТ в ділянці шийки стегнової кістки ( $r = -0,37$ ;  $p < 0,05$ ), передпліччя ( $r = -0,42$ ;  $p < 0,05$ ) і ділянці трохантера ( $r = -0,52$ ;  $p < 0,05$ ) і позитивна кореляція з рівнем ТТГ, що свідчить про виражений резорбтивний вплив тиреоїдних гормонів на стан кортикальних кісткових структур.

Спостерігалася зворотна кореляція в усіх обстежених жінок між маркерами кісткової резорбції  $\beta$ -СТх в сироватці крові і концентрацією естрадіолу в сироватці крові ( $r = -0,47$ ;  $p < 0,05$ ), що вказує на безпосередню дію естрогену на кістковий метаболізм.

Встановлена достовірна кореляція показників  $\beta$ -СТх з рівнем тироксину ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,05$ ) і негативна кореляційна залежність з концентрацією ТТГ ( $r = -0,27$ ;  $p < 0,05$ ) у жінок з гіпотиреозом.

Отже, перебіг гіпотиреозу в постменопаузний період на характеризується ознаками високого кісткового метаболізму, що призводить до зниження МЦКТ не лише в трабекулярних, але й кортикальних кісткових структурах. Виявлені кореляційні взаємозв'язки між МЦКТ, маркерами кісткового метаболізму, гіпоестрогенемією свідчать про важливе значення цих параметрів у розвитку остеопенічних порушень у хворих на гіпотиреоз.



## КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ ОСТЕОПЕНІЇ ТА ОСТЕОПОРОЗУ У ЖІНОК ПОСТМЕНОПАУЗНОГО ПЕРІОДУ З ГІПОТИРЕОЗОМ, ЇЇ ВПЛИВ НА ОРГАНИ-МІШЕНІ

Метою профілактики і терапії зниження МЩКТ є забезпечення базового лікування, що передбачає першочерговий вплив на центральну ланку патогенезу.

Нами призначено комплексне лікування препаратами кальцію (1000 мг), вітаміну D (400 МО D) і левотироксином у 15 хворих на гіпотиреоз у постменопаузному періоді протягом одного року.

Усім пацієнтам до розпочатого лікування та через 12 місяців терапії було проведено оцінку інтенсивності вертебрального больового синдрому в поперековому відділі хребта за анкетною Роланда Морріса. У результаті проведеної терапії через 6 місяців спостерігалось зниження больового синдрому на рівні поперекового відділу хребта (табл. 5).

**Таблиця 5. Динаміка больового синдрому у поперековому відділі хребта під впливом комплексної терапії у 15 жінок з гіпотиреозом і постменопаузним остеопорозом, (Me, LQ-UQ)**

Показник	До лікування	Після лікування
Загальне число дескрипторів, бали	8,0 [5,0; 13,0]	4,0 [3,0; 9,0]*
Загальна сума рангів, бали	16,0 [7,0; 28,0]	9,0 [6,0; 19,0]*
Рівень інтенсивності болю, см	4,3 [3,9; 6,1]	4,1 [2,1; 5,9]

Примітка: \* – достовірність різниці показників у порівнянні із даними до лікування при  $p < 0,05$

Нами було вивчено стан біохімічних маркерів ремоделювання кісткової тканини у динаміці лікування (через 6 і 12 місяців). Результати представлено у таблиці 6.

Згідно з отриманими даними, комплексна терапія призвела до достовірного зниження рівня паратгормону (ПТГ) у сироватці крові. Встановлено достовірне зниження показника резорбції кісткової тканини ( $\beta$ -СТх) з (0,460 [0,232; 0,583]) до (0,372 [0,203; 0,472]) нг/мл ( $p > 0,05$ ). Маркери формування кісткової тканини (OC, PINP) на тлі лікування не змінювалися.

**Таблиця 6. Динаміка маркерів кісткового метаболізму під впливом комплексної терапії у 15 жінок з гіпотиреозом і постменопаузним остеопорозом**

Показник	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців
Остеокальцин, нг/мл	24,15 [24,25; 31,08]	25,26 [19,74; 29,93]	22,34 [18,08; 23,79]
$\beta$ -СТх, нг/мл	0,460 [0,232; 0,583]	0,417 [0,206; 0,514]	0,372 [0,203; 0,472]*
PINP, нг/мл	37,76 [23,09; 51,62]	32,18 [22,76; 50,03]	34,79 [21,32; 53,65]
Паратгормон, пг/мл	48,35 [34,18; 64,07]	44,68 [30,86; 54,82]	39,76 [23,19; 51,08]*

Примітка: \* – достовірність різниці показників у порівнянні із даними до лікування при  $p < 0,05$

Динаміку показників МЩКТ на тлі терапії представлено в таблиці 7. Встановлено, що через 12 місяців від початку терапії МЩКТ мала тенденцію до підвищення ( $p > 0,05$ ). Так, МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта зросла на 1,5%, на рівні проксимального відділу стегнової кістки збільшилася на 5,2%, на рівні кісток передпліччя на 4,0%, а на рівні всього скелета на 2,7%.

