

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.441-008.64-053.1-085.357-07:616.153.915

Т. М. Романкова¹, И. Л. Алимова², В. С. Сухоруков³**ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ НА ФОНЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ L-ТИРОКСИНОМ**¹ОГБУЗ Перинатальный центр, Смоленск, ²ГОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, ³Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

В ходе данного исследования был изучен липидный обмен у 40 детей с врожденным гипотиреозом, находящихся в разной стадии компенсации заболевания и получающих заместительную терапию. Выявленные нарушения липидного обмена в виде гипертриглицеридемии и снижения уровня липопротеинов высокой плотности свидетельствуют о повышенном риске атерогенной направленности. Гипер- и дислипидемии чаще отмечены у пациентов в стадии субкомпенсированного гипотиреоза. Коррекция дозы тироксина в сочетании с применением L-карнитина способствует нормализации показателей липидного обмена.

Ключевые слова: врожденный гипотиреоз, липидограмма, тиреоидная функция, лечение

T.M. Romankova, I.L. Alymova, V.S. Sukhorukov

THE CHARACTERISTICS OF LIPID METABOLISM IN CHILDREN WITH CONGENITAL THYROID DEFICIENCY AGAINST THE BACKGROUND OF SUBSTITUTIVE THERAPY WITH L-THYROXIN

The article presents the results of study of lipid metabolism. The sample consisted of 40 children with congenital thyroid deficiency at different stage of disease compensation and receiving substitutive therapy. Such disorders of lipid metabolism as hypertriglyceridemia and decrease of concentration of high density lipoproteins are established. The results testify the increased risk of atherogenic tendency. The hyper- and dyslipidemia are more often registered in patients at the stage of sub-compensated thyroid deficiency. The correlation of dosage of thyroxin with application of L-carnitine contributes to normalization of indicators of lipid metabolism.

Key words: congenital thyroid deficiency, lipidogram, thyroid function, treatment

Гипотиреоз относится к модифицированным причинам развития атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений [3, 12, 13, 15]. Основные публикации посвящены изучению состояния липидного обмена у взрослых пациентов с гипотиреозом. Описываемые изменения в липидограмме при манифестном и субклиническом гипотиреозе носят однотипный характер и проявляются повышением уровня холестерина, триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и индекса атерогенности (ИА) [2, 5, 8, 11, 14, 17]. При этом выраженность атерогенных нарушений липидного обмена обратно пропорциональна уровню T_4 и прямо пропорциональна уровню ТТГ. Эффективность применения L-тироксина при гипотиреозе отмечается в работах большинства авторов [1, 7, 16, 18–20]. Следует подчеркнуть, что данные литературы, касающиеся изучения показателей липидного обмена у детей с врожденным гипотиреозом, немногочисленны и не всегда учитывают степень компенсации тиреоидной функции на фоне заместительной терапии L-тироксина [6]. Вместе с тем исследования в данном направлении представляются весьма важными с точки зрения ранней оценки риска развития и профилактики атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель работы – оценка особенности липидного обмена у детей с врожденным гипотиреозом.

Материалы и методы. Обследовано 66 детей в возрасте от 2 мес до 15 лет. Основную группу ($n = 40$) составили дети с врожденным гипотиреозом, контрольную группу ($n = 26$) – практически здоровые дети того

же возраста. Определение общего холестерина (ОХ), ТГ, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) в сыворотке крови проводилось энзиматическим методом реактивами "Ольвекс Диагностикум" на полуавтоматическом анализаторе "Clima MC-15". Холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) и ХС ЛПНП вычисляли по формуле Фридвальда: $ХС\ ЛПОНП = ТГ/2,2$; $ЛПНП = ОХ\ ЛПВП - ЛПОНП$. ИА рассчитывался по формуле: $ИА = (ХС\ ЛПНП + ХС\ ЛПОНП)/ХС\ ЛПВП$. Значения $ОХ \geq 5,2$ ммоль/л, $ТГ \geq 1,1$ ммоль/л (1,5 – для детей старше 12 лет), $ХС\ ЛПНП \geq 3,4$ ммоль/л и $ИА \geq 2,0$ расценивались как высокие, а $ХС\ ЛПВП < 0,9$ ммоль/л – как низкие [9]. Исследование уровня тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) и свободного тироксина (св. T_4) в сыворотке крови проводилось методом иммунофлюоресцентного анализа с временным разрешением с использованием тест-систем DELFIA TSH Ultra и f T_4 на оборудовании фирмы "Wallak".

