УДК 616.441-007.61-07:616.632:546.15]-053/2

ВПЛИВ ТЕРАПІЇ L-ТИРОКСИНОМ НА ПОКАЗНИКИ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА СУБКЛІНІЧНИЙ ГІПОТИРЕОЗ

Гаврилюк В. М.
Буковинська державна медична академія, м. Чернівці

Ключові слова: субклінічний гіпотиреоз, ліпідний обмін, тиреотропний гормон гіпофіза, L-тироксин

Вступ. Впродовж останнього десятиріччя в клінічній практиці знайшли широке застосування імунометричні методи визначення в плазмі крові тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ), значно більш чутливі та специфічні, ніж радіоімунологічні методи, що відкрило нову еру в діагностиці та лікуванні гіпотиреозу. Це дозволило не тільки вірогідно розмежувати підвищений, нормальний чи знижений рівні ТТГ в крові і тим самим верифікувати стани гіпо-, еу- та гіпертиреозу, але й діагностувати латентно перебігаючі порушення функції щитоподібної залози, а саме – субклінічний гіпотиреоз (СГ).

СГ характеризується підвищеним рівнем ТТГ при нормальній концентрації загальних і вільних тиреоїдних гормонів, передусім Т4, безсимптомним перебігом або мінімальними проявами тиреоїдної недостатності. Поширеність СГ становить від 1,2 до 15% в залежності від статі та віку обстежених, в середньому близько 6%, що значно перевищує частоту клінічно явного гіпотиреозу (0,3 – 1,1%). [1, 4, 9] Добре вивчено взаємозв'язки між гіперхолестеринемією, підвищеним рівнем ліпопротеїдів високої щільності, що характерні для явного гіпотиреозу, та підвищеним ризиком розвитку атеросклерозу [14]. Однак, в джерелах літератури глибоко не аналізуються порушення ліпідного метаболізму при СГ. Залишається дискусійним питання терапевтичного підходу при СГ: активно втручатись призначенням адекватних доз замісної терапії L-тироксину, намагаючись попередити розвиток клінічно явного гіпотиреозу із можливістю корекції порушеного метаболізму, чи динамічно спостерігати за такими пацієнтами [2, 3].

Мета дослідження: Охарактеризувати порушення ліпідного метаболізму і визначити ефективність замісної терапії L-тироксином у пацієнтів на СГ.

Матеріали та методи. Обстежено 38 осіб із СГ (жінок – 28, чоловіків – 10) віком від 32 до 67 років, тривалість захворювання яких становила не менше одного року (основна група). Контрольну групу складали 12 осіб, стандартизованих за віком та статтю (9 жінок та 3 чоловіків), що знаходились в стані еутиреозу та не страждали на ІХС та інші прояви атеросклерозу. Після визначення функціонального стану щитоподібної залози (ЩЗ) та показників ліпідного метаболізму пацієнти основної групи отримували L-тироксин у дозах від 0,4 до 0,6 мкг/кг/добу. Тривалість терапії становила 10 тижнів. Пацієнти віком до 40 років отримували повну дозу L-тироксину з першого тижня лікування, а особам, старшим 50 років, кінцева доза замісної терапії досягалася поступово впродовж 3-х тижнів, що зумовило відповідне збільшення загальної тривалості терапії на той же строк.

У всіх вміст ТТГ визначали за допомогою високочутливого методу, що грунтується на принципі хемілюмінісцентного імунологічного аналізу з використанням парамагнітних часток за допомогою імуноаналізатора STAT FAX 303 Plus фірми Awareness Technology Inc. (США) з показниками нормальних величин від 0,3 до 5,2 мкОд/мл і межею чутливості – 0,003 мкОд/мл. Концентрацію периферичних тиреоїдних гормонів, зокрема Т4, визначали за допомогою хемілюмінісцентного імунологічного аналізу вищеописаним імуноаналізатором (нормальні показники 50–113 нг/мл). Визначення параметрів ліпідного обміну (рівня загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) проводились за допомогою біохімічного аналізатора Screen master plus наборами CHOL 150, HDL CHOL DL 80, LDL CHOL DL 80 відповідно, фірми "Lachema", Чехія. Нормальні показники: для загального холестерину – 3,3 – 6,2 мМ/л, для ХС ЛПНЩ – 3,0 – 4,5 мМ/л, для ХС ЛПВЩ – 1,3 – 4,5 мМ/л.

До клінічного обстеження входили інструмен-

тальні методи: ультразвукове дослідження щитоподібної залози за допомогою апарату "Aloka SSD-500" з лінійним датчиком 7,5 МГц, електрокардіографічне дослідження серцево-судинної системи, оцінка динаміки частоти серцевих скорочень та артеріального тиску.

