

КОРРЕКЦИЯ КОСТНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ НА ФОНЕ ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

А. Эседова, доктор медицинских наук, профессор,
М. Идрисова

Дагестанский государственный медицинский университет,
Махачкала

E-mail: muminat.idrisova.88@mail.ru

Оценивается эффективность препарата Остеомед Форте в лечении постменопаузального остеопороза у женщин с тиреоидной патологией.

Ключевые слова: травматология, постменопаузальный остеопороз, тиреоидная патология, Остеомед Форте.

Главная для современного человека проблема – способность вести «независимую жизнь» (с возможностью самообслуживания) особенно актуальна для пожилых, у которых «независимая жизнь» тесно связана с психической сохранностью и способностью к движению.

Население планеты стареет, продолжительность жизни увеличивается, и для современной женщины почти в течение $\frac{1}{3}$ части жизни существует угроза развития постменопаузального остеопороза (ПМОП). В России его распространенность составляет 30,5–33,1%, причем женщины с возрастом могут терять до 50% губчатой и 35% компактной кости. ПМОП представляет собой одну из основных проблем здравоохранения в развитых странах – приблизительно у каждой 3-й женщины после 65 лет наблюдается как минимум один остеопоротический перелом костей [1].

Отдельную группу риска развития остеопороза (ОП) в постменопаузе образуют больные, страдающие заболеваниями тиреоидной системы. Как известно, гипотиреоз является наиболее типичным проявлением йоддефицитных заболеваний в эндемичных зонах, занимающих в России >50% территории (Урал, некоторые регионы Сибири, центрально-европейская часть, Север, среднее и верхнее Поволжье, Северный Кавказ и др.) [2].

При дефиците тиреоидных гормонов, которые необходимы для формирования и функционирования организма человека, развиваются тяжелые изменения всех органов и систем, в том числе костной. У пациентов с гипотиреозом замедлено костное ремоделирование – в 2–3 раза снижена скорость обеих составляющих ремоделирующего цикла – костной резорбции и костного формирования [3].

Поскольку при ПМОП в основе наблюдаемых в костях изменений лежит ослабление костно-протективного эффекта половых стероидов на фоне их недостаточности, менопаузальную гормональную терапию (МГТ) препаратами женских половых стероидов вполне обосновано можно рассматривать как «первую линию» лечебных воздействий, направленных на обеспечение сохранности костной ткани в условиях возникшей гипоэстрогемии. Однако с учетом ряда серьезных побочных эффектов МГТ (таких как венозная тромбоземболия,

рак молочной железы, артериальный тромбоз, а также широкий спектр противопоказаний) возникает необходимость в поиске альтернативного препарата для купирования костно-метаболических нарушений на фоне тиреоидной патологии у женщин в постменопаузе.

Учитывая принципиальную разницу между такими препаратами, как комбинированный эстроген-гестагенный (дроспиренон + эстрадиол) препарат и Остеомед Форте, представлялось интересным сравнить эффективность их влияния на костную ткань. С этой целью нами проведено исследование с участием 265 женщин в состоянии физиологической постменопаузы. Средний их возраст составил $57,0 \pm 0,73$ года, длительность постменопаузы не превышала 14 лет (средняя длительность – $8,40 \pm 1,53$ года). Женщины были разделены на 2 группы: в 1-ю группу (основную) вошли 165 женщин с медикаментозно компенсированным

гипотиреозом на фоне аутоиммунного тиреоидита (АИТ) и эндемического зоба (ЭЗ), во 2-ю (контрольную) – 100 женщин без тиреоидной патологии. В 1-й группе с учетом проводимого лечения было выделено 2 подгруппы: А ($n=82$) – терапия комбинированным эстроген-гестагенным препаратом (дроспиренон + эстрадиол); Б ($n=83$) – препаратом Остеомед Форте.