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 7.0 ("StatSoft", США). Качественные признаки описывались в виде долей и абсолютных значений. Для количественных признаков вычислялись медиана, крайние квартили [25-й, 75-й]. Для сравнения двух независимых выборок применялся непараметрический критерий Манна-Уитни, для оценки значимости различий частот – критерий χ^2 Пирсона (критерий Фишера) с поправкой Йетсена, с целью изучения взаимосвязи количественных признаков – непараметрический метод Спирмена. Статистически значимыми считались значения критериев и коэффициентов, соответствующие $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Все пациенты, включенные в исследование, получали заместительную терапию L-тироксина. Среди них в состоянии компенсации (ТТГ 0,4–4 мкЕД/л, св. T_4 9–22 пмоль/л) находились 20 (50%) детей. У 9 (22,5%) пациентов выявлен субклинический

Для корреспонденции:

Романкова Татьяна Михайловна, врач клин-лаб. диагн.

Адрес: 214018, Смоленск, пр. Гагарина, 17/18

Телефон: (4812)31-75-23

E-mail: www.med-tanya@mail.ru

Таблица 1

Показатели липидного обмена у обследованных детей

Группа детей	ОХ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ХС ЛПОНП, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	ИА
Основная (n = 40)	4,2 [3,7–4,6]	1,2* [0,9–1,6]	1,1* [1,0–1,4]	0,45 [0,32–0,57]	2,3 [1,8–2,9]	2,5* [1,9–3,4]
Контрольная (n = 26)	4,1 [3,9–4,3]	0,9 [0,6–1,0]	1,5 [1,4–1,7]	0,42 [0,27–0,45]	2,3 [2,0–2,6]	1,7 [1,5–2,1]

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * – статистически значимые различия с контрольной группой.

гипотиреоз (ТТГ > 4 мкЕД/л, св. Т₄ 9–22 пмоль/л), у 1 (2,5%) – манифестный гипотиреоз (ТТГ > 4 мкЕД/л, св. Т₄ < 9 пмоль/л), а у 10 (25%) – субклинический гипертиреоз (ТТГ < 0,4 мкЕД/л, св. Т₄ 9–22 пмоль/л).

Анализ показателей липидного обмена у детей с врожденным гипотиреозом выявил статистически значимое повышение уровня ТГ (p = 0,007) и ИА (p = 0,008), а также снижение ХС ЛПВП (p < 0,001) по сравнению с таковыми в контрольной группе (табл. 1).

При индивидуальном анализе показателей липидограммы отмечено статистически значимое увеличение числа детей основной группы с высоким уровнем ТГ (χ² = 13,95; p < 0,001) и ИА (χ² = 13,89; p < 0,001), а также низким уровнем ХС ЛПВП (χ² = 5,0; p = 0,025) по сравнению с таковыми в контрольной группе (табл. 2).

Следует отметить, что 33 (82,5%) пациента с врожденным гипотиреозом имели различные нарушения липидного обмена, из них у 21 (52%) отмечались комбинированные дислипидемии.

Учитывая полученные данные о том, что пациенты основной группы находились в различной стадии компенсации тиреоидной функции, мы провели анализ показателей липидного обмена в зависимости от стадии функционального состояния щитовидной железы (табл. 3). Результаты исследования липидограммы у пациента с манифестным гипотиреозом при дальнейшем анализе не использовались.

Таблица 2

Распределение обследованных пациентов в зависимости от показателей липидного обмена

Показатель липидного обмена	Основная группа (n = 40)	Контрольная группа (n = 26)
ОХ, ммоль/л		
≥ 5,2	3 (7)	0
< 5,2	37 (93)	26 (100)
ТГ, ммоль/л		
≥ 1,1 (1,5)	18 (45)*	0
< 1,1 (1,5)	22 (55)	26 (100)
ХС ЛПНП, ммоль/л		
≥ 3,4	5 (12,5)	0
< 3,4	35 (87,5)	26 (100)
ХС ЛПВП, ммоль/л		
≥ 0,9	31 (77,5)	26 (100)
< 0,9	9 (22,5)*	0
ИА		
≥ 2,0	28 (65)*	6 (46)
< 2,0	12 (35)	20 (54)

Примечание. В скобках – проценты.