Обробку отриманих результатів проводили за методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Рівень ТТГ в осіб з СГ перебував у межах від 6,25 до 44,55 мкОд/мл і в середньому становив 16,23 + 2,14 мкОд/мл. Концентрація Т4 сироватки крові в даної групи пацієнтів становила в середньому 61,30 + 6,45 нг/мл і в усіх обстежених знаходилась в межах діапазону нормальних значень. Серед осіб контрольної групи в стані еутиреозу рівень ТТГ становив 2,46 + 0,38 мкОд/мл, а концентрація Т4 – 82,54 + 4,08 нг/мл. Всіх учасників проведеного дослідження було розподілено на підгрупи в залежності від ступеня підвищення рівня ТТГ. При цьому сформовано чотири функціональні підрозділи. До першого підрозділу увійшло 10 осіб в стані еутиреозу та рівнем ТТГ до 6 мкОд/мл; до другого – 14 пацієнтів з СГ та рівнем ТТГ від 6 до 12 мкОд/мл; до третього – 15 пацієнтів з СГ та рівнем ТТГ від 12 до 20 мкОд/мл; до четвертого – 9 осіб з СГ та рівнем ТТГ понад 20 мкОд/мл.

Як засвідчують отримані нами результати, одним з наслідків порушень тиреоїдної функції є підвищення концентрації ліпідів сироватки крові. Середній рівень загального холестерину сироватки крові у пацієнтів із СГ був істотно вищим, ніж рівень загального холестерину у пацієнтів в стані еутиреозу (5,85 мМ/л до 5,61 мМ,л; $p < 0,003$). Рівень ХС ЛПНЩ серед цих же осіб з підвищеною концентрацією ТТГ був також достовірно вищим, ніж серед порівнювальних за віком та статтю осіб у стані еутиреозу (3,72 мМ/л до 3,59мМ/л; $p = 0,005$). У концентрації інших ліпідних фракцій, а саме ХС ЛПВЩ не встановлено достовірних відмінностей (1,53 мМ/л до 1,54 мМ/л). У подальшому додатково досліджували взаємозалежності між зниженням тиреоїдної функції по мірі наростання концентрації ТТГ та показниками ліпідного обміну, розподіливши загальну кількість обстежених на вищезазначені функціональні підрозділи. Рівень загального холестерину та ХС ЛПНЩ вірогідно підвищувався із зростанням рівня ТТГ (Рис.1). Встановлено, що частка осіб з підвищеним рівнем ХС ЛПНЩ серед осіб в стані еутиреозу становила не більше 10%, поступово наростаючи до 13% серед групи пацієнтів з рівнем ТТГ в межах від 6 до 12 мкОд/мл та різко зростаючи до 42% серед групи пацієнтів з рівнем ТТГ в межах від 12 до 20 мкОд/мл і становить 53% серед групи пацієнтів з рівнем ТТГ понад 20 мкОд/мл (Рис. 2).

Дані нашого дослідження корелюють з результатами інших авторів [10], які відзначали порушення ліпідного обміну у 50% хворих на СГ у порівнянні з 20,8% у контрольній групі, а саме підвищення відношення рівня загального холестерину до рівня ХС ЛПВЩ і співвідношення ХС ЛПНЩ до ХС ЛПВЩ. Рівень ТТГ також корелював із рівнями загального холестерину та ХС ЛПНЩ. Одержані нами результати підтверджують несприятливий вплив тиреоїдної недостатності на ліпідний обмін з підвищенням ризику розвитку атеросклерозу.

Під час проведення скринінгу тиреоїдної функції у пацієнтів з гіперхолестеринемією було встановлено частоту СГ при різних рівнях загального холестерину у 1,9% чоловіків та 7,6% жінок віком 40 – 50 років [7].Серед жінок поширеність СГ підвищувалась від 4,0% у групі з низьким рівнем загального холестерину до 10,3% у групі з найвищим рівнем холестерину. Після вікової кореляції підвищення ТТГ на 1 мкОд/мл у жінок було чітко пов'язане з підвищенням на 0,09 мМ/л рівня загального холестерину.

