

# Застосування альфа-ліпоєвої кислоти в комплексному лікуванні порушень ліпідного обміну у дітей та підлітків, хворих на вроджений гіпотиреоз

О.В. БОЛЬШОВА, д. мед. н.; В.А. МУЗЬ, к. мед. н.; Т.М. МАЛИНОВСЬКА, к. мед. н.

/ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», Київ/

## Резюме

### Применение альфа-липовой кислоты в комплексном лечении нарушений липидного обмена у детей и подростков, больных врожденным гипотиреозом

Е.В. Большова, В.А. Музь, Т.Н. Малиновская

Дети с врожденным гипотиреозом нуждаются в раннем назначении лечения препаратами тиреоидных гормонов в комплексе с альфа-липоевой кислотой, которая является активным метаболитом, ускоряет окисление жирных кислот, снижает содержание холестерина и насыщенных жирных кислот в крови, т.е. оказывает гиполлипидемическое действие. Включение препарата Эспа-липон в дозе 600 мг в сутки перорально в течение 3 месяцев в стандартную схему лечения врожденного гипотиреоза значительно ускоряет обратное развитие атерогенных изменений липидного профиля, что снижает риск возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

**Ключевые слова:** врожденный гипотиреоз, дети, альфа-липоевая кислота, Эспа-липон, липиды, сердечно-сосудистая система

## Summary

### The Application of Alpha-Lipoic Acid in Treatment of Lipid Disorders in Children and Adolescents with Congenital Hypothyroidism

O.V. Bol'shova, V.A. Muz', T.M. Malinivska

Children with congenital hypothyroidism are required early treatment with thyroid hormone in a combination with alpha-lipoic acid, which is the active metabolite, accelerates the oxidation of fatty acids, lowers cholesterol and saturated fatty acids in the blood, i.e. has a hypolipidemic effect. The inclusion of preparation Espa-lipon in a dose of 600 mg/day for 3 months orally in a standard regimen of congenital hypothyroidism treatment, significantly accelerated the regression of changes in atherogenic lipid profile, reducing the risks of complications in the cardiovascular system.

**Key words:** congenital hypothyroidism, children, alpha-lipoic acid, Espa-lipon, lipids, cardiovascular system

Гіпотиреоз – синдром, що розвивається внаслідок повної або часткової недостатності тиреоїдних гормонів. Поширеність гіпотиреозу серед населення становить 0,5–1,0%, серед новонароджених – 0,025% (1:3000–5000), серед людей похилого віку – до 4%. У дівчат вроджений гіпотиреоз (ВГ) зустрічається в 2,5–3 рази частіше, ніж у хлопчиків, 80% хворих на ВГ – дівчата. У близнюків ВГ зустрічається втричі частіше. Вроджений гіпотиреоз – одне з найбільш поширених захворювань щитоподібної залози у дитячому віці в багатьох країнах, у тому числі в Україні. Так, якщо в 2001 році поширеність гіпотиреозу серед дітей та підлітків становила 0,15 та 0,40 на 1000 відповідного населення, то в 2010 році цей показник зріс до 0,29 та 0,62 на 1000 відповідного населення [1–6].

При гіпотиреозі порушується діяльність практично всіх органів та систем організму. Оскільки в основі гіпотиреозу лежить тривалий і виражений дефіцит тиреоїдних гормонів, у хворого відбувається зниження інтенсивності енергетичного обміну з накопиченням продуктів метаболізму, виникають тяжкі функціональні порушення з боку нервової, ендокринної, серцево-судинної систем та ліпідного обміну [5–8]. Суттєві зміни ліпідного обміну у дітей та підлітків відбуваються, незважаючи на відсутність клініко-лабораторних ознак гіпофункції щитоподібної залози. Порушення ліпідного обміну при гіпотиреозі відмічаються вже на ранніх етапах

захворювання. На думку деяких авторів, зміни ліпідного спектра сироватки крові можна навіть розглядати як ранній симптом гіпотиреозу [9–12].