**Таблиця 7. Динаміка показників мінеральної щільності кісткової тканини під впливом комплексної терапії у 15 жінок з гіпотиреозом і постменопаузним остеопорозом**

МЩКТ, мг/см <sup>2</sup>	До лікування	Через 12 місяців
Поперековий відділ хребта	0,894 [0,853; 0,939]	0,920 [0,873; 0,947]
Проксимальний відділ стегна	0,792 [0,710; 0,837]	0,825 [0,790; 0,916]
Кістки передпліччя	0,536 [0,474; 0,572]	0,549 [0,473; 0,551]
Весь скелет	0,992 [0,984; 1,058]	1,019 [0,973; 1,058]

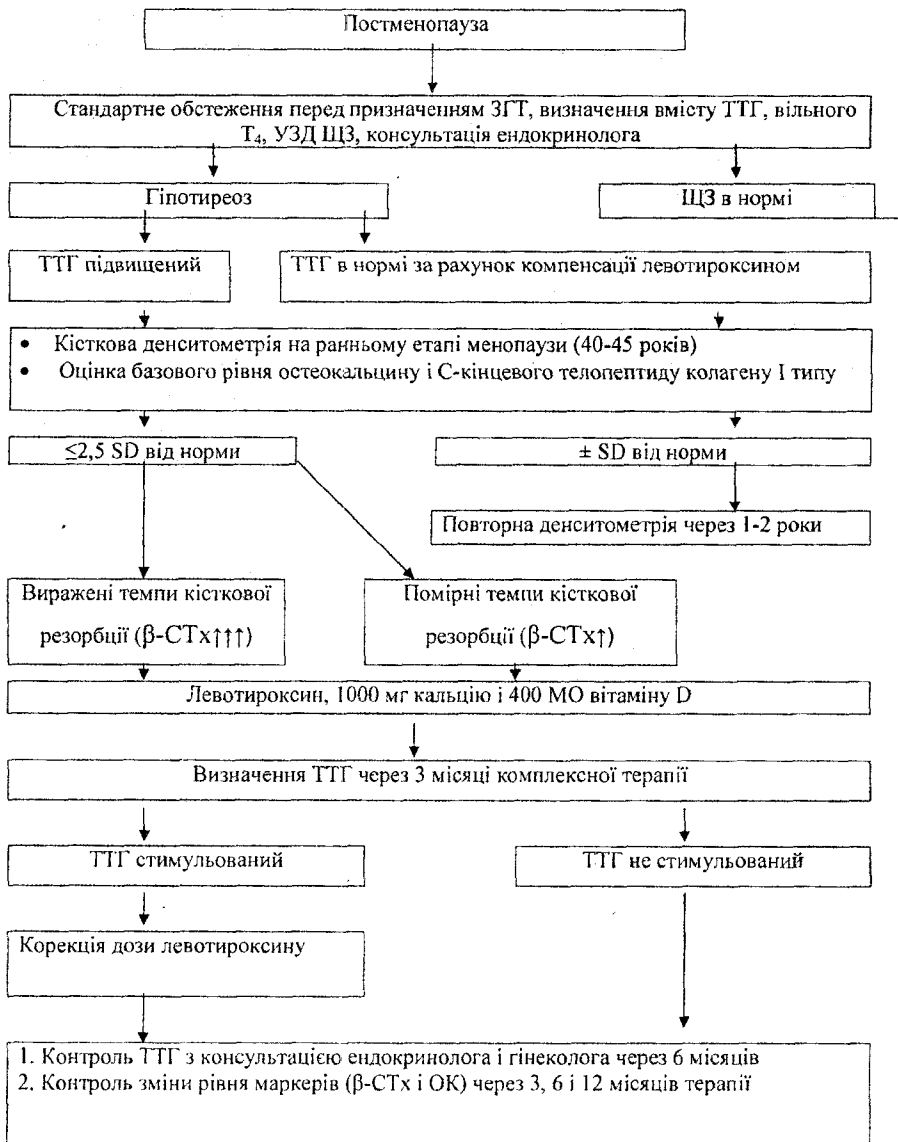
Комплексна терапія добре переносилася пацієнтками, у процесі лікування не було відзначено побічної дії на різні органи та системи, що дозволяє рекомендувати її для лікування жінок із постменопаузним остеопорозом на тлі первинного гіпотиреозу.

