

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

**Государственное учреждение образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»**

УДК 616.441 – 089.8 : 616.71 – 007.234 – 055.1 (476.2) – 071 – 07

**РОМАНОВ Георгий Никитич**

**ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ПИКА КОСТНОЙ МАССЫ  
У МОЛОДЫХ МУЖЧИН ПОСЛЕ ТИРОИДЭКТОМИИ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.00.03 – эндокринология

**Минск 2009**

Работа выполнена в Государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

**Научный руководитель**

**Руденко Эмма Владимировна,**  
доктор медицинских наук, профессор  
кафедры кардиологии и ревматологии  
Государственного учреждения образо-  
вания «Белорусская медицинская ака-  
демия последипломного образования»

**Официальные оппоненты**

**Мрочек Александр Геннадьевич,**  
член-корреспондент НАНБ, доктор ме-  
дицинских наук, профессор, директор  
Государственного учреждения «Респуб-  
ликанский научно-практический центр  
«Кардиология»

**Холодова Елена Алексеевна,**  
заслуженный деятель науки Респуб-  
лики Беларусь, доктор медицинских  
наук, профессор, главный научный  
сотрудник ЦНИЛ Учреждения обра-  
зования «Белорусский государствен-  
ный медицинский университет»

**Оппонирующая организация**

Учреждение образования «Гродненский  
государственный медицинский уни-  
верситет»

Защита состоится 28 мая 2009 года в 14-00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.15.02 при Государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» по адресу: 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3.

Тел. ученого секретаря: (017) 292 05 34. E-mail: ndkolomiets@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Автореферат разослан «25» апреля 2009 г.

Ученый секретарь  
совета по защите диссертаций Д 03.15.02  
доктор медицинских наук



Коломиец Н.Д.

К важнейшим социально-медицинским проблемам современности наряду с сердечно-сосудистыми, онкологическими заболеваниями и сахарным диабетом относится остеопороз [Беневоленская Л.И., Михайлов Е.Е., 2003]. Несмотря на то, что проблема остеопороза менее значима для мужчин, каждый третий случай перелома бедра происходит у мужчины. Уровень смертности после таких переломов на протяжении первого года у мужчин в 2 раза выше, чем у женщин. После перелома шейки бедра 50% мужчин нуждаются в специальном уходе и наблюдении, а оставшиеся 50% не могут вернуться к прежней физической активности и лишь 27% из них в дальнейшем получают антирезорбтивную терапию [Kiebzak J.M. et al., 2002]. Кроме социально-медицинских последствий увеличение количества переломов влечет за собой значительные экономические затраты. В 2000 году только прямые затраты на лечение переломов в Европе составили 31,7 млрд. евро, а к 2050 году прогнозируется увеличение расходов в 2,5 раза [Sambrook P.N., 2002].

Одним из основных факторов риска развития остеопоротических переломов является низкая минеральная плотность костной ткани (МПК) [Kamel H.K., 2005]. Существующие в настоящее время подходы к инструментальной диагностике остеопороза у мужчин требуют дальнейшей разработки и уточнения. Для корректной оценки степени нарушения МПК необходимо использование региональных нормативов показателей МПК мужчин молодого возраста, которые отсутствуют в настоящее время в Республике Беларусь.

Среди причин развития остеопороза у мужчин, 50% случаев относится к идиопатическому, что связано с недостаточно изученными патофизиологическими механизмами развития нарушений минерализации скелета [Gennari L., Bilezikian J.P., 2007]. Среди основных причин развития остеопороза у мужчин главенствующая роль принадлежит эндокринным нарушениям [Руденко Э.В., 2002; Поворознюк В.В., 2008]. В доступных нам литературных источниках отсутствуют сведения об особенностях формирования пика костной массы у молодых мужчин после тироектомии с последующим приемом супрессивной терапии левотироксином натрия. Изучение этой проблемы сопряжено со сложностью оценки множества факторов, тесно переплетенных между собой и оказывающих многоплановое воздействие на формирование минерального компонента костной ткани. На процессы костного ремоделирования может оказывать воздействие целый ряд признаков, включающих: а) возраст к моменту проведения опе-

ративного лечения; б) объем оперативного вмешательства; в) супрессивная доза левотироксина натрия и состояние тиреоидной функции; г) степень продукции кальцитонина и паратгормона. Помимо вышеизложенного, указанные нарушения могут произойти как на этапе формирования пика костной массы, так и после его завершения. В связи с этим нам представляется актуальным изучить указанную проблему.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.**

### **Связь работы с крупными научными программами (проектами), темами**

Настоящее исследование выполнялось в рамках инновационного проекта «Разработать комплексные схемы лечения первичного и вторичного остеопороза и его осложнений для различных возрастных групп населения Республики Беларусь» (номер госрегистрации № 20061916 от 23.06.2006 года, головное учреждение УО «Белорусский государственный медицинский университет»). Сроки выполнения 2006 – 2009 гг.

### **Цель и задачи исследования**

**Цель исследования:** на основании изучения факторов риска, влияющих на состояния минеральной плотности кости, разработать алгоритм диагностики дефицита костной массы у молодых мужчин после тироедэктомии в условиях супрессивной терапии левотироксином натрия.

#### **Задачи исследования:**

1. Определить состояние минеральной плотности костной ткани методом двойной рентгеновской абсорбциометрии у практически здоровых молодых мужчин Гомельской области в возрасте достижения пика костной массы и выявить ее зависимость от антропометрических показателей и модифицируемых факторов риска.

2. Оценить состояние минеральной плотности костной ткани у молодых мужчин после тироедэктомии методом двойной рентгеновской абсорбциометрии и определить наиболее значимые факторы риска снижения костной массы.

3. Изучить взаимосвязь между маркерами метаболизма костной ткани и минеральной плотностью кости и функциональным состоянием паращитовидных желез у мужчин после тироедэктомии.

