

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.012>
УДК 616.379-008.64:616.153.915-053.2



Волкова Н.В.^{1,2} ✉, Солнцева А.В.^{2,3}

¹ 2-я городская детская клиническая больница, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Особенности липидного обмена и компенсации сахарного диабета у детей с аутоиммунным полигландулярным синдромом 3а типа

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Волкова Н.В. – концепция и дизайн исследования, обзор литературы, сбор и обработка материала, анализ данных, написание текста; Солнцева А.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование.

Для цитирования: Волкова Н.В., Солнцева А.В. Особенности липидного обмена и компенсации сахарного диабета у детей с аутоиммунным полигландулярным синдромом 3а типа. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(3):357–370. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.012>

Подана: 19.03.2025

Принята: 28.07.2025

Контакты: volkova_nv@tut.by

Резюме

Введение. Сахарный диабет (СД) 1-го типа связан с высокой сочетанной распространенностью аутоиммунного поражения щитовидной железы с нарушением функции, что может влиять на показатели метаболического контроля с развитием дислипидемии и дисгликемии – модифицируемых факторов риска кардиоваскулярных заболеваний.

Цель. Оценить показатели долговременного гликемического контроля и липидограммы, обеспеченности витамином D у детей с СД 1-го типа и их взаимосвязь с наличием аутоиммунного заболевания щитовидной железы и тиреоидного статуса.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ показателей тиреоидного статуса, гликированного гемоглобина (HbA1c), липидограммы, 25-гидроксиколекальциферола (25(OH)D) у 52 пациентов детского возраста с аутоиммунным полигландулярным синдромом (АПС) 3а типа и 95 детей с СД 1-го типа, у 30 условно здоровых детей.

Результаты. В общей группе пациентов с СД 1-го типа и АПС 3а типа обнаружена прямая корреляция уровня тиреотропного гормона с концентрацией триглицеридов ($r=0,22$, $p=0,009$), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) ($r=0,24$, $p=0,006$) и коэффициентом атерогенности ($r=0,18$, $p=0,035$). Выявлена тенденция к более высоким показателям HbA1c у пациентов с АПС 3а типа на фоне декомпенсации гипотиреоза (8,90 (8,30; 11,70) %), по сравнению с детьми с АПС 3а типа в состоянии эутиреоза (7,40 (7,00; 8,45) %, $p=0,043$ при $p_0=0,008$) и СД 1-го типа (7,70 (6,80; 8,80) %, $p=0,023$ при $p_0=0,005$). На фоне декомпенсации гипотиреоза у пациентов с АПС 3а типа отмечена более высокая распространенность уровня триглицеридов $>1,1$ ммоль/л (50,0%) по сравнению с детьми с АПС 3а типа в состоянии эутиреоза (12,5%, $p=0,018$), с изолированным СД 1-го типа (12,1%, $p=0,008$), группой

контроля (13,3%, $p=0,029$) и уровня ХС-ЛПНП $>2,6$ ммоль/л (70,0%) – по сравнению с группой контроля (26,7%, $p=0,024$).

Заключение. Полученные результаты показывают тесную взаимосвязь тиреоидного статуса, углеводного и липидного обмена у детей с СД 1-го типа, что определяет необходимость раннего выявления и лечения аутоиммунных тиреопатий для компенсации заболевания и профилактики дислипидемии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунные тиреоидные заболевания, липидограмма, дислипидемия, гликированный гемоглобин

Volkava N.^{1,2} ✉, Solntsava A.^{2,3}

¹ 2nd City Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Features of Lipid Metabolism and Diabetes Compensation in Children with Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 3a

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Volkava N. – study concept and design, literature review, information collecting and processing, data analysis, text writing; Solntsava A. – study concept and design, editing.

For citation: Volkava N., Solntsava A. Features of Lipid Metabolism and Diabetes Compensation in Children with Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 3a. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(3):357–370. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PE.2025.13.3.012>

Submitted: 19.03.2025

Accepted: 28.07.2025

Contacts: volkova_nv@tut.by

Abstract

Introduction. Type 1 diabetes (T1D) is associated with a high prevalence of autoimmune thyroid diseases (AITD). They may affect metabolic control and cause dyslipidemia and dysglycemia, which are modifiable risk factors for cardiovascular diseases.

