

Роль вітаміна А в функціонуванні щитовидної залози у підлітків



Д.А. Кашкалда, Ю.В. Волкова,
С.І. Турчина

ГУ «Інститут охорони здоров'я дітей
і підлітків НАМН України», Харків

Цель работы — выяснить роль витамина А в формировании дистиреоза у подростков с диффузным нетоксическим зобом (ДНЗ).

Материалы и методы. Обследованы 59 подростков (35 девочек и 24 мальчика) 10–17 лет с ДНЗ, проживающих в условиях легкого дефицита йода. В сыворотке крови определяли уровень тиреотропина (ТТГ) и свободного тироксина (fT₄) иммуноферментным методом, витамина А — флуориметрическим методом.

Результаты и обсуждение. Установлена зависимость между концентрацией витамина А и уровнем ТТГ. Регистрируется прогрессирующее снижение содержания ретинола с развитием тиреоидной недостаточности. При субклиническом гипотиреозе (ТТГ/fT₄ > 0,29 усл. ед.) концентрация витамина А снижается в 1,6 раза по сравнению с эутиреозом (ТТГ/fT₄ < 0,19 усл. ед.) (p < 0,05). Выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем ретинола и ТТГ (r = -0,50; p < 0,002). Отмечено снижение концентрации витамина А у девочек по сравнению с мальчиками (p < 0,04).

Выводы. Развитие функциональной напряженности тиреоидной системы сопровождается прогрессирующим снижением концентрации витамина А с минимальными значениями при субклиническом гипотиреозе. Выявлены половые особенности изменений уровня ретинола при ДНЗ.

Ключевые слова: диффузный нетоксический зоб, подростки, витамин А.

Среди всех заболеваний эндокринной системы ведущее место занимает тиреоидная патология [2], которая за два последних десятилетия стала самой распространенной как у взрослых, так и у детей [7]. Наиболее частой формой тиреопатии у детей и подростков является диффузный нетоксический зоб (ДНЗ) [14]. По данным официальной статистики, в Украине в структуре распространенности всех заболеваний эндокринной системы диффузный зоб у детей и подростков занимает 58,3 %, распространенность же всех форм зоба среди детей до 18 лет составляет 4,7 % [4].

Ведущую роль в этиологии ДНЗ играет йодный дефицит. Но так как в регионах Украины с легким йодным дефицитом распространенность ДНЗ достаточно высока, то можно с уверенностью говорить о том, что на формирование данной патологии влияют также другие природные и антропогенные факторы. Среди них — постоянно

ухудшающаяся экологическая обстановка, генетически обусловленные дефекты синтеза и преобразования тиреоидных гормонов, аутоиммунное поражение щитовидной железы (ЩЖ), вредные привычки и др. [8].

Исследования последних лет указывают на вклад дисбаланса микронутриентов в процессы, определяющие формирование зоба [3, 10, 11]. Так, сочетанный дефицит йода и витаминов, особенно в период полового созревания [12], существенно нарушает функционирование ЩЖ [19, 22]. В частности, установлено, что течение эндемического зоба в регионах, в которых сочетается дефицит йода и витамина А (ретинола), имеет более тяжелый характер, чем при монодефиците йода [20–22]. Указанный факт объясняется тем, что ретинол участвует в процессах, регулирующих выработку тиреотропного гормона гипофизом, активность тиреоидной дейодиназы и белка —

Стаття надійшла до редакції 20 серпня 2014 р.

транспортера йода, тем самым модулируя метаболизм гормонов ЩЖ [3, 17]. Также доказано, что использование препаратов витамина А значительно повышает эффективность лечения больных с гипотиреозом [19].

В то же время лишь в единичных работах обсуждается роль витаминов в формировании патологии ЩЖ у детей и подростков, а механизмы взаимосвязи тиреоидных гормонов и витамина А при ДНЗ изучены недостаточно.

Цель работы — выяснить роль витамина А в формировании дистиреоза у подростков с диффузным нетоксическим зобом.

Материалы и методы

В ходе исследования изучен уровень витамина А (ретинола) и его взаимосвязь с функциональным состоянием ЩЖ у 59 подростков (35 девочек и 24 мальчика) 10–17 лет с ДНЗ, проживающих в условиях легкого йодного дефицита. Контрольную группу составил 41 практически здоровый сверстник (22 девочки и 19 мальчиков) без патологии ЩЖ, с нормальным половым и физическим развитием.