4. Разработать и внедрить в практику алгоритм диагностики дефицита костной массы у молодых мужчин после тироедэктомии в условиях супрессивной терапии левотироксином натрия.

Объект исследования: практически здоровые молодые мужчины и пациенты мужского пола молодого возраста после тироедэктомии.

Предмет исследования: анамнестические данные, антропометрические показатели, минеральная плотность костной ткани, гормональный статус субъектов, маркеры костного метаболизма.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Показатели минеральной плотности костной ткани у практически здоровых молодых мужчин Гомельской области в возрасте достижения пика костной массы имеют региональные особенности и отличаются от значений МПК мужчин европейских стран соответствующего хронологического возраста.

2. Длина тела сидя и ростовой коэффициент  $k$  являются независимыми антропометрическими предикторами состояния минеральной плотности костной ткани у здоровых мужчин молодого возраста.

3. Наиболее значимыми факторами риска дефицита костной массы у молодых мужчин после тироедэктомии являются возраст на момент оперативного вмешательства менее 14 лет, длительность заболевания от момента тироедэктомии более 10 лет и индекс массы тела менее  $23 \text{ кг/м}^2$ .

4. Показатели МПК у молодых мужчин после тироедэктомии с послеоперационным гипопаратирозом на фоне постоянного приема препаратов кальция и витамина  $D_3$  статистически значимо выше в сравнении с пациентами с сохраненной функцией паращитовидных желез.

### **Личный вклад соискателя**

Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, подобраны группы больных, разработан индивидуальный вопросник. Автором проводился клинический осмотр пациентов, сбор анамнеза, измерение длины тела стоя и сидя, измерение веса, заполнение анкетных форм. Автором самостоятельно создана, разработана и заполнена электронная база данных в формате MS ACCESS, выведен эмпирический ростовой коэффициент. Автор лично принимал участие в проведении двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, освоил программное обеспечение GE LUNAR Prodigy и базу данных CORE v8.5 и 9.0, самостоятельно проводил анализ денситограмм. Статистический анализ полученных результатов вы-

полнены автором самостоятельно с использованием программ статистической обработки данных STATISTICA v.6.0, SPSS v.13.0. и SAS 9.1.3. Участие соавторов в работе отражено в разделе «Материалы и методы» и представлено в опубликованных работах.

### **Апробация результатов диссертации**

Материалы проведенных исследований докладывались и обсуждались на: XIV Международной научно-практической конференции «Экология человека в постчернобыльский период» (г. Минск, 2006 г.); научно-практической конференции «Актуальные проблемы остеопороза» (г. Витебск, 2006 г.); VII съезде эндокринологов Украины (г. Киев, Украина, 2007 г.); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (г. Гомель, 2007 г.); ежегодной научно-практической конференции с международным участием «Эндокринная патология в возрастном аспекте» (г. Харьков, Украина, 2007 г.); Республиканской научно-практической конференции «Остеопороз: современные возможности диагностики и перспективы терапии» (г. Гомель, 2008 г.); 1-й Украинско-Белорусской конференции «Заболевания костно-мышечной системы и возраст» (г. Чернигов, Украина, 2008 г.); III Российском конгрессе по остеопорозу (г. Екатеринбург, Россия, 2008 г.); научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы педиатрической остеологии» (г. Евпатория, Украина, 2008 г.).

### **Опубликованность результатов диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 4 статьи в научных рецензируемых журналах, из них 2 в моноавторстве, общим объемом 1,69 авторских листа, 2 статьи и 3 тезисов в сборниках научных трудов и материалах конференций.

Получен патент на изобретение Национального Центра интеллектуальной собственности Государственного комитета по науке и технологиям Республики Беларусь №11730 от 22.12.2008 года «Способ определения степени минерализации позвонков».

Подготовлена и утверждена инструкция по применению «Способа комплексной диагностики низкой костной массы и остеопороза у детей и молодых взрослых» (регистрационный № 154-1208).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на русском языке на 129 страницах машинописного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, библиографического списка и приложений. Объем, занимаемый 17 иллюстрациями – 5 страниц, 32 таблицами – 13 страниц, приложениями – 11 страниц. Библиографический список включает список использованных источников из 206 наименований и список публикаций соискателя по теме диссертации, включающий 9 печатных работ, 1 изобретение и 1 инструкцию по применению.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

Для решения поставленных задач обследовано 86 пациентов мужского пола в возрасте от 20 до 40 лет, перенесших оперативное вмешательство по поводу дифференцированного рака щитовидной железы. Для оценки влияния возраста на момент оперативного лечения в исследование включены пациенты, перенесшие тироектимию в препубертаный, пубертатный и постпубертатный периоды. Оценка объема оперативного вмешательства проведена на основании представленной медицинской документации о перенесенном оперативном лечении и данных ультразвукового исследования. Критериями исключения был возраст на момент обследования менее 20 лет и старше 40 лет, длительность приема левотироксина натрия менее 6 месяцев, указание в анамнезе на метастатическое поражение костей скелета, наличие других заболеваний, косвенно влияющих на костный метаболизм, за исключением послеоперационного гипопаратироза.

Основную группу составили 86 мужчин от 20 до 38 лет, перенесших тироектимию в возрасте от 7 до 33 лет с длительностью супрессивной терапии левотироксином натрия не менее 6 месяцев. Клиническая характеристика группы исследования представлена в таблице 1.