Гіпотиреоз тісно пов'язаний з дисфункцією серцево-судинної системи. Відомо, що навіть незначний дефіцит тиреоїдних гормонів в організмі зумовлює серйозні порушення обмінних процесів, в тому числі дистрофічні зміни в міокарді. У 70–80% хворих на гіпотиреоз присутні симптоми ураження серця – розвивається гіпотиреоїдна міокардіодистрофія, зумовлена зниженням кількості або відсутністю тиреоїдних гормонів в організмі. Дистрофія міокарда, що виникає внаслідок вираженого порушення метаболічних процесів, прогресує зі збільшенням набряку строми та паренхіми серцевого м'язу і супроводжується зниженням окисного фосфорилування, зменшенням поглинання кисню міокардом, сповільненням синтезу білка, електролітними порушеннями, що призводять до зниження скоротливої функції міокарда. При гіпотиреозі збільшується проникність капілярів, що призводить до розвитку набряків різних тканин, органів, в тому числі міокарда, та накопичення рідини в перикарді. Клінічно порушення серцево-судинної системи визначаються у вигляді вираженої брадикардії, кардіомегалії, глухості серцевих тонів, зниження артеріального тиску. Порушується скоротлива функція міокарда за типом гіпо-

динамії. Новонароджені з ВГ страждають від правосторонньої субклінічної шлуночкової діастолічної та систолічної недостатності та недостатності правого шлуночка. На ЕКГ фіксують брадикардію, зниження амплітуди зубців R, P та комплексу QRS, негативний зубець T [7, 13, 14].

Призначення препаратів L-тироксину є головною складовою лікування ВГ. Метою замісної терапії тиреоїдними препаратами є досягнення медикаментозної компенсації та підтримання рівня тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ) в межах 0,1–3,5 мкМО/мл. Проте, враховуючи широкий спектр ураження внутрішніх органів та обміну речовин при ВГ, важливого значення набуває пошук ефективних засобів, яким властивий комплексний вплив на організм хворого на клітинному рівні та які б доповнювали стандартну замісну терапію і були спрямовані на попередження ускладнень гіпотиреозу, корекцію метаболічних змін [15–18].

Одним із таких засобів є  $\alpha$ -ліпоєва (тіоктова) кислота – активний метаболіт з широким спектром біологічної та фармакологічної дії, що зумовлено її участю в процесах окисного декарбоксилювання піровиноградної та кетоглутарової  $\alpha$ -кислот, які відбуваються у матриксі мітохондрій. Сприяючи утворенню коензиму А (КоА),  $\alpha$ -ліпоєва кислота полегшує транспорт ацетату та жирних кислот із цитозолу у матрикс мітохондрій для подальшого окиснення.  $\alpha$ -Ліпоєва кислота прискорює окиснення жирних кислот, тобто має гіполіпідемічну дію [19]. Клінічними дослідженнями встановлено, що  $\alpha$ -ліпоєва кислота має виражений антиоксидантний вплив на організм людини, регулює ліпідний обмін, значно впливає на імунологічні механізми [20, 21]. Отримано позитивні результати використання  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти в лікуванні полінейропатії при цукровому діабеті, при патології щитоподібної залози, в якості імуномодулятора, а також препарату, що дозволяє підвищити чутливість периферичних тканин до тиреоїдних гормонів [19–23].

**Метою** нашого дослідження було вивчення впливу  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти на ліпідний обмін у дітей, хворих на вроджений гіпотиреоз, та доцільність використання препарату Еспа-ліпон, таблетки по 600 мг (Espana GmbH, Germany), в комплексній терапії первинного гіпотиреозу.