Минеральную плотность кости (МПК) определяли методом двуэнергетической рентгеновской абсорциометрии (ДЭРА) с помощью аппарата Lunar Prodigy в поясничном отделе позвоночника (L_1-L_4), шейке бедренной кости (Neck), большом вертеле (Troch), треугольнике Варда (Ward) и предплечье (Arm) и во всем скелете (Total body). Диагностика остеопороза осуществлялась согласно критериям ВОЗ (1994) по T-критерию, т.е. в стандартных отклонениях (SD) от нормативных показателей пиковой костной массы у здоровых женщин. Величина $SD \leq 1$ расценивалась как норма, от 1 до 2,5 SD – как остеопения, $< 2,5 SD$ – как остеопороз.

Состояние кальций-фосфорного обмена определяли с помощью ионселективного электрода на анализаторе электролитов Микролит 3+2 фирмы Kone (Финляндия). Уровень экскреции кальция (метод Arsenazo III), фосфора (метод Molyb date), креатинина (метод Jaffe) определяли с помощью коммерческих наборов фирмы Kone (Финляндия) на биохимическом анализаторе Konelab-30.

Костный обмен характеризовали по уровню биохимических маркеров костного ремоделирования. О состоянии костного формирования судили по содержанию в сыворотке крови остеокальцина (ОК), которое определяли иммунорадиометрическим методом с помощью набора CisBio International (Франция), и по содержанию костной щелочной фосфатазы (КЩФ), которое определяли иммуноферментным методом с использованием моноканальных антител с помощью коммерческих наборов Alkphase-B (США). Состояние костной резорбции оценивали по уровню С-концевых телопептидов (СТх), образующихся при деградации коллагена 1-го типа во 2-й утренней порции мочи и сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием тест-систем Cross Laps ELISA фирмы «Osteometer Bio Tech». Активность костной резорбции также определяли колориметрическим методом по экскреции оксипролина (ОПР) с мочой натощак по отношению к экскреции креатинина (Кр) (ОПР/Кр, мкг/мкмоль/Кр).

Результаты исследования обрабатывали с помощью пакета статистических программ Microsoft Excel 98, при этом соблюдали общие рекомендации для медицинских и биологических исследований [4]. Определяли среднюю арифметическую величину (M) и ее ошибку (m). С целью выявления значимости (достоверности) различий сопоставляемых средних величин применяли t-критерий Стьюдента и F-критерий Фишера с учетом неоднородности дисперсий в исследуемых группах. Разница средних величин считалась достоверной при $p < 0,05$. Для определения характера связи между изучаемыми параметрами применяли корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции r и последующим установлением его значимости по критерию t Стьюдента [5], а также использовали коэффициенты линейной корреляции Пирсона, коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки вклада ряда клинико-инструментальных и лабораторных показателей в снижение костной массы использовали регрессионное моделирование с расчетом многомерных пошаговых регрессий.

Таблица 1
Общая схема исследования

Показатель	Исходно	В ходе лечения		
		через 3 мес	через 6 мес	через 12 мес
Общеклиническое обследование	+	+	+	+
ТТГ	+	+	+	+
T3	+	+	+	+
T4 CB	+	+	+	+
Пролактин	+	–	+	+
ФСГ	+	–	+	+
ЛГ	+	–	+	+
Эстрадиол	+	–	+	+
Прогестерон	+	–	+	+
Кальцитонин	+	–	+	+
Паратиреоидный гормон	+	–	+	+
УЗИ:				
щитовидной железы	+	–	+	+
гениталий	+	–	–	+
Маммография	+	–	–	+
ДЭРА	+	–	–	+
Маркеры резорбции кости (в моче – ОПР, СТ _х ; в крови – СТ _х)	+	+	+	+
Маркеры образования кости в сыворотке крови – КЩФ, ОК, ЩФ	+	+	+	+
Ca, P				
в крови	+	+	+	+
в моче	+	+	+	+
Кр в моче	+	+	+	+
Гемостазиограмма	+	–	+	+
Йод в моче	+	–	+	+

Примечание. Плюс – показатель определен, минус – не определяется; ТТГ – тиреотропный гормон, T₃ – трийодтироксин; T_{4CB} – свободный тироксин; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон.