Таблица 3

Показатели липидного обмена у обследованных детей в зависимости от стадии заболевания

Показатель липидного обмена	Контрольная группа (n = 26)	Основная группа (n = 39)		
		субклинический гипертиреоз (n = 10)	компенсация (n = 20)	субклинический гипотиреоз (n = 9)
ОХ, ммоль/л	4,1 [3,9–4,3]	3,7 [3,5–4,5]	4,2 [3,4–4,5]	4,2 [4,0–4,7]
ТГ, ммоль/л	0,9 [0,6–1,0]	0,7 [0,5–0,8]	1,2 [0,9–1,6]	1,4* [1,1–1,7]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,5 [1,3–1,6]	1,0* [0,8–1,3]	1,2* [0,9–1,5]	1,0* [1,0–1,1]
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,42 [0,27–0,45]	0,45 [0,32–0,59]	0,45 [0,32–0,49]	0,52 [0,41–0,65]
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,3 [2,0–2,6]	2,2 [1,7–2,6]	2,1 [1,8–2,8]	2,9* [2,5–3,0]
ИА	1,7 [1,6–2,0]	2,3* [2,3–3,0]	2,0 [1,4–2,6]	2,9* [2,9–4,2]

Таблица 4

Распределение обследованных пациентов в зависимости от показателей липидного обмена и тиреоидной функции

Показатель липидного обмена	Контрольная группа (n = 26)	Основная группа (n = 39)		
		субклинический гипертиреоз (n = 10)	компенсация (n = 20)	субклинический гипотиреоз (n = 9)
ОХ ≥ 5,2 ммоль/л	0	0	1 (5)	1 (11)
ТГ ≥ 1,5 (1,1) ммоль/л	0	2 (20)*	8 (40)	7 (77)
ХС ЛПНП ≥ 3,4 ммоль/л	0	0	0	4 (44)**
ХС ЛПВП < 0,9 ммоль/л	0	2 (20)	4 (20)	2 (22)
ИА ≥ 2,0	6 (46)	8 (80)	10 (50)**	9 (100)

Примечание. * – статистически значимые различия между стадиями субклинического гипертиреоза и субклинического гипотиреоза; ** – между компенсированной стадией и субклиническим гипотиреозом; в скобках – проценты.

Динамика показателей липидного обмена у пациентов с субклиническим гипотиреозом на фоне комплексной терапии

Показатель липидограммы	Контрольная группа (n = 26)	Исходно (n = 9)	В динамике (n = 9)
ОХ, ммоль/л	4,1 [3,9–4,3]	4,2 [4,0–4,7]	4,0 [3,4–4,5]
ТГ, ммоль/л	0,9 [0,6–1,0]	1,4 [1,1–1,7]*	0,9 [0,5–1,0]**
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,5 [1,3–1,6]	1,0 [1,0–1,1]*	1,1 [1,0–1,2]
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,42 [0,27–0,45]	0,55 [0,44–0,75]*	0,36 [0,25–0,52]
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,3 [2,0–2,6]	2,9 [2,5–3,0]*	2,1* [1,4–2,6]**
ИА	1,7 [1,6–2,0]	2,9 [2,9–4,2]*	2,1* [1,6–2,8]**

Примечание. * – статистически значимые различия с контрольной группой; ** – между группами больных врожденным гипотиреозом.

Наиболее выраженные изменения липидограммы наблюдались у пациентов в стадии субкомпенсированного гипотиреоза. Так, было отмечено статистически значимое увеличение уровня ТГ ($p < 0,001$), ХС ЛПНП ($p = 0,012$) и ИА ($p < 0,001$) по сравнению с таковыми в контрольной группе, уровня ТГ ($p = 0,012$) и ХС ЛПОНП ($p = 0,029$) по сравнению с субклиническим тиреотоксикозом, ИА ($p = 0,022$) по сравнению со стадией компенсации ($p = 0,022$).

Следует подчеркнуть, что уровень ХС ЛПВП оказался статистически значимо снижен во всех группах больных врожденным гипотиреозом по сравнению с таковым в контрольной группе: в стадиях компенсации ($p = 0,019$), субкомпенсированного гипотиреоза ($p < 0,001$) и субкомпенсированного гипертиреоза ($p = 0,021$). При этом статистически значимых различий показателей ХС ЛПВП в зависимости от состояния компенсации тиреоидной функции не выявлено.

Индивидуальный анализ липидограммы показал, что в стадии субклинического гипотиреоза статистически значимо увеличено число детей с высоким уровнем ХС ЛПНП ($\chi^2 = 6,91$; $p = 0,086$), ИА ($\chi^2 = 4,83$; $p = 0,027$) по сравнению с компенсированной функцией и ТГ ($\chi^2 = 4,24$; $p = 0,039$) по сравнению с субклиническим гипертиреозом (табл. 4).

Проведенный корреляционный анализ показателей липидограммы и гормонального статуса выявил между ними взаимосвязи только в стадии субкомпенсированного гипотиреоза: ХС ЛПНП ($r = -0,81$; $p < 0,001$), ИА ($r = -0,42$; $p = 0,007$) и св. T_4 , а также ТГ и ТТГ ($r = +0,36$; $p = 0,021$).