Уровень ретинола в сыворотке крови определяли флуориметрическим методом [9], тиреотропина (ТТГ) и свободного тироксина (fT_4) — иммуноферментным методом (наборы «НПЛ Гранум», Украина).

Учитывая данные литературы [1, 5, 15, 16], а также результаты собственных исследований, значения ТТГ менее 2,5 мМЕ/л расценивали как «нормальные», от 2,5 до 4,0 мМЕ/л — как «нормально высокие», а показатели более 4,0 мМЕ/л — как «повышенные».

Функциональное состояние ЩЖ оценивали по величине соотношения ТТГ/ fT_4 . Так, значения ТТГ/ fT_4 менее 0,19 усл. ед. характерны для подростков с эутиреоидным состоянием ЩЖ; показатели в диапазоне от 0,19 до 0,29 усл. ед. указывают на функциональную напряженность в тиреоидной системе и являются признаком минимальной тиреоидной недостаточности (МТН), а увеличение соотношения ТТГ/ fT_4 более 0,29 усл. ед. свидетельствует о формировании субклинического гипотиреоза (СГ) [13].

На основании указанной градации пациенты с ДНЗ были разделены на следующие группы:

- I группа — пациенты с эутиреоидным состоянием ЩЖ (ТТГ/ fT_4 < 0,19 усл. ед.);
- II группа — подростки с признаками МТН (ТТГ/ fT_4 от 0,19 до 0,29 усл. ед.);
- III группа — пациенты с признаками СГ (ТТГ/ fT_4 > 0,29 усл. ед.).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ Statgraphics Plus 5.0. Для оценки достоверности использовали критерий Вилкоксона — Манна —

Уитни (u) и углового преобразования Фишера (φ). Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента Спирмена (r).

Результаты и обсуждение

Изучение уровня ретинола в сыворотке крови у подростков контрольной группы позволило определить оптимальные его значения и разработать критерии для качественной оценки полученных результатов. В ходе статистической обработки было изучено перцентильное распределение показателей с общепринятым ранжированием (10–25–50–75–90-й перцентили) у практически здоровых подростков. Доказано, что значения менее 0,53 мкмоль/л (менее 10-й перцентили) и более 1,61 мкмоль/л (более 90-й перцентили) являются пониженными и повышенными соответственно. Также показано, что у мальчиков концентрация ретинола в сыворотке крови ($(1,02 \pm 0,09)$ мкмоль/л) была достоверно выше, чем у девочек ($(0,85 \pm 0,09)$ мкмоль/л; $p_u < 0,05$), что указывает на существование половых особенностей в уровне витамина А у подростков (рис. 1).

Исследование содержания ретинола у больных с ДНЗ позволило установить, что, как и у здоровых подростков, показатели, определяемые у мальчиков ($(1,58 \pm 0,16)$ мкмоль/л), были достоверно выше, чем у девочек ($(1,15 \pm 0,10)$ мкмоль/л; $p_u < 0,05$), и независимо от пола превышали контрольные значения. В то же время, несмотря на то что средние по группе показатели ретинола превышали контроль (табл. 1), при индивидуальном анализе с использованием разработанных критериев для оценки уровня ретинола нормальные значения определены у половины обследованных, у трети (32,2 %) концентрация витамина А в сыворотке крови была повышена и лишь у 10,2 % — снижена.

Результаты исследования функционального состояния ЩЖ, представленные в табл. 1, свиде-

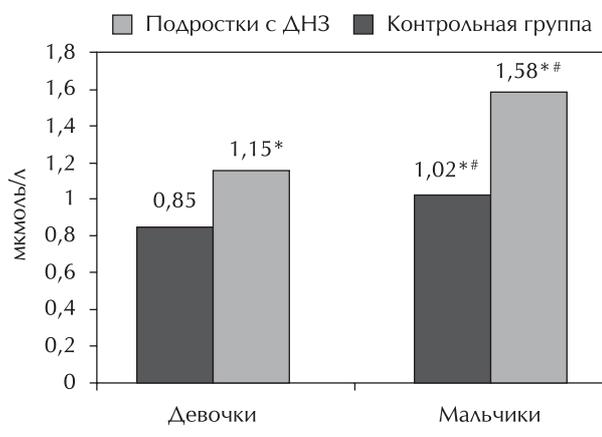


Рис. 1. Содержание ретинола у здоровых подростков и пациентов с ДНЗ. * Отличия по сравнению с контролем достоверны ($p < 0,05$); # отличия по сравнению с девочками достоверны ($p < 0,05$)