Purpose. To evaluate the parameters of long-term glycemic control and lipidogram, and vitamin D status in children with T1D and their correlation with AITD and thyroid status.

Materials and methods. A comparative analysis of thyroid status, glycated hemoglobin (HbA1c), lipidogram, and 25-hydroxycholecalciferol (25(OH)D) of 52 pediatric patients with autoimmune polyglandular syndrome (APS) type 3a, 95 children with T1D and 30 healthy children was performed.

Results. In the general group of patients with T1D and APS type 3a, thyroid-stimulating hormone levels correlated with triglycerides levels ($r=0.22$, $p=0.009$), very low-density lipoprotein cholesterol levels (VLDL) ($r=0.24$, $p=0.006$), and atherogenicity index ($r=0.18$, $p=0.035$). A tendency to higher HbA1c levels was revealed in patients with APS type 3a and decompensated hypothyroidism (8,90 (8,30; 11,70) %), compared to euthyroid children with APS type 3a (7.40 (7.00; 8.45) %, $p=0.043$ with $p_0=0.008$) and T1D (7.70 (6.80;

8.80) %, $p=0.023$ with $p_0=0.005$). Patients with APS type 3a APS with decompensated hypothyroidism demonstrated higher prevalence of triglyceride levels >1.1 mmol/l (50.0%) than euthyroid children with APS type 3a (12.5%, $p=0.018$), isolated T1D (12.1%, $p=0.008$) and the control group (13.3%, $p=0.029$); as well as LDL-C levels >2.6 mmol/L (70.0%) compared to the control group (26.7%, $p=0.024$).

Conclusion. The obtained results show a close relationship between thyroid status, and carbohydrate and lipid metabolism in children with T1D, which determines the necessity of early detection and treatment of AITD for diabetes compensation and dyslipidemia prevention.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, autoimmune thyroid diseases, lipidogram, dyslipidemia, glycated hemoglobin

■ ВВЕДЕНИЕ

Макрососудистые осложнения являются основной причиной заболеваемости и смертности у взрослых пациентов с СД 1-го типа. В детском возрасте хронические кардиоваскулярные нарушения встречаются редко, но первые субклинические проявления могут отмечаться в течение первого десятилетия после постановки диагноза СД [1]. Установлено, что развитие СД 1-го типа в первую декаду жизни сопряжено с втрое большим риском сердечно-сосудистых заболеваний, чем его диагностика на третьем десятилетии. Это позволяет рассматривать подростковый возраст как критический период в формировании этих осложнений [2].

Одним из сдерживающих условий в снижении кардиоваскулярных заболеваний является несвоевременное выявление и коррекция модифицируемых факторов риска у детей с СД 1-го типа [3]. К числу таких факторов относится дислипидемия [4]. Согласно Консенсусу Европейского общества по борьбе с атеросклерозом, высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) рассматривается как причинный маркер в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Отмечена значимость в развитии макрососудистых осложнений гипертриглицеридемии, атерогенность которой связана с повышенным содержанием остатков липопротеинов, богатых триглицеридами, увеличением выработки мелких плотных частиц ЛПНП и низким содержанием холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) [6]. Международное общество по изучению детского и подросткового диабета (ISPAD) и Американская диабетическая ассоциация (ADA) рекомендуют в качестве целевых показателей уровень ХС-ЛПНП $<2,6$ ммоль/л; ХС-ЛПВП – $>0,91$ ммоль/л; триглицеридов – $<1,7$ ммоль/л. Повышение уровня ХС-ЛПНП $>3,4$ ммоль/л является основанием для назначения статинов [7, 8]. Согласно рекомендациям Польского общества борьбы с диабетом, верхней границей оптимальной концентрации триглицеридов у детей является $1,1$ ммоль/л [9].

СД 1-го типа связан с высокой распространенностью сопутствующих аутоиммунных тиреоидных заболеваний (АИТЗ), которые могут вносить дополнительный вклад в развитие дислипидемии посредством нарушения тиреоидной функции и эффекта хронического воспаления [10].

Исследований, рассматривающих риск раннего атеросклероза при АИТЗ у детей, мало, и их результаты противоречивы. Есть сообщения о более высоких показателях

толщины комплекса интима – медиа сонных артерий (маркера субклинического атеросклероза) [11] и снижении индекса пульсации сонных артерий [12] у детей и молодых взрослых с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) по сравнению с контрольной группой, независимо от тиреоидной функции. Но наличие данных закономерностей подтверждено не во всех работах [13]. Таким образом, само по себе хроническое воспаление, сопровождающее любое аутоиммунное заболевание, вероятно, оказывает негативное воздействие на состояние сосудов [12].