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

Показатель	$M \pm \delta$	95% ДИ
Возраст, лет	$26,2 \pm 4,4$	25,2 - 27,1
Возраст на момент оперативного лечения, лет	$18,5 \pm 6,3$	17,2 - 19,9

Длительность супрессивной терапии, лет	$7,6 \pm 3,8$	6,8 – 8,5
Среднесуточная доза левотироксина, мкг/сут	$194,2 \pm 3,9$	186,4 – 202,0
Рассчитанная суточная доза левотироксина, мкг/кг/сут	$2,52 \pm 0,05$	2,43 – 2,62

Объем оперативного лечения оценивался ретроспективно, в результате чего установлено, что 21 пациенту выполнена гемитироидэктомия, что составило 24,4%, 65 пациентам - тотальная тироидэктомия (75,6%). У 11 пациентов (12,8%) в послеоперационном периоде диагностирован гипопаратироз. У 24 пациентов (27,9%) в анамнезе отмечены травматичные переломы костей скелета, причем у 7 (8,1%) - переломы произошли после тироидэктомии.

Для проведения сравнительного анализа к пациентам основной группы была подобрана группа сравнения, в которую были включены мужчины в периоде возрастного пика МПК. Всего обследовано в группе сравнения 67 лиц мужского пола без определенных жалоб на состояние здоровья со средним возрастом  $20,5 \pm 0,6$  лет (ДИ 20,4 – 20,7 лет). Добровольцы на исследование приглашались из двух ВУЗов инженерного и гуманитарного направления г.Гомеля. Критерием исключения было наличие хронических заболеваний, способных повлиять на формирование скелета и постоянный прием медицинских препаратов, ассоциированных с низкой МПК. После получения добровольного информированного согласия в исследование были включены 64 человека.

Проведено 3 этапа исследований: анамнестический, клинко-инструментальный, лабораторный. Анамнестический этап включал вопросник из 4 блоков вопросов, касающихся оценки модифицируемых и немодифицируемых факторов риска с акцентом на выявлении наиболее значимых признаков, влияющих на МПК. На клинко-инструментальном этапе проводилось измерение антропометрических показателей: длины тела стоя и сидя, массы тела, расчет индекса массы тела (ИМТ), осмотр на наличие видимых деформаций скелета. Измерение МПК и содержания костного минерального компонента (КМК) выполнено методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА). Для проведения ДРА использован рентгеновский осевой денситометр “LUNAR Prodigy” фирмы “GE” (США) с программным обеспечением CORE v8.5. Исследование МПК выполнено в стандартных зонах костей осевого и периферического



скелета. Для оценки изменения МПК в костях преимущественно кортикального или трабекулярного строения денситометрические измерения осуществлялись в поясничном отделе позвоночника, проксимальных отделах бедра и предплечье. Оценка состояния поясничного отдела позвоночника проведена по максимально доступному для исследования количеству поясничных позвонков. В четырех позвонках L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> были оценены параметры костной ткани преимущественно трабекулярного типа строения, при исследовании проксимальных отделов бедренных костей получена информация о регионах как с кортикальным компонентом костной ткани (шейка бедренной кости), так и трабекулярного строения (зона Варда). Для оценки изменения периферического отдела скелета проведена денситометрия костей предплечья недоминантной руки. При выборе зон исследования скелета во внимание были приняты рекомендации Международной ассоциации клинической денситометрии [Hans D. et al., 2006]. Нарушения МПК в основной группе диагностированы на основании расчета стандартного отклонения показателей МПК в группе сравнения с использованием Z-критерия по формуле:

$$Z\text{-критерий} = (\text{МПК}_x - \text{МПК}_{\text{ср}}) : \delta_{\text{ср}}$$

где

МПК<sub>x</sub> – МПК индивидуума основной группы,

МПК<sub>ср</sub> – МПК среднее группы сравнения,

δ<sub>ср</sub> – стандартное отклонение группы сравнения.

Лабораторный этап включал проведение общеклинических биохимических исследований (измерение уровня сывороточного кальция, фосфора, общего белка и активности щелочной фосфатазы), исследование уровней половых гормонов (тестостерон, секс-гормонсвязывающий глобулин, пролактин, эстрадиол), тиротропного гормона, паратгормона, маркеров костного метаболизма (карбокситерминальный телопептид 1 типа, костная щелочная фосфатаза).

Биохимическое исследование сыворотки крови проводилось фотометрическим методом на биохимическом автоматическом анализаторе “ARCHITECT C8000”, компании Abbott, США. Активность общей щелочной фосфатазы определена кинетическим методом с помощью паранитрофенолфосфата (коэффициент вариации до 10%). Гормональное исследование сыворотки крови на содержание тестостерона, пролактина, эстрадиола тиротропного гормона (ИБОХ, Беларусь), кальцитонина, паратгормона и секс-гормонсвязывающего глобулина (Immunotech, Beckman Coulter Com-

pany, Czech Republic) проводилось методом иммунорадиометрического анализа (гамма-счетчик «VIZARD1470», Чехия). Для оценки влияния уровня секс-гормонсвязывающего глобулина проведено количественное определение гормона с коэффициентом вариации не более 8%. Тиротропный гормон (ТТГ) определялся однократно на момент осмотра с забором крови в утренние часы. Ретроспективного анализа индивидуальных уровней ТТГ в динамике не проводилось. Коэффициент вариации при определении ТТГ составил 8%.

Исследование биохимических маркеров костного метаболизма на содержание С-терминального телопептида коллагена 1 типа (Orion Diagnostica Oy, Finland), костной щелочной фосфатазы и паратгормона (Immunotech, Beckman Coulter Company, Czech Republic) в сыворотке крови проводилось методом иммунорадиометрического анализа (гамма-счетчик «VIZARD1470», Чехия). Коэффициент вариации при определении уровня С-терминального телопептида коллагена 1 типа составил не более 8%.

С целью оценки функционального состояния остеобластов и в качестве маркера костеобразования применен метод определения уровня костной щелочной фосфатазы (КЩФ). Тест на «открытие» стандартного раствора КЩФ составляет от 88,5% до 106%.

Для изучения процессов моделирования костеобразования и оценки степени нарушения функции паращитовидных желез у оперированных пациентов проведено исследование уровня паратгормона. Коэффициент вариации не превышал 9,7%.