Таблиця 1

Уровень ретинола, ТТГ и fT_4 у здоровых подростков и пациентов с ДНЗ

Показатели	Контрольная группа			Основная группа			
	n	M ± m	Me	n	M ± m	Me	p_u
ТТГ, мМЕ/л	84	2,17 ± 0,16	1,95	59	3,4 ± 0,38	2,8	0,05
fT_4 , пмоль/л	83	15,95 ± 0,34	16,0	59	17,90 ± 0,45	17,7	0,05
Ретинол, мкмоль/л	41	0,93 ± 0,06	0,8	59	1,31 ± 0,09	1,2	0,004

тельствуют о том, что, несмотря на отсутствие у подростков с ДНЗ клинических признаков гипотиреоза, средние по группе значения уровня ТТГ были достоверно выше, а fT_4 — ниже контрольных значений. При индивидуальном анализе установлено, что уровень ТТГ меньше 2,5 мМЕ/л («нормальный») имели 44,0 % из обследованных детей; у 27,1 % подростков содержание ТТГ пребывало в пределах от 2,5 мМЕ/л до 4,0 мМЕ/л («нормально высокие»), а у 28,8 % больных ДНЗ показатель был выше 4,0 мМЕ/л («повышенный»).

При сопоставлении концентрации ретинола в сыворотке крови у больных с ДНЗ и различным уровнем ТТГ доказано, что у пациентов с «повышенными» значениями гормона уровень ретинола ($0,94 \pm 0,14$) мкмоль/л был достоверно ниже, чем у подростков с «нормальными» ($1,54 \pm 0,14$) мкмоль/л; $p_{u1} < 0,05$) и «нормально высокими» ($1,31 \pm 0,12$) мкмоль/л; $p_{u2} < 0,05$) показателями гормона (рис. 2).

Существование тесной взаимосвязи между ретинолом и ТТГ у больных с ДНЗ подтверждено результатами корреляционного анализа, в ходе которого получена отрицательная корреляция уровня витамина А с показателями ТТГ ($r = -0,50$; $p < 0,002$).

Еще более отчетливо зависимость между функциональным состоянием ЩЖ и содержанием ретинола показана при анализе показателей витамина А у пациентов с различной величиной соотношения ТТГ/ fT_4 . Так, установлено, что у под-

ростков с признаками СГ (ТТГ/ $fT_4 > 0,29$ усл. ед.) концентрация ретинола в сыворотке крови была в 2 раза ниже, чем у подростков с МТН (ТТГ/ fT_4 в диапазоне от 0,19 до 0,29 усл. ед.) и эутиреоидным состоянием ЩЖ (ТТГ/ $fT_4 < 0,19$ усл. ед.) (рис. 3).

Также при индивидуальном анализе уровня витамина А с учетом разработанных критериев его качественной оценки установлено, что у подростков с ДНЗ в состоянии эутиреоза повышенное содержание витамина А встречается у 46,1 % пациентов, что достоверно чаще, чем у больных с признаками МТН (19,2 %; $p_{\Phi 1} < 0,05$), и особенно в состоянии СГ (7,7 %; $p_{\Phi 2} < 0,001$).

Таким образом, результаты исследования указывают на достоверное снижение концентрации ретинола у подростков с СГ. Данный факт позволил предположить значимый вклад недостатка витамина А в процессы формирования тиреоидной дисфункции у подростков с ДНЗ.

С целью подтверждения высказанной гипотезы был проведен анализ уровня ТТГ и fT_4 в группах больных с ДНЗ, имеющих нормальные (от 0,53 до 1,61 мкмоль/л), низкие (менее 0,53 мкмоль/л) и высокие (более 1,61 мкмоль/л) показатели витамина А. Представленные в табл. 2 данные указывают на то, что в группе пациентов с низкими значениями ретинола показатели ТТГ практически в два раза выше ($4,0 \pm 0,65$) мкмоль/л, чем у больных с повышенными значениями витамина А ($2,63 \pm 0,25$) мкмоль/л; $p_u < 0,06$).