С другой стороны, гипотиреоз влияет на липидный профиль за счет нарушения баланса между процессами синтеза, всасывания и выведения холестерина. Последствиями снижения уровня гормонов щитовидной железы являются усиление всасывания холестерина в кишечнике, повышенная выработка частиц с большим содержанием триглицеридов (ЛПОНП и хиломикронов), уменьшение экспрессии рецепторов ЛПНП в печени. В свою очередь рост уровня тиреотропного гормона (ТТГ) на фоне гипотиреоза способствует усилению синтеза холестерина и уменьшению выработки желчных кислот, что ведет к нарушению выведения холестерина из организма [14].

В ряде опубликованных исследований представлены данные о дислипидемии у детей с СД 1-го типа и сопутствующими АИТЗ [12, 15, 16]. Долговременные последствия дислипидемии, связанной с гипотиреозом, у детей остаются неизвестными, но краткосрочные данные свидетельствуют об улучшении липидного профиля при лечении левотироксином и нормализации тиреоидного статуса [10, 17, 18].

Таким образом, изучение влияния АИТЗ на риски формирования сердечно-сосудистых нарушений у детей с СД 1-го типа остается актуальной темой исследований.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить показатели долговременного гликемического контроля и липидограммы, обеспеченности витамином D у детей с СД 1-го типа и взаимосвязь этих данных с наличием аутоиммунного заболевания щитовидной железы и тиреоидного статуса.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 52 ребенка с АПС 3а типа (50 – с сочетанием СД 1-го типа и АИТ, 2 – с СД 1-го типа и болезнью Грейвса) – основная группа, 95 пациентов с СД 1-го типа – группа сравнения. Группу контроля составили условно здоровые дети (n=30).

Выполнено определение основных показателей липидного обмена (общего холестерина (ОХС), ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ХС-ЛОПНП, триглицеридов), глюкозы ферментативным методом с помощью наборов реагентов фирмы Olympus Life (Германия) на биохимическом анализаторе Olympus AU 400 (Япония). Уровни HbA1c определяли в капиллярной крови реагентами Tosoh Corporation (Япония) на анализаторе HCL-723 G-X (Япония), референтный интервал 4,0–6,2%.

Показатели ТТГ, тироксина свободного (Т4 св.), антител к тиреоидной пероксидазе (ТПО), С-пептида в сыворотке крови изучали методом иммуноферментного анализа при помощи наборов Roche Diagnostics GmbH (Германия) на иммунохимическом анализаторе Roche Cobas e 411 (Швейцария). Содержание 25-гидроксиколекальциферола (25(ОН)D) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием диагностических наборов Demeditec Diagnostics GmbH (Германия)

на автоматизированной системе плащечного иммуноферментного анализатора Freedom 75, TECAN Austria GmbH.

При оценке антропометрических данных рассчитывали Z-score роста и индекса массы тела (ИМТ) для пола и возраста с использованием программ Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Anthro и AnthroPlus.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью программ Statistica 10, Excel 2010. При сравнении показателей в нескольких независимых группах использовали непараметрический критерий Краскела – Уоллиса (H) с дальнейшими апостериорными (попарными) сравнениями с помощью критерия z или U-критерия Манна – Уитни в случае наличия статистически значимых различий или различий на уровне статистических тенденций. Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони путем коррекции критического уровня значимости (p_0). P_0 рассчитывали по формуле $0,05/0,5N(N-1)$, где N – количество изучаемых групп. Значения p в диапазоне между рассчитанным p_0 и 0,05 интерпретировали как статистическую тенденцию.