Для статистического анализа использованы параметрические и непараметрические критерии в зависимости от цели исследования и параметров распределения данных. Методы параметрической статистики применялись только при условии, что выборка соответствует законам нормального распределения (по критерию Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилкоксона). Данные были представлены для нормально распределенных признаков: среднее арифметическое ( $M$ ), 95% доверительный интервал для среднего (95%ДИ) и/или стандартное отклонение ( $\delta$ ); в других случаях медиана ( $Me$ ) и интерквартильный размах ( $Q_{25}-Q_{75}$ ). Статистически значимой считалась 95% вероятность различий ( $p < 0,05$ ). Для проверки гипотезы об отсутствии различий в двух независимых группах использован тест непараметрической статистики Манна-Уитни, а для множественных сравнений тест Крускала-Уоллиса. При параметрическом распределении данных

средние значения более чем в двух группах сравнивались методом ANOVA с апостериорным сравнением средних и поправкой Бонферрони. Для оценки степени взаимного влияния и связи между двумя переменными применен однофакторный корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена  $r_s$  и его уровней значимости  $p$ . Изучение связей между различными факторами с оценкой их влияния на результирующие признаки проведено с помощью метода множественной регрессии. Методом логистической регрессии рассчитаны статистически значимые факторы риска дефицита костной массы с учетом характера различий показателя при изменении действующих на систему независимых признаков.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

### Особенности формирования пика костной массы у молодых мужчин.

В рамках данного исследования нами были получены средние значения МПК здоровых мужчин молодого возраста Гомельской области, которые составили  $1,229 \pm 0,116$  г/см<sup>2</sup> для поясничного отдела позвоночника,  $1,147 \pm 0,140$  г/см<sup>2</sup> для проксимального отдела бедра и  $0,926 \pm 0,078$  г/см<sup>2</sup> для средней трети лучевой кости. Полученные значения МПК мужчин Гомельской области были сопоставлены со средними значениями МПК мужского населения некоторых европейских стран, измеренные на однотипном денситометрическом оборудовании Prodigy Lunar GE [Kaptoge S. et al., 2008]. В процессе проведенного сравнительного анализа средних значений МПК мужчин Гомельской области с учетом стандартных отклонений и величины выборки в группах выявлены статистически значимые различия (таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика МПК (г/см<sup>2</sup>) отделов скелета здоровых мужчин молодого возраста некоторых европейских стран

Популяция исследования	Средний возраст (диапазон)	МПК ШБК		МПК вертела		МПК L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub>	
		M ± δ	p	M ± δ	p	M ± δ	p
Гомельская область (РБ) n=64	20 (20-21)	1,163 ±0,149	-	0,949 ±0,125	-	1,258 ±0,116	-
Финляндия	26 (21-29)	1,047	0,0001	0,902	0,0708	1,208	0,0293

n=50		±0,154		±0,150		±0,125	
Бельгия n=8	24 (22-28)	0,981 ±0,134	0,0016	0,840 ±0,124	0,0229	1,167 ±0,131	0,0428
Франция n=27	25 (19-30)	0,927 ±0,133	0,0001	0,791 ±0,109	0,0001	1,076 ±0,163	0,0001
Польша n=68	25 (20-30)	0,995 ±0,171	0,0001	0,781 ±0,134	0,0001	1,061 ±0,137	0,0001
Германия n=11	27 (21-30)	0,949 ±0,175	0,0001	0,796 ±0,147	0,0001	1,055 ±0,159	0,0001

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости использования региональных нормативов МПК для адекватной диагностики дефицита костной массы у мужчин соответствующего хронологического возраста данной популяции.

Антропометрические показатели, характеризующие длину тела и массу тела, тесно взаимосвязаны с МПК. Однако нами не было получено значимых взаимосвязей ИМТ с минеральной плотностью ни в одной из исследуемых зон осевого скелета. С другой стороны, пропорции длины тела стоя и сидя имеют генетическую детерминацию. Впервые в рамках данного исследования предложен новый ростовой коэффициент  $k$ , рассчитываемый по формуле:  $k = (\text{длина тела сидя, см})^2 : \text{длина тела стоя, см.}$ , который отражает особенности минеральной плотности поясничных позвонков и позволяет прогнозировать степень минерализации поясничного отдела позвоночника с помощью уравнения регрессии:

$$\text{МПК } L_1-L_4, \text{ г/см}^2 = 0,0975 + 0,0228 \times k, p < 0,05.$$

Для выявления наиболее значимых модифицируемых и немодифицируемых факторов, оказывающих влияние на МПК различных отделов скелета, проведен статистический анализ методом множественной регрессии. На основании проведенного корреляционного анализа в алгоритм расчета в качестве независимых прогностических признаков были включены длина тела стоя и сидя, масса тела, ростовой коэффициент  $k$ , ИМТ, наличие переломов в анамнезе, курение, употребление кофе и алкоголя, регулярная физическая нагрузка. Построение модели множественной регрессии проведено пошаговым методом с включением независимых признаков и анализом частных корреляций.

При построении регрессионной модели оценки вида воздействия признаков на МПК поясничного отдела позвоночника методом пошагового

включения в анализ вошли 2 статистически значимых прогностических фактора с коэффициентом детерминации  $R^2 = 0,31$  (таблица 3).

Таблица 3 – Результаты оценки влияния прогностических факторов на МПК поясничного отдела позвоночника у здоровых мужчин молодого возраста

Прогностический признак	Регрессионный коэффициент b	Стандартная ошибка оценки	p
Константа	0,451	0,493	0,364
Ростовой коэффициент k	0,023	0,006	0,001
Физическая нагрузка	0,084	0,028	0,003

Согласно рассчитанным регрессионным коэффициентам, статистически значимыми прогностическими признаками, влияющими на МПК поясничного отдела позвоночника, являются рассчитанный ростовой коэффициент в качестве немодифицируемого фактора и физическая нагрузка как модифицируемый фактор формирования адекватного значения МПК у мужчин молодого возраста.