Все участники исследования подписали информированное согласие. Протокол исследования №6 одобрен этическим комитетом Дагестанского государственного медицинского университета от 23.09.2015. Схема исследования представлена в табл. 1.

В результате проведенного нами исследования доказано, что ОП при гипотиреозе встречается у 22% женщин, остеопенические нарушения – у 60,3% обследованных, тогда как в контрольной группе – соответственно у 16,8 и 55,4%. Отсюда следует, что остеопенические нарушения преобладают в постменопаузе у пациенток с компенсиро-

ванным гипотериозом, что ранее отмечали некоторые зарубежные авторы [6].

Изучив динамику МПК в области L₁–L₄ на фоне проводимой терапии, мы установили статистически значимый прирост в L₁–L₄ показателя как в подгруппе А, так и в подгруппе Б – т.е. как на фоне применения комбинированного препарата (дроспиренон + эстрадиол), так и на фоне Остеомеда Форте (соответственно 6,8 и 4,3%), что указывает на выраженное защитное действие обоих препаратов по отношению к губчатой ткани, из которой в основном состоят позвонки. Что касается проксимального отдела бедра и всего

скелета, то отмечен прирост МПК во всех изученных точках в 2 подгруппах (в подгруппе А – в среднем на 3,1–4,0%, в подгруппе Б – на 3,7–5,5%). Полученные данные указывают на хороший протективный эффект обоих препаратов на проксимальные отделы бедра и весь скелет в целом (табл. 2).

Отмечен тот факт, что если протективный эффект комбинированного препарата более выражен в отношении трабекулярных костных структур (L₁–L₄), то таковой Остеомеда Форте – в отношении кортикальных (проксимальный отдел бедра, дистальный отдел предплечья; рис. 1). Это приобретает особую актуальность, если учесть увеличение частоты переломов шейки бедра у пациенток в постменопаузе и сенильном периоде с огромными затратами на восстановление и высокий процент летальности. Как известно, после перелома бедра наибольший риск смерти возникает в первые 3–6 мес (от 12 до 24%). Летальность в течение первого года после перелома в разных регионах страны колеблется от 30,8 до 35,1%, причем из выживших больных через 1 год нуждаются в посторонней помощи и уходе 78%, а спустя 2 года – 65% [7–11].

Приводим наблюдение.

В клинику обратилась пациентка М., 58 лет, в постменопаузе, с жалобами, типичными для гипотиреоза. После УЗИ и гормонального исследования функционального состояния ЩЖ был выставлен клинический диагноз: диффузно-узловой зоб III степени. Гипотиреоз. При комплексном обследовании (ФСГ, ЛГ, ПРЛ, Е2, П, ДЭРА, костный метабо-

Таблица 2

Динамика показателей МПК в различных сегментах скелета на фоне приема комбинированного препарата (дроспиренон + эстрадиол) и Остеомед Форте (M±m)