При описании характеристик групп вычислены медианы и интерквартильный размах Me (LQ; UQ). Достоверность различия данных, характеризующих качественные признаки в исследуемых группах, определяли на основании величины критерия соответствия χ^2 , при количестве ожидаемых наблюдений менее 10 рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йейтса (χ^2_{ij}), 5 и менее – точный критерий Фишера (Fdv). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов (ОШ) и рассчитывали 95% доверительный интервал (95% ДИ). Для определения связи между исследуемыми параметрами применен корреляционный тест с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (r) и многомерный линейный регрессионный анализ. Различия между показателями считали статистически значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95,5% ($p < 0,05$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены демографические, анамнестические, антропометрические и клинико-лабораторные данные пациентов на момент включения в исследование. Исследовательские группы были сопоставимы по возрасту, а основная группа и группа сравнения – по стажу СД 1-го типа. Среди пациентов с АПС 3а типа по сравнению с группами сравнения и контроля значительно большую долю составляли девочки.

Нами не установлено различий антропометрических показателей (Z-score роста, ИМТ) в исследовательских группах. Зарегистрировано, что у пациентов с АПС 3а типа и СД 1-го типа уровни глюкозы натощак, HbA1c были значительно выше, а концентрация С-пептида – ниже, чем у здоровых сверстников. Не обнаружено достоверных различий между группами пациентов по основным показателям углеводного обмена: HbA1c, гликемии натощак, С-пептиду и суточной потребности в инсулине.

Выявлены статистически значимые отличия уровня 25(OH)D в исследуемых группах ($N=7,00$, $p=0,030$). При попарных сравнениях по z-критерию различия установлены между пациентами с АПС 3а типа и группой контроля ($p=0,026$). Содержание

Таблица 1
Демографические, анамнестические, антропометрические и клинико-лабораторные данные
пациентов на момент включения в исследование, Me (LQ; UQ)
Table 1
Demographic, anamnestic, anthropometric, and clinical laboratory data of patients at the time
of inclusion in the study, Me (LQ; UQ)

Показатель	Группы			H, p	Статистическая значимость от- личий
	АПС 3а типа (основная) n=52	СД 1-го типа (сравнения) n=95	контрольная n=30		
Возраст, лет	12,33 (10,04; 15,37)	11,58 (9,42; 14,33)	13,34 (11,16; 14,33)	H=2,48, p=0,289	–
Пол: – девочки, n (%) – мальчики, n (%)	35 (67,3) 17 (32,7)	40 (42,1) 55 (57,9)	13 (44,8) 17 (55,2)	$\chi^2=9,13$, $p=0,010$	$\chi^2_{1-2}=8,54$, $p=0,004$ $\chi^2_{1-3}=4,51$, $p=0,034$
Стаж СД 1-го типа, лет	3,59 (1,38; 6,11)	3,75 (1,58; 6,25)	–	U=2452,0, p=0,943	
Доля пациентов с избыточной массой тела, n (%)	11 (21,2)	12 (12,6)	3 (10,0)	$\chi^2=2,58$, p=0,275	–
Z-score ИМТ	0,30 (–0,56; 1,26)	–0,10 (–0,76; 0,47)	–0,02 (–0,41; 0,41)	H=1,53, p=0,467	–
Z-score роста	0,30 (–0,53; 1,30)	0,61 (–0,18; 1,30)	0,81 (0,06; 1,47)	H=2,23, p=0,329	–
HbA1c, %	7,40 (6,90; 8,60)	7,70 (6,80; 8,60)	5,30 (5,20; 5,50)	H=70,33, p<0,001	$z_{1-3}=7,5$, $p_{1-3}<0,001$; $z_{2-3}=7,9$, $p_{2-3}<0,001$
Гликемия натощак, ммоль/л	7,65 (6,30; 11,95)	8,30 (6,30; 11,10)	4,84 (4,51; 5,09)	H=46,47, p<0,001	$z_{1-3}=6,0$, $p_{1-3}<0,001$; $z_{2-3}=6,6$, $p_{2-3}<0,001$
C-пептид, пмоль/л	42,3 (18,1; 141,9)	38,1 (15,67; 121,3)	526,6 (396,6; 633,3)	H=56,29, p<0,001	$z_{1-3}=6,2$, $p_{1-3}<0,001$; $z_{2-3}=7,4$, $p_{2-3}<0,001$
Суточная доза инсу- лина, Ед/кг	0,83 (0,61; 1,00)	0,86 (0,65; 1,12)	–	U=2143,5, p=0,302	–
ТТГ, мкМЕ/мл	2,90 (2,40; 4,00)	2,42 (1,70; 3,30)	2,40 (1,81; 2,99)	H=10,61, p=0,005	$z_{1-2}=3,1$, $p_{1-2}=0,007$; $z_{1-3}=2,5$, $p_{1-3}=0,043$
T4 св., пмоль/л	17,2 (14,8; 20,0)	16,40 (15,0; 18,9)	14,7 (13,7; 15,6)	H=16,67, p=0,0002	$z_{1-3}=3,9$, $p_{1-3}<0,001$; $z_{2-3}=3,6$, $p_{2-3}=0,001$
Антитела к ТПО, МЕ/мл	297,8 (92,0; 641,1)	18,8 (1,9; 28,3)	10,6 (8,0; 13,5)	H=97,09, p<0,001	$z_{1-2}=8,9$, $p_{1-2}<0,001$; $z_{1-3}=8,0$, $p_{1-3}<0,001$
ОХС, ммоль/л	4,29 (3,82; 4,78)	4,33 (3,87; 4,81)	3,90 (3,56; 4,16)	H=10,38, p=0,006	$z_{1-3}=2,6$, $p_{1-3}=0,024$; $z_{2-3}=3,2$, $p_{2-3}=0,005$
Триглицериды, ммоль/л	0,70 (0,60; 0,90)	0,70 (0,58; 0,90)	0,62 (0,47; 0,85)	H=3,28, p=0,194	–
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,55 (1,31; 1,67)	1,65 (1,42; 1,80)	1,35 (1,13; 1,50)	H=20,31, p=0,001	$z_{1-3}=2,5$, $p_{1-3}=0,041$; $z_{2-3}=4,5$, $p_{2-3}<0,001$
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,46 (2,16; 2,98)	2,52 (2,10; 2,98)	2,25 (1,95; 2,65)	H=4,81, p=0,090	–
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,32 (0,27; 0,41)	0,32 (0,27; 0,41)	0,28 (0,21; 0,39)	H=3,94, p=0,139	–
Коэффициент атеро- генности	1,96 (1,52; 2,32)	1,69 (1,36; 2,18)	1,87 (1,59; 2,39)	H=2,91, p=0,233	–
25(OH)D, нг/мл	15,18 (10,75; 20,25)	17,46 (13,17; 22,23)	20,94 (14,36; 24,79)	H=7,00, p=0,030	$z_{1-3}=2,6$, $p_{1-3}=0,026$