### **Нарушение МПК у молодых мужчин после тироедэктомии.**

Для диагностики нарушения МПК у молодых мужчин после тироедэктомии использована методика расчета с помощью Z-критерия на основании показателей МПК, полученных в группе сравнения. Проведенные расчеты позволили разделить пациентов на 2 подгруппы: подгруппа 1 - нормальная МПК (Z-критерий  $>-1,0$ ) и подгруппа 2 - сниженная МПК (Z-критерий  $<-1,0$ ). В результате было выявлено снижение МПК по предплечью в 11,8% случаев, по бедру в 20,9% случаев и по поясничному отделу позвоночника в 30,2% от общего количества пациентов.

С целью выявления вероятных факторов, влияющих на МПК, проведен корреляционный анализ между клинико-анамнестическими показателями и показателями МПК. Для построения корреляционной матрицы в расчет были включены такие признаки, как возраст пациента, наличие переломов в анамнезе, возраст на момент тироедэктомии, длительность заболевания от момента оперативного лечения, объем оперативного вмешательства, суточная доза левотироксина натрия (мкг/сут) и рассчитанная доза на единицу массы тела (мкг/кг/сут). В результате были обнаружены статистически значимые ( $p<0,05$ ) прямые зависимости между возрастом на момент тироедэктомии и МПК поясничного отдела позвоночника ( $r_s=0,24$ ),

КМК L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> ( $r_s=0,32$ ), МПК лучевой кости ( $r_s=0,37$ ) и ультрадистального отдела предплечья ( $r_s=0,33$ ). Для оценки параметров функции зависимости МПК от возраста на момент оперативного вмешательства была построена регрессионная модель, на основании которой было показано, что возраст начала заболевания имеет значимое влияние на МПК поясничного отдела. Полученная зависимость имела полиномиальный характер с точкой разрыва, определенной уравнением, в возрасте около 18 лет. При анализе данных выявлено, что в возрасте около 18 лет меняется характер зависимости МПК от возраста на момент проведенного оперативного лечения. При оценке корреляционных взаимосвязей МПК поясничного отдела позвоночника пациентов, перенесших тироектомию в возрасте до 18 лет, выявлена положительная умеренная взаимосвязь с возрастом на момент оперативного вмешательства ( $r_s=0,34$ ;  $p=0,020$ ), в то время как при исследовании корреляции МПК у пациентов перенесших оперативное вмешательство в возрасте старше 18 лет такая взаимосвязь отсутствует ( $r_s=0,07$ ;  $p=0,669$ ). Таким образом, чем меньше возраст на момент оперативного вмешательства, тем меньше показатели МПК поясничного отдела позвоночника. При анализе взаимосвязи длительности заболевания и МПК установлены обратные корреляционные взаимосвязи с МПК поясничного отдела позвоночника ( $r_s = -0,31$ ;  $p<0,05$ ), МПК бедра ( $r_s=-0,28$ ;  $p<0,05$ ) и МПК лучевой кости ( $r_s=-0,23$ ;  $p<0,05$ ). Количество пациентов со сниженной МПК в поясничном отделе позвоночника увеличивается с 14,0% в группе с длительностью от момента тироектомии менее 5 лет до 30,2% в группе с длительностью более 10 лет ( $p=0,001$ ), т.е. с увеличением длительности заболевания от момента оперативного вмешательства, увеличивается количество мужчин молодого возраста, имеющих сниженные показатели МПК. В процессе проведения денситометрических измерений у 11 пациентов с диагностированным послеоперационным гипопаратирозом не было выявлено снижения МПК, что может быть связано с особенностями костного метаболизма в условиях нарушенной функции паращитовидных желез. Кроме этого, все пациенты для поддержания нормокальциемии постоянно принимали препараты кальция, а также витамин D<sub>3</sub> и его аналоги, что также влияет на процессы костного ремоделирования. Абсолютные значения МПК оценены в группах пациентов без нарушения функции паращитовидных желез и с послеоперационным гипопаратирозом. По результатам исследования в группе пациентов с гипопаратирозом МПК статистически значимо ( $p<0,05$ ) была выше на 10,8% по поясничному отделу позвоноч-

ника и на 11,2% по шейке бедренной кости. При этом достоверных различий по костям предплечья в сравниваемых группах получено не было.

Таким образом, у молодых мужчин после тироедэктомии со сниженной функцией паращитовидных желез МПК характеризуется более высокими показателями в сравнении пациентами с нормальным уровнем ТТГ, что обусловлено особенностями метаболизма костной ткани в условиях дефицита паратгормона, а также на фоне постоянного приема препаратов кальция и витамина Д<sub>3</sub>, необходимых для поддержания нормальных значений уровня сывороточного кальция.

При проведении тотальной тироедэктомии удаляется вся ткань щитовидной железы, которая является основным источником кальций-регулирующего гормона кальцитонина. В исследование был включен 21 пациент, которому проведена гемитироедэктомия и 65 пациентов после тотального удаления щитовидной железы. Получены значимые различия в группах по уровню кальцитонина, однако средние значения МПК в группах с различным объемом оперативного вмешательства не отличались. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии связи нарушения МПК с объемом оперативного лечения.

При исследовании гормонального статуса пациентов (ТТГ, эстрадиол, тестостерон, секс-гормонсвязывающий глобулин) статистически значимых различий значений лабораторных показателей в группах пациентов с нормальной МПК и сниженной МПК получено не было. Маркеры костеобразования и резорбции имели прямую взаимосвязь, но не отличались по уровню в группах с различной МПК. Характер взаимосвязей маркеров костеобразования и резорбции отражают общие процессы ремоделирования, присущие молодому организму, что ограничивает их применение в качестве диагностического критерия для оценки дефицита костной массы у молодых мужчин после тироедэктомии на фоне супрессивной терапии левотироксином натрия. Для изучения взаимосвязи уровня ТТГ и особенностей костного метаболизма проведено сравнение средних значений МПК в зависимости от степени супрессии ТТГ. В результате проведенного анализа не было выявлено статистически значимых отличий показателей МПК в отделах скелета трабекулярного и компактного строения у молодых мужчин после тироедэктомии в группах различной глубиной супрессии ТТГ.