Сегмент скелета	Подгруппа А		Подгруппа Б	
	исходно	через 12 мес	исходно	через 12 мес
L ₁ –L ₄ абс., г/см ² Z, % T, SD	0,882±0,120 75,1±14,3 -2,52±1,50	0,941±0,180 85,1±15,7 -1,37±0,96*	0,887±0,110 75,6±14,1 -2,52±1,30	0,917±0,160* 79,43±14,60* -1,94±0,93*
Шейка бедренной кости абс., г/см ² Z, % T, SD	0,706±0,100 83,7±10,7 -1,71±0,93	0,731±0,110 86,36±11,20 -1,54±0,91	0,714±0,130 84,1±10,6 -1,65±0,99	0,738±0,110 87,96±12,10* -1,34±1,20
Большой вертел абс., г/см ² Z, % T, SD	0,612±0,140 80,6±12,1 -2,20±0,92	0,629±0,110 84,5±12,9 -2,01±0,99	0,618±0,120 80,8±14,7 -2,14±1,20	0,645±0,150 85,6±13,8* -1,79±0,98
Треугольник Варда абс., г/см ² Z, % T, SD	0,555±0,130 76,4±14,8 -2,76±1,30	0,579±0,110 80,3±12,3 -2,15±1,10	0,563±0,140 76,6±15,9 -2,70±1,20	0,583±0,130 78,5±14,6* -2,28±1,50
Весь скелет абс., г/см ² Z, % T, SD	0,876±0,180 86,1±11,9 -1,41±0,99	0,908±0,160 90,4±14,7 -0,96±0,92	0,882±0,140 86,3±11,4 -1,35±0,98	0,915±0,120 89,6±14,3* -0,93±0,91
Дистальный отдел предплечья абс., г/см ² Z, % T, SD	0,807±0,110 85,0±9,7 -1,63±0,97	0,837±0,130 87,81±9,5 -1,26±1,03	0,813±0,140 85,2±10,1 -1,57±1,20	0,849±0,120 89,01±11,20* -1,07±0,99

Примечание. Z-критерий – разница МПК у пациента и в норме в той же возрастной группе; T – между МПК у пациента и в норме в возрасте пика костной массы; * – (p<0,05) по сравнению с контролем (здесь и в последующих таблицах).

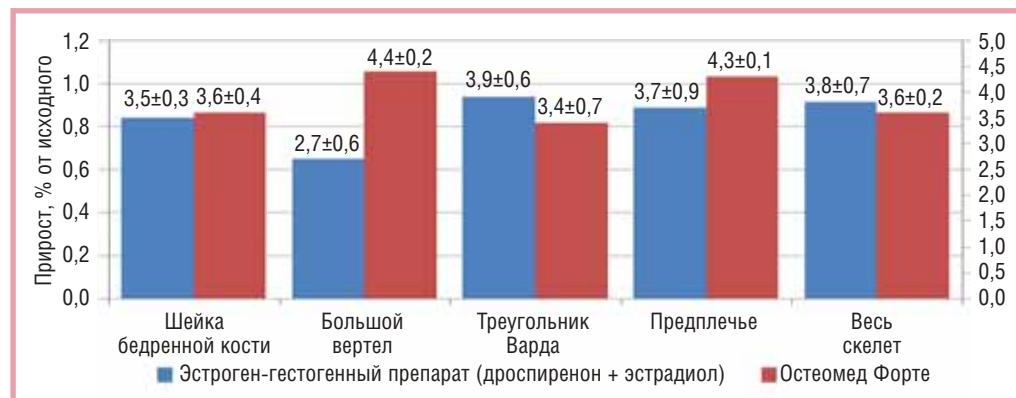


Рис. 1. Динамика МПК (M±m) в разных сегментах скелета на фоне 2 видов терапии

лизм, кальций-фосфорный обмен), направленном на выявление климактерических расстройств, установлено наличие у больной постменопаузы, климактерического синдрома средней степени тяжести, урогенитальных расстройств II степени и начальных признаков остеопении в L_1-L_4 . Женщине была назначена терапия, включающая Остеомед Форте.

При контрольном определении маркеров костного ремоделирования и МПК через 1 год нами не установлено костно-метаболических изменений (повышения уровня $СТ_x$, КЩФ и ОК), свидетельствующих о прогрессировании ОП, а имеющиеся остеопенические нарушения не только не прогрессировали, но и подверглись регрессии, достигнув значений, характерных для здоровых женщин этого же возраста (рис. 2).

На фоне терапии тем и другим препаратом (подгруппы А и Б) произошла нормализация показателей кальций-фосфорного обмена, в том числе и снижение в крови уров-

ня таких маркеров резорбции кости, как Ca/Kp , P/Kp и OPP/Kp .