25(ОН)D в сыворотке крови у детей с СД 1-го типа статистически не отличалось от показателей здоровых сверстников ($p=0,363$).

В общей группе пациентов с СД 1-го типа и АПС 3а типа отмечена обратная корреляция уровня 25(ОН)D и титра антител к ТПО ($r=-0,18$, $p=0,029$). У пациентов с АПС 3а типа установлена обратная связь показателей 25(ОН)D и HbA1c ($r=-0,34$, $p=0,017$). Среди детей с АПС 3а типа с тяжелым дефицитом витамина D зарегистрирована большая распространенность декомпенсации углеводного обмена (54,5%), чем у пациентов, имеющих уровень 25(ОН)D >10 нг/мл (15,8%, $F_{дв}=0,14$, $p=0,016$).

В результате сравнительной оценки липидного профиля выявлены статистически значимые различия показателей ОХС и ХС-ЛПВП в исследуемых группах (см. табл. 1). Отмечены более высокие показатели ОХС в группах детей с АПС 3а типа ($p=0,024$) и СД 1-го типа ($p=0,005$) по сравнению со здоровыми сверстниками. Установлены статистически значимые различия уровня ХС-ЛПВП между группой контроля и пациентами с АПС 3а типа ($p=0,041$) и СД 1-го типа ($p<0,001$). При проведении попарного сравнения переменных с использованием критерия Манна – Уитни обнаружена тенденция к большей концентрации ХС-ЛПВП у детей с СД 1-го типа в сравнении с детьми с АПС 3а типа ($U=1539,5$, $p=0,036$), однако с учетом поправки Бонферрони ($p_0=0,017$) различия статистически не доказаны.

Более высокий уровень ХС-ЛПВП у лиц с СД 1-го типа, чем в общей популяции, является известным феноменом [19]. Считается, что это связано с усилением активности липопротеинлипазы, индуцированной периферической гиперинсулинемией, что приводит к изменению состава частиц ЛПВП и замедлению катаболизма ApoA-I. Однако повышенный уровень ХС-ЛПВП у пациентов с СД 1-го типа не может рассматриваться как вазопротекторный. Это обусловлено значительными качественными и функциональными нарушениями частиц ЛПВП, такими как снижение способности стимулировать эндотелиальную биодоступность оксида азота, производства супероксида и активности сывороточной параоксоназы (PON-1) [19, 20].