Учитывая наличие значительного количества выявленных разнонаправленных связей исследуемых признаков и МПК, проведена статистическая обработка данных с использованием метода логистической регрессии.

Методом пошагового включения значимых корреляционных коэффициентов проведены расчеты и выявлены признаки, влияющие на МПК с различной степенью статистической значимости (таблица 4).

Таблица 4 - Результаты расчета отношения шансов (ОШ) снижения МПК поясничного отдела позвоночника у мужчин после тиройдэктомии

Влияющий признак		Отношение шансов (ОШ)	95% ДИ		p
			нижний предел	верхний предел	
Возраст на момент оперативного лечения	До 14 лет	5,46	1,87	15,97	<b>0,002</b>
	От 14 до 18 лет	0,59	0,20	1,69	0,321
	Старше 18 лет	0,40	0,15	1,07	0,067
Переломы в анамнезе	Да	2,05	0,76	5,53	0,159
	Нет	0,49	0,18	1,31	0,155
Наличие гипопаратироза	Да	0,20	0,02	1,65	0,135
	Нет	5,00	0,61	41,30	0,072
Длительность терапии левотироксином	До 5 лет	0,08	0,01	0,67	<b>0,001</b>
	От 5 до 10 лет	0,71	0,28	1,80	0,469
	Более 10 лет	5,72	2,05	15,98	<b>0,001</b>
Индекс массы тела	ИМТ < 23 кг/м <sup>2</sup>	3,00	1,14	7,88	<b>0,026</b>
	ИМТ 23-25 кг/м <sup>2</sup>	0,80	0,29	2,12	0,660
	ИМТ > 25 кг/м <sup>2</sup>	0,39	0,14	1,12	0,079

Таким образом, статистически значимыми ( $p < 0,05$ ) факторами риска снижения МПК поясничного отдела позвоночника у молодых мужчин, перенесших тиройдэктомию по поводу дифференцированного рака щитовидной железы, являются возраст на момент оперативного лечения до 14 лет, длительность заболевания от момента тиройдэктомии более 10 лет и ИМТ менее 23 кг/м<sup>2</sup>. При этом при длительности заболевания от момента тиройдэктомии менее 5 лет высока вероятность сохранения нормального значения МПК поясничного отдела позвоночника. На основании полученных данных и рассчитанных рисков развития дефицита костной массы у молодых мужчин после тиройдэктомии нами предложен алгоритм диагностики дефицита костной массы (рисунок 1).





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

Предлагаемый алгоритм включает в себя несколько этапов, к которым относятся: определение показаний к проведению осевой денситометрии, назначение лечебно-профилактических мероприятий и периодичность дальнейшего наблюдения мужчин после тиройдэктомии. Согласно рассчитанным рискам снижения МПК проведение осевой рентгеновской денситометрии показано пациентам, перенесшим тиройдэктомию в возрасте до 18 лет, а также при длительности заболевания от момента оперативного лечения более 5 лет. При диагностике низкой МПК в зависимости от результатов расчета Z-критерия назначается антирезорбтивная терапия и/или препараты кальция и витамина Д<sub>3</sub>. При наличии дополнительных модифицируемых или немодифицируемых факторов риска, даже при нормальных показателях МПК, необходимо профилактический прием препаратов кальция с витамином Д<sub>3</sub>. Периодичность проведения контрольной денситомет-

рии определяется степенью нарушения МПК, выявленной при первичном денситометрическом исследовании.

Таким образом, предложенный алгоритм диагностики нарушения МПК у молодых мужчин после тироектomie позволяет своевременно выявлять снижение минеральной плотности костной ткани и проводить своевременные профилактические и лечебные мероприятия для предотвращения потери костной массы и низкотравматичных переломов в будущем.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Показатели минеральной плотности костной ткани у здоровых молодых мужчин Гомельской области в возрасте достижения пика костной массы составляет  $1,229 \pm 0,116$  г/см<sup>2</sup> для поясничного отдела позвоночника,  $1,147 \pm 0,140$  г/см<sup>2</sup> для проксимального отдела бедра и  $0,926 \pm 0,078$  г/см<sup>2</sup> для средней трети лучевой кости. Средние значения минеральной плотности костной ткани молодых мужчин Гомельской области отличны от значений МПК мужского населения европейских стран [1, 5, 8].

2. Впервые разработан и предложен для внедрения в практическое здравоохранение новый ростовой коэффициент  $k$ , рассчитываемый по формуле:  $k = (\text{длина тела сидя, см})^2 : (\text{длину тела стоя, см})$ , который отражает особенности минеральной плотности поясничных позвонков. Разработанный ростовой коэффициент  $k$  может применяться при прогнозировании степени минерализации поясничного отдела позвоночника при профилактических и скрининговых осмотрах для выявления дефицита костной массы у молодых мужчин [1, 9, 10, 11].

3. Статистически значимыми ( $p < 0,05$ ) факторами риска снижения минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника у мужчин молодого возраста после тироектomie являются возраст на момент оперативного лечения менее 14 лет (ОШ=5,46;  $p=0,002$ ), длительность заболевания после тироектomie более 10 лет (ОШ=5,72;  $p=0,001$ ) и индекс массы тела на момент обследования менее 23 кг/м<sup>2</sup> (ОШ=3,00;  $p=0,026$ ) [2, 4, 6, 7].