## Матеріали та методи дослідження

У відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» під наглядом перебувало 38 пацієнтів, хворих на вроджений гіпотиреоз (18 хлопчиків та 20 дівчаток). Середній вік пацієнтів становив  $14,8 \pm 0,5$  року. Тривалість захворювання була різною: у 3 пацієнтів – до 1 року, у 13 хворих – до 5 років, у 20 хворих – до 10 років і у 2 пацієнтів тривалість захворювання становила більше 10 років. Рівень ТТГ в крові у хворих перевищував 8,3 мкМО/мл.

Діти скаржилися на затримку росту, біль у ділянці серця, задишку при фізичному навантаженні, набряки обличчя та нижніх кінцівок, сухість шкіри, слабкість у м'язах. Рухова та психічна активність у дітей була зниженою.

Оцінка стану ліпідного обміну включала визначення рівнів загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) за допомогою ферментативно-оксидазного методу із застосуванням стандарт-

них наборів фірми «Boehringer-Mannheim» (Mannheim, Germany). Холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою Фрідвальда:  $\text{ХС ЛПНЩ: ммоль/л} = 3\text{ХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС ЛПВЩ})$ . Атерогенність сироватки крові оцінювали за критеріями, рекомендованими Європейською асоціацією з вивчення атеросклерозу [22]. Рівні ліпідів і ліпопротеїдів вважалися нормальними за таких показників: ЗХС  $\leq 5,0$  ммоль/л, ХС ЛПВЩ  $\geq 1,55$  ммоль/л, ХС ЛПНЩ  $\leq 3,34$  ммоль/л, ТГ  $\leq 1,7$  ммоль/л, коефіцієнт атерогенності  $\leq 2,5$ .

Лабораторне дослідження тиреоїдного статусу включало визначення вільної фракції тироксину ( $T_4$  вільний), ТТГ за допомогою стандартних наборів фірми «ImmunoTech» (Чехія). Нормою для ТТГ вважали показники 0,17–4,0 мкМО/мл; для  $T_4$  вільний – 11,5–23,0 пмоль/л.

Інструментальні методи дослідження: електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія (Ехо-КГ). При ЕКГ-обстеженні у 17 хворих відмічалася зниження амплітуди, в основному у відведеннях V3–6, зниження амплітуди QRS, а також депресія сегмента ST, зниження амплітуди зубця P.

У 7 хворих діагностували внутрішньо-шлуночкові блокади і уповільнення атріовентрикулярної провідності. Порушення процесів реполяризації у більшості відведень спостерігалася у 9 пацієнтів. Проплапс мітрального клапана було виявлено у 4 хворих. Виражені дистрофічні порушення в міокарді відмічалися у 6 хворих, у яких ВГ було діагностовано пізно. Помірні порушення метаболізму в міокарді зафіксовано у 22 пацієнтів. За даними Ехо-КГ у 9 пацієнтів відмічалася потовщення міжшлуночкової перетинки.

Всі хворі отримували препарати L-тироксину в дозах відповідно до віку та ступеня компенсації гіпотиреозу.

Пацієнти були розподілені на дві групи: перша група (26 хворих) – отримували крім L-тироксину в якості метаболічної та антиоксидантної терапії препарат  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти (Еспа-ліпон) у дозі 600 мг внутрішньо 1 раз на добу. Таблетки вживали за 30 хвилин до сніданку, не розжовуючи та запиваючи достатньою кількістю води. Тривалість курсу становила 3 місяці. Друга група (12 осіб) – пацієнти, які отримували лише препарати L-тироксину.

Статистична обробка результатів досліджень виконувалася з використанням статистичних програм Microsoft Excel із застосуванням методів варіаційної статистики. Результати наведено у вигляді середніх значень та їх стандартної похибки ( $M \pm m$ ). Оцінка статистичної достовірності відбувалася за параметричним критерієм Ст'юдента ( $t$ ). Різниця в результатах вважалася достовірною при  $p < 0,05$ . Крім того, використовували метод Вілкоксона-Манна-Уїтні (за допомогою критерію U).