Прогрессирующее возрастание уровня кальцитонина в процессе терапии также является одним из факторов, способствующих снижению интенсивности костных потерь и нормализации костного метаболизма у пациенток с патологией ЩЖ в постменопаузе (табл. 3).

В результате проведенного исследования установлено, что на фоне терапии тем и другим препаратом произошло снижение уровней маркеров костного ремоделирования (табл. 4). Так, в подгруппе А (прием комбинированного препарата) $СТ_x$ в сыворотке крови составила $0,296 \pm 0,030$ нг/мл, в моче – $173,2 \pm 145,0$ мкг/моль/Кр, в то время как в подгруппе Б (прием Остеомеда Форте) – соответственно $0,335 \pm 0,070$ нг/мл и $195,2 \pm 128,0$ мкг/моль/Кр, что говорит о высоком антирезорбтивном эффекте обоих препаратов.

Таким образом, как при патологии тиреодной системы, так и без таковой, терапия препаратами дроспиренон + эстра-

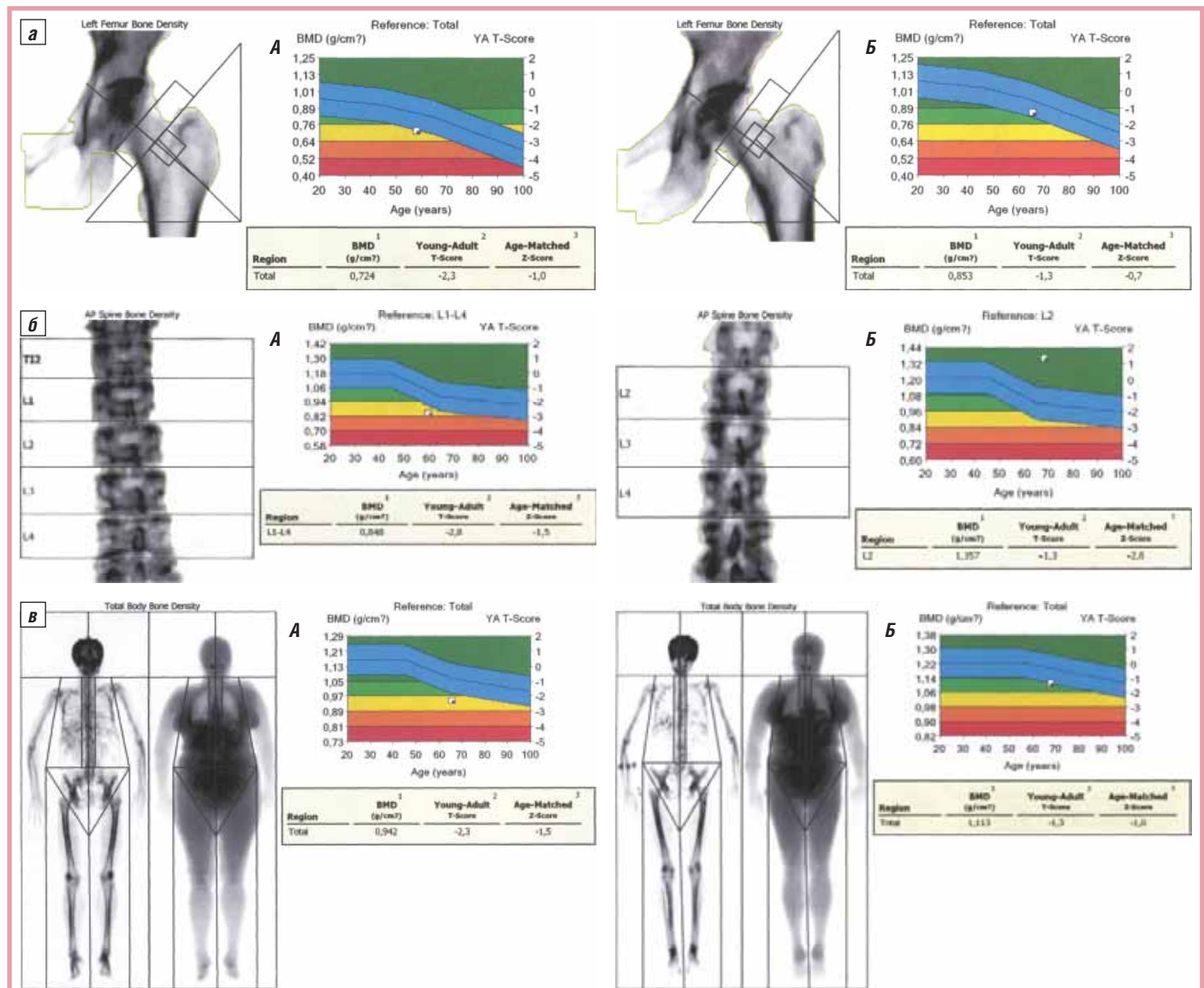


Рис. 2. Денситометрические показатели МПК – исходные (А) и после терапии препаратом Остеомед Форте (Б) в большом вертеле (а), в L_1-L_4 (б) и во всем скелете (в)

Таблица 3

Динамика показателей кальций-фосфорного обмена и некоторых биохимических маркеров костного метаболизма в 2 подгруппах (M±m)

Маркер	Исходно	Подгруппа А	Подгруппа Б
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,07±0,01	1,18±0,05	1,31±0,05
P, ммоль/л	0,98±0,02	1,17±0,04	1,18±0,03
Ca/Кр, мкмоль/мкмоль/Кр	0,90±0,06	0,63±0,02*	0,54±0,03*
P/Кр, мкмоль/мкмоль/Кр	2,96±0,13	2,94±0,10	2,78±0,12