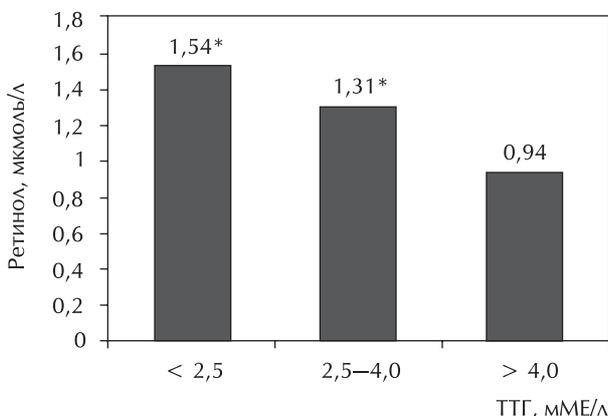


Рис. 2. Уровень ретинола у подростков с ДНЗ с различными показателями ТТГ. * Отличия по сравнению с группой с уровнем ТТГ > 4,0 мМЕ/л достоверны ($p_u < 0,01$)

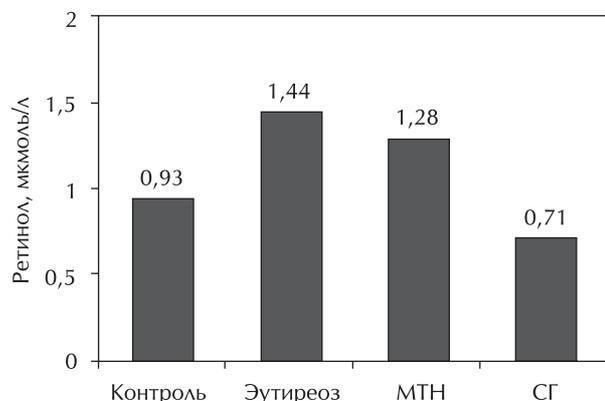


Рис. 3. Содержание ретинола у подростков с ДНЗ в зависимости от функционального состояния ЩЖ

Таблиця 2

Уровень ТТГ и fT4 у подростков с ДНЗ в зависимости от содержания ретинола

Показатели	Уровень ретинола в сыворотке крови					
	низкий (< 0,53 мкмоль/л)		нормальный (0,53—1,61 мкмоль/л)		высокий (> 1,61 мкмоль/л)	
	n	M ± m; Me	n	M ± m; Me	n	M ± m; Me
Ретинол, мкмоль/л	6	0,32 ± 0,03; 0,3	34	1,01 ± 0,06; 0,94	19	2,14 ± 0,09; 2,0
ТТГ, мМЕ/л	6	4,0 ± 0,65; 4,1	34	3,7 ± 0,63; 3,1	19	2,63 ± 0,25; 2,4
fT4, пмоль/л	6	19,42 ± 1,1; 19,95	34	16,85 ± 0,6; 17,1	19	18,51 ± 0,89; 18,2

Обращает на себя внимание и тот факт, что при низком содержании ретинола у половины подростков с ДНЗ был диагностирован СГ, который значительно реже определяли у пациентов с нормальными и высокими показателями концентрации витамина А в сыворотке крови (у 35,0 и 10,5 % пациентов соответственно). Следует отметить, что нами не получена четкая зависимость между содержанием ретинола и свободной фракцией тироксина.

Выявленные изменения уровня витамина А у подростков с различным функциональным состоянием ЩЖ, по-видимому, связаны с изменением экспрессии гена ТТГ у пациентов с ДНЗ [23], о чем свидетельствует более высокий уровень ТТГ у пациентов с низким содержанием ретинола.

Особый интерес представляют данные об увеличении уровня витамина А у трети обследованных подростков с ДНЗ. Учитывая данные литературы о влиянии ретиноевой кислоты на повышение активности тиреоидной дейодиназы и белка — транспортера йода, увеличение уровня сывороточного трийодтиронина и, как следствие, улучшение всасывания йодида клетками ЩЖ [17, 19, 21], нельзя исключить, что высокие значения витамина А у детей с эутиреозом и МТН являются следствием нарушения метаболизма ретинол-связывающего белка [18] и/или снижения чувствительности ретинол-зависимых рецепторов к тиреоидным гормонам [6]. Любые отклонения в состоянии рецепторного аппарата тканей органов-

мишеней ведут к искажению или невозможности реализации действия гормона, специфического для данного элемента тиреоидной системы, а следовательно, и к отклонениям или прекращению функционирования соответствующего органа.