Рис.1. Середня концентрація загального холестерину в залежності від ступеня підвищення рівня ТТГ

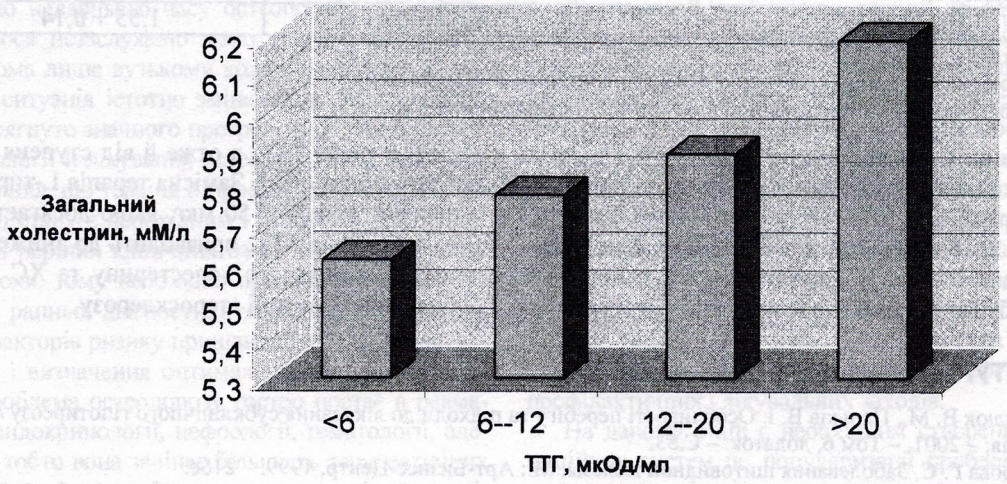
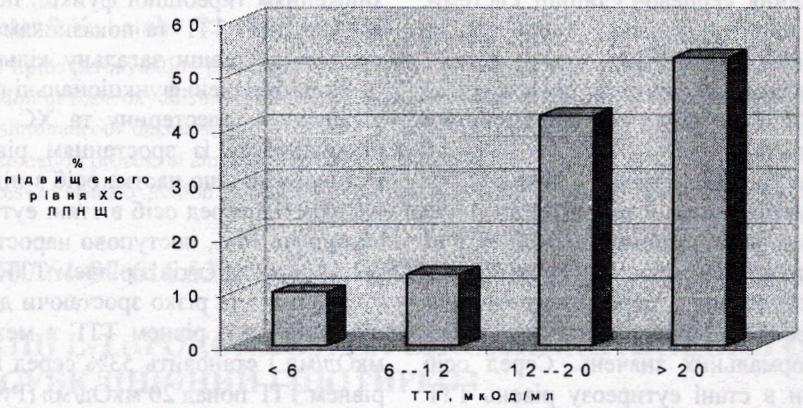


Рис.2. Частота підвищеного рівня ХС ЛПНЩ в залежності від ступеня підвищення рівня ТТГ



В усіх обстежених нами хворих спостерігалась нормалізація рівня ТТГ до 3,11 + 0,24 мкОд/мл після десятитижневого курсу терапії L-тироксином у дозі 0,4 – 0,6 мкг/кг/добу (середньодобова доза 37,5 мкг). Рівень загального холестерину після проведеного лікування знижувався в залежності від початкових величин з 0,09 мМ/л до 0,34 мМ/л (в середньому на 0,21 мМ/л) ($p < 0,05$). Середній відсоток зниження рівня загального холестерину становив 5%. Зниження рівня ХС ЛПНЩ спостерігалось в межах від 0,12 мМ/л до 0,41 мМ/л (в середньому на 0,26 мМ/л) ($p < 0,05$). Достовірних змін у концентрації ХС ЛПВЩ не відзначено (Табл. 1).

Дані нашого дослідження засвідчують той факт, що призначення L-тироксину пацієнтам із СГ призводить до вірогідного зниження рівнів загального холестерину та ХС ЛПНЩ. В осіб з рівнем загального холестерину до початку лікування понад 6,2 мМ/л досягнуто більш вираженого зниження концентрації загального холестерину.

Отримані нами результати співпадають з даними інших авторів [5,6], які вказували, що у пацієнтів з рівнем базального ТТГ до 16,6 мкОд/мл спостерігається тенденція до нормалізації всіх параметрів ліпідного обміну на тлі замісної терапії L-тироксином, пов'язаних з ризиком розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця, а саме: ХС ЛПНЩ, аполіпопротеїну В, коефіцієнту співвідношення загального холестерину до ХС ЛПВЩ.

За даними електрокардіографічного обстеження у пацієнтів, яким було призначено L-тироксин в дозах 0,4–0,6мкг/кг/добу, спостерігалось незначне збільшення частоти серцевих скорочень в середньому від 69,8 + 1,5 до 75,7 + 2,1 за одну хвилину, але суб'єктивні відчуття серцебиття та надмірного потовиділення турбували лише чотирьох осіб. При зменшенні дози препарату на 25% ці явища зникали. Артеріальний тиск як систолічний, так і діастолічний, у пацієнтів основної групи до і після терапії практично не змінювався.