## Результати та їх обговорення

Встановлено, що призначення препарату Еспа-ліпон сприяє покращенню загального стану хворих та прискорює регрес симптомів гіпотиреозу – зниження маси тіла, загальної слабкості, зменшення набряків обличчя; в результаті шкіра стала більш еластичною, покращилися показники ЕКГ.

На фоні лікування Еспа-ліпоном вже за три місяці спостерігалися вірогідні позитивні зміни з боку показників ліпідного обміну (табл. 1). Рівні ЗХС, ТГ та ХС ЛПНЩ крові хворих на ВГ дітей як пер-

**Таблиця 1.** Рівні загального холестерину, тригліцеридів та холестерину ліпопротеїдів низької щільності до та через 3 місяці лікування препаратом Еспа-ліпон

Група	Загальний холестерин, ммоль/л		Тригліцериди, ммоль/л		Холестерин ліпопротеїдів низької щільності, ммоль/л	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Перша (n=26)	5,91±0,21	4,6±0,6*	3,11±0,10	1,31±0,17*	3,41±0,11	0,78±0,12*
Друга (n=12)	5,95±0,22	5,2±1,1	3,25±0,12	1,30±0,17*	3,41±0,11	1,12±0,11*

Примітка: \* – p<0,05 – порівняно з показниками до лікування.

шої, так і другої груп при першому обстеженні перевищували показники норми. Після 3 місяців терапії у дітей, які отримували тільки L-тироксин, відзначено вірогідне зниження рівнів ТГ та ХС ЛПНЩ, а у дітей, які отримували L-тироксин в комбінації з Еспа-ліпоном, відбулося вірогідне зниження всіх трьох показників – ЗХС, ТГ та ХС ЛПНЩ крові.

З боку показників аполіпопротеїну відбувалися аналогічні зміни – після лікування у хворих першої та другої груп визначено зниження цього показника, більш суттєве – у хворих, які отримували Еспа-ліпон протягом 3 місяців. Зафіксовано також вірогідне (p<0,05) зниження індексу атерогенності у хворих, які отримували Еспа-ліпон на фоні лікування L-тироксином (табл. 2).

Дані авторів свідчать про те, що у дітей, хворих на ВГ, спостерігається суттєве підвищення рівня тригліцеридів, що вірогідно пов'язано з порушенням механізмів утилізації жирів. Концентрація ЗХС також перевищує нормальні значення. Вірогідно, ці відхилення відображають посилену секрецію печінкою ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і надходження додаткової кількості ЗХС і його аналогів до кров'яного русла. При гіпотиреозі сповільнюється окиснення холестерину, погіршується транспорт і виведення атерогенних ліпідів із жовчю, при цьому гіперхолестеринемія нерідко зростає в декілька разів.

Рівень ХС ЛПНЩ при гіпотиреозі може сприяти посиленню синтезу аполіпопротеїну А і, таким чином, атерогенезу та збільшенню ризику розвитку серцево-судинної патології. α-Ліпоєва кислота позитивно впливає на ліпідний спектр крові, збільшує вміст ненасичених жирних кислот, знижує вміст холестерину та насичених жирних кислот. Крім того, вона мобілізує жир із жирових депо організму з подальшою його утилізацією в енергетичному обміні, а також прискорює засвоєння амінокислот, синтез глюкози і білка в печінці [13]. α-Ліпоєва кислота стимулює антитоксичну функцію печінки. Внаслідок наявності тіолових (сульфгідрильних)

**Таблиця 2.** Рівні аполіпопротеїну А та коефіцієнту атерогенності до і на фоні лікування препаратом Еспа-ліпон

Група	Аполіпопротеїн А, ммоль/л		Коефіцієнт атерогенності	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Перша (n=26)	137,1±0,13	129,1±0,12	2,91±0,01	1,95±0,02*
Друга (n=12)	137,3±0,13	136,0±0,09	2,90±0,01	2,70±0,02

Примітка: \* – p<0,05 – порівняно з показниками до лікування.