Отже, призначення комплексного лікування пацієнткам із постменопаузним остеопорозом і гіпотиреозом протягом 12 місяців сприяє

достовірному зниженню рівня ПТГ, зниженню показника резорбції кісткової тканини ( $\beta$ -СТх) та призводить до покращення стану МЦКТ. Зазначена терапія також достовірно знижує інтенсивність вертебрального болювого синдрому.

Результати роботи обґрунтовують доцільність використання запропонованого алгоритму лікування постменопаузного остеопорозу у хворих на первинний гіпотиреоз.

## АЛГОРИТМ МОНИТОРИНГУ ОСТЕОПОРОЗУ ТА ОСТЕОПЕНІЇ У ЖІНОК ПОСТМЕНОПАУЗНОГО ПЕРІОДУ З ПЕРВИННИМ ГІПОТИРЕОЗОМ



## ВИСНОВОК

На підставі власних клінічних досліджень з урахуванням доказової медицини розглядаються сучасні підходи до діагностики остеопенії та остеопорозу, наукові і практичні аспекти її терапії у хворих на гіпотиреоз.

Розвиток остеопорозу у жінок з гіпотиреозом обумовлений такими змінними: менопаузою (відношення шансів (ВШ) = 5,125, 95 % ДІ 1,883-12,353); тривалістю гіпотиреозу (ВШ = 1,064, 95 % ДІ 1,002-1,094) і середньодобовою дозою левотироксину (ВШ = 1,308, 95 % ДІ 1,126-1,536).

Перебіг гіпотиреозу в постменопаузний період на характеризується ознаками високого кісткового метаболізму, що призводить до зниження МЩКТ не лише в трабекулярних, але й кортикальних кісткових структурах. Виявлені кореляційні взаємозв'язки між МЩКТ, маркерами кісткового метаболізму, гіпоестрогенемією свідчать про важливе значення цих параметрів у розвитку остеопенічних порушень у хворих на гіпотиреоз.

Призначення комплексного лікування препаратами кальцію (1000 мг), вітаміну D (400 МО) і левотироксином пацієнткам із постменопаузним остеопорозом і гіпотиреозом протягом 12 місяців сприяє достовірному зниженню рівня ПТГ, зниженню показника резорбції кісткової тканини ( $\beta$ -СТх) та призводить до покращення стану МЩКТ. Зазначена терапія також достовірно знижує інтенсивність вертебрального больового синдрому.

Результати роботи обґрунтовують доцільність використання запропонованого алгоритму лікування постменопаузного остеопорозу у хворих на первинний гіпотиреоз.

## ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / За ред. проф. В.В. Поворознюка, проф. П. Плутовські // Колектив авторів: Поворознюк В.В., Плутовські П., Балацька Н.І., Муц В.Я., Климовицький Ф.В., Резніченко Н.А., Синенький О.В., Майлян Е.А., Паньків І.В. – Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2014. – 262 с.
2. Поворознюк В.В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті): У 3-х томах. Т.3 / Поворознюк В.В. – К., 2009. – 664 с.
3. González-Rodríguez L.A. Thyroid dysfunction in an adult female population: A population-based study of Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS) / L.A. González-Rodríguez, M.E. Felici-Giovanini, L. Haddock // P.R. Health Sci. J. – 2013. – Vol.32. – P.57-62.
4. Hyperthyroid levels of TSH correlate with low bone mineral density: the HUNT 2 study / A. Svare, T.I. Nilsen, T. Bjøro [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2009. – Vol.161. – P. 779-786.
5. The association between serum thyrotropin levels and bone mineral density in healthy euthyroid men / B.J. Kim, S.H. Lee, S.J. Bae [et al.] // Clin. Endocrinol. – 2010. – Vol.73 (3). – P.396-403.
6. The relationship between serum TSH and bone mineral density in men and postmenopausal women: the Tromsø study / G. Grimnes, N. Emaus, R.M. Joakimsen [et al.] // Thyroid. – 2008. – Vol. 18. – P.1147-1155.
7. Thyroid function and bone mineral density among Indian subjects / R.K. Marwaha, M.K. Garg, N. Tandon [et al.] // Indian J. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol.16. – P.575-579.