4. Показатели минеральной плотности костной ткани у мужчин с послеоперационным гипопаратирозом на фоне постоянного приема препаратов кальция и витамина Д<sub>3</sub> статистически значимо ( $p < 0,05$ ) выше на 10,8%

в поясничном отделе позвоночника и на 11,2% в шейке бедренной кости в сравнении с группой пациентов с сохраненной функцией паращитовидных желез [3].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Полученный в исследовании ростовой коэффициент  $k$ , равный отношению длины тела сидя в квадрате к длине тела стоя в сантиметрах (пат. 11730 Респ. Беларусь от 12.04.07), позволяет использовать его в качестве дополнительного антропометрического показателя для прогнозирования степени минерализации позвонков при скрининговых и профилактических осмотрах мужчин молодого возраста.

2. Разработан и внедрен алгоритм диагностики дефицита костной массы у молодых мужчин после тироедэктомии в условиях супрессивной терапии левотироксином натрия. Проведение двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии осевого скелета молодым мужчинам после тироедэктомии с целью диагностики дефицита костной массы целесообразно в сроке от момента оперативного вмешательства более 5 лет, а также пациентам, перенесшим тироедэктомию в возрасте до 18 лет и имеющим ИМТ на момент исследования менее  $23 \text{ кг/м}^2$ , независимо от дозы левотироксина натрия и степени супрессии ТТГ.

3. В комплексной диагностике нарушения МПК у молодых мужчин после тироедэктомии следует учитывать наличие послеоперационного гипопаратироза и постоянного приема препаратов кальция и витамина  $\text{D}_3$ , что ассоциировано с более высокими значениями МПК, чем у пациентов с сохраненной функцией паращитовидных желез.

## **СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Статьи в научных журналах**

1. Романов, Г.Н. Минеральная плотность костной ткани у мужчин: особенности формирования и прогнозирование факторов риска / Г.Н. Романов, Э.В. Руденко // *Здравоохранение*. – 2007. – № 6. – С. 64–68.

2. Романов, Г.Н. Состояние минеральной плотности костной ткани у мужчин, оперированных по поводу папиллярного рака щитовидной железы / Г.Н. Романов // *Вестн. Витебск. гос. мед. ун-та*. – 2007. – Т. 6, №4. – С. 104–108.

3. Романов, Г.Н. Минерализация скелета у больных, перенесших оперативное лечение заболеваний щитовидной железы на фоне терапии левотироксином / Г.Н. Романов, Э.В. Руденко, И.Г. Савастеева // *Рецепт*. – 2007. – № 3. – С. 129–134.

4. Романов, Г.Н. Влияние супрессивной терапии левотироксином на минеральную плотность костной ткани у мужчин с дифференцированным раком щитовидной железы / Г.Н. Романов // *Журн. Грод. гос. мед. ун-та*. – 2007. – № 4. – С. 50–53.

### **Статьи в сборниках и материалах конференций**

5. Минеральная плотность костной ткани и особенности геометрии кости у подростков / Г.Н. Романов, Э.В. Руденко, К.М. Шерепо, Д.В. Введенский // *Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 16-й итог. науч. сессии Гомел. гос. мед. ун-та / МЗ РБ, Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол. А.Н. Лызилов [и др.]*. – Гомель, 2007. – Т. 3, вып. 7. – С. 134–137.

6. Романов, Г.Н. Минеральная плотность кости при супрессивной терапии послеоперационного гипотиреоза у мужчин / Г.Н. Романов, Э.В. Руденко // *Остеопороз: современные возможности диагностики и перспективы терапии : материалы Респ. науч.-практ. конф. , Гомель 20 марта 2008 г.* – Гомель, 2008. – С. 117–122.

### **Тезисы докладов**

7. Романов, Г.Н. Оценка минеральной плотности костной ткани у мужчин трудоспособного возраста, перенесших оперативное лечение по

поводу дифференцированного рака щитовидной железы / Г.Н. Романов, Э.В. Руденко // Эндокринная патология в возрастном аспекте : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Харьков, 2007. – С. 77–79.

8.Референсные значения минеральной плотности костной ткани у молодых мужчин Республики Беларусь / Э.В. Руденко, Г.Н. Романов, Е.В. Руденко, Н.А. Васильева, О.В. Баранова // Тез. докл. III Рос. конгр. по остеопорозу с междунар. участием, Екатеринбург, 6-8 окт. 2008 г. – Екатеринбург, 2008. – С. 38.

9.Романов, Г.Н. Влияние анамнестических факторов и показателей образа жизни на формирование пика костной массы у молодых мужчин / Г.Н. Романов // Тез. докл. III Рос. конгр. по остеопорозу с междунар. участием, Екатеринбург, 6-8 окт. 2008 г. – Екатеринбург, 2008. – С. 33.

### **Патенты**

10.Способ определения минерализации позвонков : пат. 11730 Респ. Беларусь, МПК7 А 61 В 5/107 / Г.Н. Романов ; заявитель ГУ «РНПЦ РМиЭЧ». – № а 20070392 ; заявл. 12.04.07 ; опубл. 30.04.09 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2009. – № 2.

### **Инструкции по применению**

11.Способ комплексной диагностики низкой костной массы и остеопороза у детей и молодых взрослых : инструкция по применению № 154-1208 : утв. 13.02. 2009 / В.Ф. Жерносек, Э.В. Руденко, И.В. Тарасюк, Н.А. Гресь, Е.В. Руденко, А.С. Почкайло, Г.Н. Романов, О.В. Баранова. – Минск : БелМАПО, 2009. – 28 с.

## РЭЗЮМЕ

Раманаў Георгій Нікіціч

Асаблівасці фарміравання піка костнай масы у маладых мужчын пасля  
ціраэдэктаміі.

Ключавыя словы: ціраэдэктамія, мінеральная шчыльнасць костнай  
тканіны, двуэнэргетычная рэнтгенаўская абсорбцыяметрыя, леваціраксін  
натрыя.