груп молекула α-ліпоєвої кислоти має антиоксидатні властивості: зв'язує вільні радикали, пригнічує їх утворення, що зумовлює відновлення мембран гепатоцитів, а також підвищує їх резистентність. Антиоксидантний ефект Еспа-ліпону сприяє більш ефективній репарації молекул ДНК після руйнування внаслідок оксидативного стресу. В останні роки препарати α-ліпоєвої кислоти широко призначаються дітям та підліткам при полінейропатії (насамперед діабетичній), при різних захворюваннях печінки (гепатити різної етіології, цироз, діабетична гепатопатія, гостра печінкова недостатність тощо), отруєннях грибами та важкими металами [20, 23]. Здатність α-ліпоєвої кислоти знижувати інсулінорезистентність, пригнічувати процеси вивільнення жирних кислот з жирової тканини, знижувати вміст холестерину та його атерогенних фракцій може бути використана у хворих з метаболічним синдромом та гіпоталамічним синдромом пубертатного періоду [21].

Доведено, що α-ліпоєва кислота покращує катаболізм ліпідів, підвищує рівень протеїнів у сироватці крові, сприяє регенерації окиснених антиоксидантних систем, здійснює рецикл вітаміну Е і таким чином захищає організм від дії вільних радикалів. Всі ці властивості α-ліпоєвої кислоти зумовлюють доцільність її застосування в комплексному лікуванні атеросклерозу та у профілактиці серцево-судинних захворювань [12]. Виявлені авторами зміни показників ліпідного обміну на фоні змін з боку серцево-судинної системи у дітей, хворих на ВГ, свідчать про необхідність доповнення основної терапії препаратами α-ліпоєвої кислоти. Призначення таким хворим препарату Еспа-ліпон протягом 3 місяців в дозі 600 мг на добу зумовлює вірогідне зниження рівнів ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, аполіпопротеїну А та атерогенного індексу, що в подальшому зменшує ризик виникнення ускладнень з боку серцево-судинної системи.

Суттєвими при ВГ є гепатопротекторні властивості Еспа-ліпону, його здатність підвищувати кількість глікогену в печінці, позитивно впливати на регенерацію тканин [20, 21].

## Висновки

1. Клінічний досвід застосування препаратів α-ліпоєвої кислоти в дитячому та підлітковому віці, накопичений за останні роки, свідчить про їх високу ефективність та безпечність при багатьох захворюваннях і станах, особливо при таких, що супроводжуються оксидативним стресом.
2. Хворим на ВГ на фоні замісної терапії препаратами L-тироксину необхідно призначення препаратів метаболічної та антиоксидантної дії, одним з яких є Еспа-ліпон.
3. Включення Еспа-ліпону до стандартної схеми лікування вродженого гіпотиреозу у дітей (600 мг на добу) вже через 3 місяці терапії значно прискорює зворотний розвиток атерогенних змін ліпідного обміну.
4. Еспа-ліпон є безпечним засобом, який не викликає побічних небажаних явищ і може призначатися хворим молодого віку при ВГ з метою нормалізації показників ліпідного обміну та профілактики серцево-судинних порушень.