Выводы

Таким образом, проведенные исследования подтверждают существование тесной взаимосвязи между витамином А и функциональным состоянием гипофизарно-тиреоидной системы. Установлено, что низкое содержание витамина А сопровождается функциональной напряженностью тиреоидной системы и формированием субклинического гипотиреоза у половины обследованных. Среди пациентов с повышенными значениями витамина А тиреоидная недостаточность диагностируется достоверно реже (10,5 %; $p_0 < 0,05$). Отмечены половые особенности концентрации витамина А у подростков с диффузным нетоксическим зобом, о чем свидетельствуют более высокие значения ретинола у мальчиков по сравнению с девочками. Учитывая тот факт, что независимо от пола подростки с диффузным нетоксическим зобом имеют более высокий уровень витамина А в сравнении с контролем, необходимо продолжить исследования для углубления представления о механизмах формирования тиреоидной дисфункции в условиях легкого йододефицита.

ЛИТЕРАТУРА

- Власенко М.В. Диффузный нетоксичный зоб у підлітків: генез, діагностика, лікування: Автореф. дис... д-ра. мед. наук: 14.01.14. — К., 2008. — 39 с.
- Воскобойник А.Г., Гулий Т.В. Может ли сопутствующая тиреоидная патология влиять на фенотип карцином щитовидной железы // Журнал НАМН України. — 2013. — Т. 19, № 1. — С. 46—56.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Кошелева Н.Г. Молекулярные синергисты йода: новые подходы к эффективной профилактике и терапии йоддефицитных заболеваний у беременных // РМЖ. — 2011. — Т. 19, № 1 (Мать и дитя. Акушерство и гинекология). — С. 51—59.
- Зелінська Н.Б., Терещенко А.В., Руденко А.Г. Стан надання спеціалізованої допомоги дітям з ендокриною патологією в Україні у 2012 році та перспективи її розвитку // Український журнал дитячої ендокринології. — 2013. — № 3. — С. 31—39.
- Кияев А.В., Савельев А.И., Герасимова А.Ю. и др. Референтные значения тиреотропного гормона и распространенность субклинических нарушений функции щитовидной железы у подростков в регионе легкого йодного дефицита // Проблемы эндокринологии. — 2008. — Т. 54, № 4. — С. 14—17.
- Ключников С.О., Гнетнева Е.С., Нечаева Н.А. Витамин А и β-каротин: целесообразность применения в педиатрической практике // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 6. — С. 117—122.
- Кравченко В.І., Постол С.В. Динаміка захворюваності на патологію щитоподібної залози в Україні // Ендокринологічний журнал. — 2011. — Т. 35, № 3. — С. 26—31.
- Маклакова Т.П. Заболевания щитовидной железы у коренного населения Республики Алтай: эпидемиологические, клинические, гормонально-метаболические и профилактические аспекты // Международный эндокринологический журнал. — 2012. — № 6. — С. 39—40.

9. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике / Под ред. А.И. Карпищенко. — 3-е изд., перераб. и доп. — Т. 2. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — С. 177–182.
10. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. — М.: ГеотарМед, 2008. — 957 с.
11. Рустембекова С.А., Аметов А.С., Тлашинова А.М. Элементный дисбаланс при патологии щитовидной железы // РМЖ. — 2008. — № 16. — С. 1078–1081.
12. Савченко О.В., Тюпелев П.А., Гололобова С.С. Содержание микроэлементов в крови городских детей с диффузным нетоксическим зобом // Гигиена и санитария. — 2010. — № 1. — С. 27–29.
13. Сорокман Т.В. Спосіб діагностики функції гіпофізарно-тиреоїдної системи у дітей // Пат. 47072А, UA, МКВ А61В10/00, G01N33/78. — № 2001075037; заяв. 17.07.01; опубл. 17.06.02, Бюл. № 6. — С. 4.
14. Турчина С.И. Диффузный нетоксический зоб и половое созревание // Український журнал дитячої ендокринології. — 2013. — № 1. — С. 11–17.
15. Фадеев В.В. Верхний референсный уровень ТТГ — достаточно ли аргументов для его изменения // Проблемы эндокринологии. — 2008. — Т. 54, № 1. — С. 46–50.
16. Шилин Д.Е. Минимальная тиреоидная недостаточность у детей // Акт. питання ендокринології дітей та підлітків: Матер. наук.-практ. конф. — Х., 2004. — С. 102–103.
17. Biebinger R., Arnold M., Langhans W. et al. Vitamin A repletion in rats with concurrent vitamin A and iodine deficiency affects pituitary TSHbeta gene expression and reduces thyroid hyperstimulation and thyroid size // J. Nutr. — 2007. — 137 (3). — P. 573–577.
18. Eroglu A., Harrison E.H. Carotenoid metabolism in mammals, including man: formation, occurrence, and function of apocarotenoids // J. Lipid Res. — 2013. — Vol. 54, N 7. — P. 1719–1730.
19. Hess S.Y. The impact of common micronutrient deficiencies on iodine and thyroid metabolism: the evidence from human studies // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. — 2010. — Vol. 24, N 1. — P. 117–132.
20. Muhlbauer M., da Silva A.C., Marassi M.P. et al. Retinoic acid modulation of thyroid dual oxidase activity in rats and its impact on thyroid iodine organification // J. Endocrinol. — 2010. — Vol. 205, N 3. — P. 271–277.
21. Silva A.C., Marassi M.P., Muhlbauer M. Retinoic acid effects on thyroid function of female rats // Life Sci. — 2009. — Vol. 84, N 19–20. — P. 673–677.
22. Zimmermann M.B. Interactions of vitamin A and iodine deficiencies: effects on the pituitary-thyroid axis // Int. J. Vitam. Nutr. Res. — 2007. — Vol. 77, N 3. — P. 236–240.
23. Zimmermann M.B., Jooste P.L., Mabapa N.S. Vitamin A supplementation in iodine-deficient African children decreases thyrotropin stimulation of the thyroid and reduces the goiter rate // Am. J. Clin. Nutr. — 2007. — 86 (4). — P. 1040–1044.