ОПР/Кр, мкмоль/мкмоль/Кр	3,97±0,09	1,60±0,07*	1,71±0,09*
ПТГ, пг/мл	53,24±2,03	48,10±2,05	48,6±2,3
КТ, пг/мл	3,10±1,02	4,70±1,04*	4,9±1,2*

Таблица 4

Динамика маркеров костного ремоделирования на фоне 2 видов терапии (M±m)

Маркер	Исходно	Через 12 мес	
		подгруппа А	подгруппа Б
СТ _x в сыворотке крови, нг/мл	0,624±0,060	0,296±0,030*	0,335±0,070*
в моче, мкг/моль/Кр	425,5±142,0	173,2±145,0*	195,2±128,0*
КЩФ, Ед/л	38,5±2,5	24,2±4,1*	32,5±1,9*
ОК, нг/мл	11,42±1,05	6,42±0,71*	9,00±1,05*

диол и Остеомед Форте оказывает выраженное блокирующее действие на костную резорбцию у женщин с постменопаузальной остеопенией и ОП.

При этом что касается маркеров образования кости (КЩФ и ОК), то на фоне терапии препаратом Остеомед Форте стимуляция этих показателей была более выраженной (КЩФ – 32,5±1,9 Ед/л; ОК – 9,00±1,05 нг/мл), чем при приеме препарата дроспиренон + эстрадиол (КЩФ – 24,2±4,1 Ед/л; ОК – 6,42±0,71 нг/мл), что, возможно, и обусловлено более выраженным протективным эффектом (5,5%) Остеомеда Форте на минеральную плотность кортикальной кости. Таким образом,

Остеомед Форте может служить препаратом выбора для лечения остеопенических проявлений у больных с ранним поражением не только трабекулярной, но и кортикальной кости.

Немаловажно и то, что активное биологическое вещество «трутневый расплод» в составе препарата Остеомед Форте благотворно влияет на функцию ЩЖ, в том числе и при гипотиреозе, что подтверждено и нами – пациентки на фоне приема данного препарата отмечали улучшение состояния, связанного с патологией ЩЖ.