## Література

1. Большова О.В., Самсон О.Я., Музь В.А. Врожденный гипотиреоз // *Эндокринология*. – 2010. – №2. – С. 261–277.
2. Уроджений гіпотиреоз: сучасні аспекти патогенезу, клініки, діагностики і лікування / О.В. Большова, В.А. Музь, І.Ю. Шевченко, О.Я. Самсон // *Укр. терапевт. журнал*. – 2005. – №3. – С. 102–107.
3. Петеркова В.А. Врожденный гипотиреоз / В.А. Петеркова, О.Б. Безлепкина // *Лечащий врач*. – 2004. – №6. – С. 5–7.
4. Петунина Н.А. Гипотиреоз / Н.А. Петунина // *Consilium Medicum*. – 2008. – №9. – С. 49–53.
5. LaFranchi S.H. Increasing incidence of congenital hypothyroidism: some answers, more questions / S.H. LaFranchi // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96. – P. 2395–2397.
6. Trends in incidence rates of congenital hypothyroidism related to select demographic factors: Data from the United States, California, Massachusetts, New York, and Texas / Hinton C.F., Harris K.B., Borgfeld L. [et al.] // *Pediatrics*. – 2010. – Vol. 125, Suppl. 2. – P. S37–S47.
7. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-years retrospective population-based study in Quebec / Johnny Deladoey, Jean Ruel, Yves Giguere, and Guy Van Vliet // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96. – P. 2422–2429.
8. Вторичные эндокринные кардиомиопатии в детском возрасте / А.П. Волосовец, С.П. Кривопустов, И.М. Криворук, Е.Ф. Черний // *Здоровье ребенка*. – 2006. – №1.
9. Чиркин А.А. Липидный обмен / А.А. Чиркин, Е.А. Доценко, Г.И. Юпатов. – М.: Медлитература, 2003. – 122 с.
10. Благосклонная Я.В. Гиперлипидемия / Я.В. Благосклонная, Е.В. Шляхто, А.Ю. Бабенко. *Эндокринология: учебник для мед. вузов*. – СПб.: СпецЛит, 2004. – С. 374–391.
11. Gotto A.M. Emerging perspectives on lipid management: international approaches and global challenges / A.M. Gotto // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 88, №8. – P. 876–881.
12. Gotto A.M. Evolving concepts of dyslipidemia, atherosclerosis, and cardiovascular disease / A.M. Gotto // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46. – P. 1219–1224.
13. Bustamante J., Lodge J.K., Marocco L. et al. Alpha-lipoic acid in liver metabolism and disease // *Free Rad. Biol. and Med.* – 1998. – Vol. 24, №6. – P. 1023–1039.
14. Decreased lipid intermediate levels and lipid oxidation rates despite normal lipolysis in patients with hypothyroidism / Signe Gjedde, Lars Christian Gormsen, Jorgen Rungby [et al.] // *Thyroid*. – 2010. – Vol. 20, №8. – P. 843–849.
15. Петеркова В. А. Скрининг врожденного гипотиреоза в Российской Федерации / В.А. Петеркова, Т.А. Клименко // *Фарматека*. – 2009. – №3. – С. 54–58.
16. Балаболкин М.И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская. – М.: Медицина, 2002. – 752 с.
17. Increased central arterial stiffness in hypothyroidism / Obuobie K., Smith J., Evans L.M. [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 4662–4666.
18. Роль гормонального анализа в нозологической диагностике и контроле терапии врожденного первичного гипотиреоза / Шилин Д.Е., Швора Н.М., Пиков М.И. [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2003. – №8. – С. 11–17.
19. Корпачев В.В. Лекарственные формы тиоктовой кислоты / В.В. Корпачев // 100 избранных лекций по эндокринологии / Под ред. Ю.И. Караченцева, А.В. Казакова, Н.А. Кравчун, И.М. Ильиной. – Харьков, 2009. – С. 142–151.
20. Большова Е.В. Клинические аспекты применения тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты у детей и подростков // *Радиационная педиатрия*. – 2010. – №4. – С. 3–8.
21. Большова О.В., Малиновська Т.М., Музь В.А. Застосування тіоктової кислоти для корекції дисліпопротеїдемії в дітей та підлітків, хворих на метаболічний синдром // *Ліки України*. – 2010. – №10 (146). – С. 94–98.
22. National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Blood cholesterol levels in children and adolescents, 1991.
23. Аметов А.С. Патогенетическая терапия диабетической полинейропатии / А.С. Аметов, Т.Н. Солуянова // *Міжнар. ендокринол. журн.* – 2010. – №8 (32). – С. 33–34.