Таблиця 1

Зміни ліпідного спектру крові під впливом замісної терапії L-тироксином у хворих на СГ (n = 38)

Показники	До лікування	Після лікування
ТТГ, мкОд/мл	16,23 + 2,14	3,11 + 0,24*
Загальний холестерин, мМ/л	5,85 + 0,30	5,64 + 0,22**
ХС ЛПНЩ, мМ/л	3,72 + 0,18	3,46 + 0,15**
ХС ЛПВЩ, мМ/л	1,54 + 0,11	1,55 + 0,14

Примітка.

*- вірогідність відмінностей порівняльно з початковими величинами ($p < 0,001$);

**- вірогідність відмінностей порівняльно з початковими величинами ($p<0,05$).

Висновки. 1. У пацієнтів із СГ спостерігаються порушення ліпідного обміну у вигляді підвищення концентрації загального холестерину та ХС ЛПНЩ. 2. Підвищений рівень атерогенних фракцій ліпідного спектру сироватки крові пацієнтів із СГ перебуває в прямій залежності від ступеня підвищення рівня ТТГ, а отже й від ступеня тиреоїдної недостатності. 3. Замісна терапія L-тироксином у добовій дозі 25 – 50 мкг, якою досягається нормалізація рівня ТТГ, призводить до зниження концентрації загального холестерину та ХС ЛПНЩ і сприяє профілактиці атеросклерозу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гаврилюк В. М., Паньків В. І. Особливості перебігу та підходи до лікування субклінічного гіпотиреозу // Ендокринологія. – 2001. – Том 6, додаток. – С.53.
2. Зефирова Г. С. Заболевания щитовидной железы. М.: Арт-Бизнес-Центр, 1999. – 216с.
3. Кандрор В. И. Современные проблемы тиреоидологии // Проблемы эндокринологии. -1999. – №1. – С. 3-8.
4. Макар Р. Д., Лукавецький О. В. Субклінічні форми дисфункції щитовидної залози // Acta medica Leopoliensa. – 1997. – №3-4. – С. 81-86.
5. Arem R., Patsch W. Lipoprotein and apolipoprotein' levels in subclinical hypothyroidism. Effect of levothyroxine ther-

apy // Arch. Intern. Med.- 1990.- Vol. 150. – P.2097-2100.
6. Arem R., Patsch W., Escalante D. A., Arem N. Effect of L-thyroxine therapy on lipoprotein fractions in overt and subclinical hypothyroidism, with special reference to lipoprotein(a) // Metabolism – 1995.- Vol.44. – P.1559-1563.
7. Ball M.J., Griffiths D., Thorogood M. Asymptomatic hypothyroidism and hypercholesterolemia // J. R. Soc. Med.- 1991.- Vol. 84. – P.527-529.
8. Franklyn J. A., Daykin J., Betteridge J. et al. Thyroxine replacement therapy and circulating lipid concentrations // Clin. Endocrinol. -1993. – Vol. 38. – P.453-459.
9. Koutras D.A. Subclinical hypothyroidism // Thyroid International. – 1999. – №3.- P.3-10.
10. Kung A.W., Pang R.W., Janus E.D. Elevated serum lipoprotein in subclinical hypothyroidism // Clin. Endocrinol. – 1995. – Vol. 43. – P.445-449.
11. Michalopoulou G., Alevizaki M., Piperingos G. et al. High serum cholesterol levels in persons with "high-normal" TSH levels // Eur. J. Endocrinol. -1998.- Vol.138. – P.141-145.
12. Parle J., Franklyn J.A., Cross K.W. et al. Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function // Clin. Endocrinol. – 1992. – Vol. 39. – P.411-414.
13. Tunbridge W. M., Evered D. C., Hall R. et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey // Clin. Endocrinol. – 1977. – Vol. 7. – P.481-493.
14. Tunbridge W.M., Evered D. C., Hall R, et al. Lipid profiles and cardiovascular disease in the Whickham area with particular reference to thyroid failure // Clin. Endocrinol. – 1977. – Vol. 7.- P.495-508.

SUMMARY

EFFECT OF L-THYROXINE THERAPY ON LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM

Gavrylyuk V. M.

One consequence of declining thyroid function is rising serum lipid levels, as observed in this study. Most hypothyroid individuals had an elevated lipid levels. Mean total cholesterol, LDL cholesterol levels rose with a significant trend across grades of thyroid function. Our results support the hypothesis that treating patients with mild degrees of thyroid failure will, on average, afford modest decreases in serum total and LDL cholesterol levels.

Key words: subclinical hypothyroidism, lipid metabolism, TSH, L-thyroxine