Мэта даследавання: на падставе вывучэння фактараў рызыкі,  
уплываючых на стан мінеральнай шчыльнасці косткі, распрацаваць  
алгарытм дыягностыкі дэфіцыта костнай масы у маладых мужчын пасля  
ціраэдэктаміі ва ўмовах супрэсіўнай тэрапіі леваціраксінам натрыя.

Метады даследавання: анамнестычныя, клінічныя, лабараторныя  
біяхімічныя, гарманальныя, інструментальныя. Вымярэнне мінеральнай  
шчыльнасці костнай тканіны было праведзена метадам двуэнэргетычнай  
рэнтгенаўскай абсорбцыяметрыі.

Вынікі даследавання і іхняя навізна: З мэтай верыфікацыі дэфіцыта  
костнай масы у мужчынаў пасля ціраэдэктаміі былі вызначаны  
кантрольныя значэнні мінеральнай шчыльнасці костнай тканіны (МЦК) у  
мужчынаў маладога ўзросту, якія адрозніваюцца ад сярэдніх значэнняў  
МЦК мужчынскай папуляцыі еўрапейскіх дзяржаў. Быў распрацаваны  
новы антрапаметрычны каэфіцыент  $k$ , які дазваляе прагназаваць МЦК  
паяснічных пазванкоў. Высветлены статыстычна значныя ( $p < 0,05$ ) фактары  
рызыкі зніжэння МЦК у маладых мужчын пасля ціраэдэктаміі, да якіх мы  
можам аднесці наступныя: узрост на момант апэратыўнага лекавання  
менш за 14 гадоў, працягласць хваробы пасля ціраэдэктаміі больш 10  
гадоў і індэкс масы цела меней  $23 \text{ кг/м}^2$ . Было паказана, што падчас  
працягласці хваробы ад моманту апэратыўнага лекавання меней 5 гадоў,  
дэфіцыт костнай масы у маладых мужчын малаверагодны.

Рэкамендацыі па выкарыстанню: даныя, атрыманыя пры  
правядзенні даследавання, дазволілі распрацаваць алгарытм дыягностыкі  
дэфіцыта костнай масы у маладых мужчын пасля ціраэдэктаміі. Атрыманы  
новы антрапаметрычны каэфіцыент, рэкамендаваны у якасці дадатковага  
крытэрыя ацэнкі узроўня мінералізацыі пазванкоў пры прафілактычных  
абследаваннях мужчынаў маладога ўзросту.

Вобласць ужывання: эндакрыналогія, тэрапія

## РЕЗЮМЕ

Романов Георгий Никитич

Особенности формирования пика костной массы у молодых мужчин после тироедэктомии.

Ключевые слова: тироедэктомия, минеральная плотность костной ткани, двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, левотироксин натрия.

Цель исследования: на основании изучения факторов риска, влияющих на состояния минеральной плотности кости, разработать алгоритм диагностики дефицита костной массы у молодых мужчин после тироедэктомии в условиях супрессивной терапии левотироксином натрия.

Методы исследования: анамнестические, клинические, лабораторные биохимические, гормональные, инструментальные. Измерение минеральной плотности костной ткани проведено методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Результаты исследования и их новизна: с целью верификации дефицита костной массы у мужчин после тироедэктомии определены контрольные значения минеральной плотности костной ткани (МПК) мужчин молодого возраста, которые отличаются от средних значений МПК мужской популяции европейских стран. Разработан новый ростовой коэффициент  $k$ , который позволяет прогнозировать МПК поясничного отдела позвоночника. Выявлены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) факторы риска снижения МПК у молодых мужчин после тироедэктомии к которым относятся: возраст на момент оперативного лечения менее 14 лет, длительность заболевания после тироедэктомии более 10 лет и индекс массы тела менее  $23 \text{ кг/м}^2$ . Показано, что при длительности заболевания от момента оперативного вмешательства менее 5 лет дефицит костной массы у молодых мужчин после тироедэктомии маловероятен.

Рекомендации по использованию: полученные в исследовании данные позволили разработать алгоритм диагностики дефицита костной массы у молодых мужчин после тироедэктомии. Полученный новый антропометрический коэффициент рекомендован в качестве дополнительного критерия оценки степени минерализации позвонков при скрининговых и профилактических осмотрах мужчин молодого возраста.

Область применения: эндокринология, терапия

## RESUME

Romanov Georgy Nikitich

Peculiarities of bone mass peak formation at young males after thyroidectomy

Key words: thyroidectomy, bone mineral density, dual energy X-ray absorptiometry (DEXA), levothyroxine sodium.

The aim of the research: to elaborate the algorithm of bone mass deficiency diagnostics at young males after thyroidectomy under suppressive L-thyroxin therapy based on studying of risk factors.

The methods of the research: anamnestic, clinic, laboratory biochemical, hormone, instrumental. BMD measurement was provided by DEXA.

The results of the research and their novelty: To verify bone mass deficiency at males after thyroidectomy there were determined BMD control values at young males which differ from BMD average values of male population of the European countries. There was elaborated a new anthropometric coefficient  $k$  which helps to predict lumbar spine BMD. There were revealed statistically significant ( $p < 0,05$ ) risk factors of BMD decrease at young males after thyroidectomy which include: age at the moment of the operative treatment less than 14 years, disease duration after thyroidectomy of more than 10 years and BMI less than  $23 \text{ kg/m}^2$ . It was shown that under the disease duration from the moment of the operative treatment less than 5 years BMD deficiency at young males after thyroidectomy is hardly probable.

Recommendations for use: The obtained data during research allowed elaborating the algorithm of bone mass deficiency diagnostics at young males after thyroidectomy. The obtained new anthropometric coefficient is recommended as the additional criterion at estimating of vertebrae mineralization level at screening and preventive examinations of young males.

Field of application: endocrinology, therapy