Таким образом, наиболее выраженные изменения липидного обмена атерогенной направленности у пациентов с врожденным гипотиреозом выявлены в стадии субклинического гипотиреоза. Вместе с тем независимо от состояния компенсации тиреоидной функции у всех больных отмечено снижение антиатерогенной фракции ЛПВП.

У 9 пациентов с субклиническим гипотиреозом было проведено исследование показателей липидограммы в динамике через 12 мес на фоне коррекции дозы L-тироксина. Учитывая данные о роли карнитина в липидном обмене, а также рекомендации по применению карнитина у детей при гипотиреозе [4, 10], пациенты с субклиническим гипотиреозом дополнительно в комплексной терапии получали препарат элькар (20% раствор L-карнитина) в возрастной дозировке, в течение 1 мес 2 раза в год. При анализе полученных данных имело место статистически значимое снижение уровня ТГ ($p = 0,005$), ХС ЛПНП ($p = 0,034$) и ИА ($p = 0,011$) в динамике по отношению к исходным данным (табл. 5).

Индивидуальный анализ показал статистически значимое уменьшение на фоне комплексной терапии числа пациентов, имеющих высокий индекс атерогенности (9 и 4 соответственно; $\chi^2 = 4,43$; $p = 0,035$) при снижении количества больных с высоким уровнем ТГ (7 и 2 соответственно; $\chi^2 = 3,56$; $p = 0,059$).

Выводы. 1. При врожденном гипотиреозе у детей отмечены нарушения липидного обмена в виде гипертриглицеридемии и снижения уровня ХС ЛПВП, что повышает риск атерогенной направленности и формирования сердечно-сосудистой патологии.

2. Наиболее часто гипер- и дислипидемии отмечены у пациентов в стадии субкомпенсированного гипотиреоза.

3. Применение при субклиническом гипотиреозе L-карнитина на фоне коррекции дозы L-тироксина приводит к снижению уровня ТГ, ХС ЛПНП и ИА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Будневский А. В., Бурлачук В. Т., Грекова Т. И. // Клинический тиреологический журнал. – 2004. – № 2. – С. 7–14.
2. Джанашия П. Х., Селиванова Г. Б. // Рос. кардиол. журн. – 2004. – № 4. – С. 27–34.
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, IV пересмотр. – М., 2009.
4. Коррекция метаболических нарушений при различных патологических состояниях у детей: Опыт использования препарата Элькар. – М.: ИД Медпрактика, 2007.
5. Мамедов М. Н., Концевая А. В., Ахмеджанов Н. М. // Кардиология. – 2009. – № 9. – С. 72–79.
6. Мартынова М. И., Туркина Т. И., Марченко Л. Ф. и др. // Мед. науч. и учебно-метод. журн. – 2002. – № 11. – С. 136–139.
7. Моргунова Т. Б., Мануйлова Ю. А., Фадеев В. В. // Клинический и экспериментальный тиреологический журнал. – 2010. – № 1. – С. 54–62.
8. Подзолков А. В., Фадеев В. В. // Клинический и экспериментальный тиреологический журнал. – 2010. – № 3. – С. 54–59.
9. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний: Руководство для практикующих врачей / Баранов А. А., Володин Н. Н., Самсыгина Г. А. и др. – М.: Литтерра, 2007.
10. Сухоруков В. С. Лечение и профилактика энергодифицитных состояний с применением препарата Элькар: Пособие для врачей. – М., 2009.
11. Титов В. Н., Амелюшкина В. А., Рожкова Т. А., Коткина Т. И. // Клинический лабораторный журнал. – 2008. – № 4. – С. 21–36.
12. Трошина Е. А., Юкина М. Ю. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 3. – С. 111–117.
13. Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. Гипотиреоз: Руководство для врачей. – М., 2002.
14. Földes J., Bános C., Winkler G. // Orv. Hetilap. – 2004. – Vol. 145. – P. 1601–1607.
15. Ichiki T. // Vascular Pharmacol. – 2010. – Vol. 52. – P. 151–156.
16. Ito M., Arisma T., Kudo T. et al. // Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 92. – P. 608–611.
17. Jiskra J., Limanová Z., Antosová M. // Vnitřní lékařství. – 2007. – Vol. 53. – P. 382–385.
18. Nanda N., Bobby Z., Hamide A. // Clin. Chem. Lab. Med. – 2008. – Vol. 46. – P. 674–679.
19. Prats Julia M. // Endocrinol. Nutr. – 2009. – Vol. 56. – P. 13–17.
20. Razvi S., Ingoe L., Keeka G. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92. – P. 1715–1723.

Поступила 12.07.11