Роль вітаміну А у функціонуванні щитоподібної залози в підлітків

Д.А. Кашкалда, Ю.В. Волкова, С.І. Турчина

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків

Мета роботи — з'ясувати роль вітаміну А у формуванні дистиреозу в підлітків з дифузним нетоксичним зобом (ДНЗ).

Матеріали та методи. Обстежено 59 підлітків (35 дівчаток і 24 хлопчики) 10–17 років з ДНЗ, які мешкають в умовах легкого йододефіциту. У сироватці крові визначали рівень тиреотропіну (ТТГ) і вільного тироксину (fT₄) імуноферментним методом, вітаміну А — флуориметричним методом.

Результати та обговорення. Встановлено залежність між концентрацією вітаміну А та рівнем ТТГ. Реєструється прогресивне зниження вмісту ретинолу з розвитком тиреоїдної недостатності. При субклінічному гіпотиреозі (ТТГ/fT₄ > 0,29 ум. од.) концентрація вітаміну А знижується в 1,6 разу порівняно з еутиреозом (ТТГ/fT₄ < 0,19 ум. од.) (p_u < 0,05). Виявлено зворотній кореляційний зв'язок між рівнем ретинолу і ТТГ (r = -0,50; p < 0,002). Відзначено зниження концентрації вітаміну А в дівчаток порівняно з хлопчиками (p_u < 0,04).

Висновки. Розвиток функціональної напруженості тиреоїдної системи супроводжується прогресивним зниженням концентрації вітаміну А з мінімальними значеннями при субклінічному гіпотиреозі. Виявлено статеві особливості змін рівня ретинолу при ДНЗ.

Ключові слова: дифузний нетоксичний зоб, підлітки, вітамін А.

The role of vitamin A in thyroid function in adolescents

D.A. Kashkald, Yu.V. Volkova, S.I. Turchina

SI «Institute of Children and Adolescents Health Care of NAMS of Ukraine», Kharkiv

The aim is to study the role of vitamin A in thyroid dysfunction in adolescents with diffuse nontoxic goiter (DNG).

Materials and methods. The study involved 59 adolescents with DNG (35 girls and 24 boys) aged 10–17 y. o. who live in the conditions of a mild iodine deficiency. The serum levels of TSH, free thyroxine and vitamin A have been studied with use of different methods (ELISA, fluorometric).

Results and discussion. The study has shown a relationship between the concentration of vitamin A and TSH level. The development of thyroid insufficiency was accompanied by a progressive decrease of retinol levels. The vitamin A level reduced by 1,6-fold on a background of subclinical hypothyroidism (TSH/fT₄ > 0.29) vs euthyroidism (TSH/fT₄ < 0.19) (p_u < 0.05). A negative correlation between retinol levels and TSH (r = -0.50; p < 0.002) has been detected. Vitamin A concentration was lower in girls vs boys (p_u < 0.04).

Conclusions. The development of functional tension thyroid system accompanied by a progressive decrease in vitamin A concentration with the lowest values on a background of subclinical hypothyroidism. Gender-specific changes in the retinol level in adolescents with DNG have been registered.

Key words: diffuse nontoxic goiter, adolescents, vitamin A.