Литература

1. Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В., Никитина Т.И. Менопаузальный остеопороз. Руководство для врачей / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012; с. 5–10.
2. Дедов И.И., Свириденко И.Ю. Стратегия ликвидации йоддефицитных заболеваний в Российской Федерации // Пробл. эндокринолог. – 2001; 47 (6): 3–12.
3. Baran D. Braverman L. Thyroid hormone and bone mass // J. Clin Endocrinol. Metab. – 1991; 72: 1182–3.
4. Тюрин Ю.И., Макарова А.А. Анализ данных на компьютере / М.: Мысль, 2003; 280 с.
5. Полякова И.В., Соколова И.С. Практическое пособие по медицинской статистике / Л.: Крон-пресс, 1995; 148 с.
6. Duncan W., Solomon B. Influence of clinical characteristics and parameters associated with thyroid hormone therapy on the bone mineral density of women treated with thyroid hormone // Thyroid. – 1994; 4: 183–90.
7. Меньшикова Л.В., Храмова Н.А., Ершова О.Б. Ближайшие и отдаленные исходы переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста и их медико-социальные последствия (по данным многоцентрового исследования) // Остеопороз и остеопатии. – 2002; 1: 8–11.
8. Струков В.И., Елистратов Д.Г., Максимов М.Н. и др. Способ диагностики остеопороза и определения эффективности препарата в лечении заболевания // Фармация. – 2013; 8: 40–3.
9. Родионова И.В., Скворцов В.В., Скворцова Е.М. и др. Системный остеопороз и остеопороз нижней челюсти // Медицинская сестра. – 2015; 5: 32–4.
10. Прохоров М., Кислов А., Елистратов Д. и др. Влияние Остеомеда на консолидацию переломов костей // Врач. – 2016; 2: 68–9.
11. Струков В., Бурмистрова Л., Елистратов Д. и др. Остеопороз: диагностика и эффективное лечение // Врач. – 2014; 4: 52–4.

POSTMENOPAUSAL CORRECTION OF BONE METABOLIC DISORDERS IN THE PRESENCE OF THYROID DISEASES

Professor **A. Eshedova, MD; M. Idrisova**
Dagestan State Medical University, Makhachkala

The efficacy of Osteomed Forte used to treat postmenopausal osteoporosis was evaluated in women with thyroid diseases.

Key words: traumatology, postmenopausal osteoporosis, thyroid diseases, Osteomed Forte.



ОБЛАДАЕТ КОМПЛЕКСНЫМ УСПОКАИВАЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ

- БЫСТРОЕ УСПОКОИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ
- ДЛИТЕЛЬНЫЙ СЕДАТИВНЫЙ ЭФФЕКТ
- ОТСУТСТВИЕ ПРИВЫКАНИЯ

- УСТРАНЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ, ОБРАЗУЮЩИХСЯ ВО ВРЕМЯ СТРЕССА

Состав:

Синюха голубая

Обладает ярко выраженными успокаивающими свойствами, по седативной активности превосходит валериану в 8-10 раз.

Пустырник

Обеспечивает длительный успокоительный эффект при повышенном нервом возбуждении, бессоннице, астме, сердцебиении, сердечно-сосудистых неврозах, понижает артериальное давление на ранних стадиях гипертонии, замедляет ритм сердечных сокращений, снимает судорожную активность.

Рекомендации к применению:

по 2–3 таблетки 3 раза в день во время еды. Продолжительность приема: рекомендуется курсовой прием.

Валериана лекарственная

Оказывает седативное, транквилизирующее действие на центральную нервную систему, регулирует сердечную деятельность, обладает спазмолитическим свойством.

Мелисса

Обладает анксиолитическим и противотревожным действиями, седативными свойствами, рекомендуется при нервной слабости, мигрени, бессоннице.

Аскорбиновая кислота

Антиоксидант, устраняет действие свободных радикалов, образующихся во время стресса.



Создано природой, упаковано для Вас!



Не является лекарственным средством.
СРР №RU.77.99.88.003.Е.004926.03.15 от 20.03.2015 г.



Тел./факс: 8 800 200-58-98
www.secret-dolgolet.ru