Наши данные в целом согласуются с результатами исследований в других странах: Сербии, где у детей с сочетанием СД 1-го типа и АИТ выявлены более низкие показатели ХС-ЛПВП, чем у сверстников с изолированным СД 1-го типа [12]; Польше, где отмечен более высокий уровень ОХС в группах детей с СД 1-го типа и АПС 3а типа по сравнению с контрольной группой [15].

Однофакторный корреляционный анализ в объединенной группе пациентов с СД 1-го типа и АПС 3а типа показал, что коэффициент атерогенности и ряд других показателей липидограммы были положительно связаны с возрастом, стажем СД 1-го типа, Z-score ИМТ и уровнями HbA1c и ТТГ; выявлена положительная корреляция между концентрацией ТТГ и содержанием триглицеридов и ХС-ЛПОНП (табл. 2).

В многофакторной модели, включающей переменные, которые коррелировали с показателями липидограммы при однофакторном анализе, уровень HbA1c оставался единственным независимым предиктором содержания в сыворотке крови ОХС ($r=0,21$, $p=0,029$), триглицеридов ($r=0,32$, $p<0,001$), ХС-ЛПНП ($r=0,21$, $p=0,029$), ХС-ЛПОНП ($r=0,32$, $p<0,001$) и коэффициента атерогенности ($r=0,29$, $p=0,002$).

Полученные результаты соотносятся с данными ряда исследований, в которых установлена ассоциация неудовлетворительного контроля гликемии у детей с СД 1-го типа с такими нарушениями липидного обмена, как гипертриглицеридемия и повышенный уровень холестерина не-ЛПВП [20–24]. Известно, что инсулин играет

Таблица 2
Результаты однофакторного корреляционного анализа показателей липидограммы у детей в объединенной группе пациентов с СД 1-го типа и АПС 3а типа
Table 2
Results of the univariate correlation analysis of lipidogram parameters in the pooled groups of patients with T1D and APS type 3a

Переменная	ОХС	ТГ	ХС-ЛПВП	ХС-ЛПНП	ХС-ЛПОНП	Коэффициент атерогенности
Возраст	p>0,05	r=0,31 p<0,001	r= -0,17 p=0,045	p>0,05	r=0,31 p<0,001	r=0,26 p=0,003
Стаж СД 1-го типа	r=0,17 p=0,048	r=0,28 p<0,001	p>0,05	p>0,05	r=0,25 p=0,003	r=0,23 p=0,007
Z-score ИМТ	p>0,05	r=0,18 p=0,030	p>0,05	r=0,19 p=0,024	r=0,19 p=0,030	r=0,24 p=0,005
HbA1c	r=0,27 p<0,001	r=0,31 p<0,001	r= -0,18 p=0,036	r=0,33 p<0,001	r=0,33 p<0,001	r=0,39 p<0,001
ТТГ	p>0,05	r=0,22 p=0,009	p>0,05	p>0,05	r=0,24 p=0,006	r=0,18 p=0,035

важную роль в регуляции липидного обмена. Данный гормон подавляет выработку ЛПОНП за счет прямого ингибирующего действия на гепатоциты, антилиполитического эффекта и снижения уровня циркулирующих жирных кислот – субстрата для образования ЛПОНП. Инсулин является мощным активатором липопротеинлипазы и способствует катаболизму ЛПОНП, увеличивает экспрессию рецепторов ЛПНП на гепатоцитах и таким образом стимулирует удаление их из кровотока. Кроме того, инсулин влияет на постпрандиальный липидный метаболизм путем снижения выработки хиломикронов и ускорения их катаболизма [20]. Следовательно, гипертриглицеридемия, характерная для пациентов с СД 1-го типа при неоптимальном контроле гликемии, связана с повышенной продукцией ЛПОНП на фоне относительной недостаточности инсулина. Повышение уровня ХС-ЛПНП является вторичным по отношению к повышенной выработке ЛПОНП, которые трансформируются в липопротеины промежуточной, а затем низкой плотности [20].

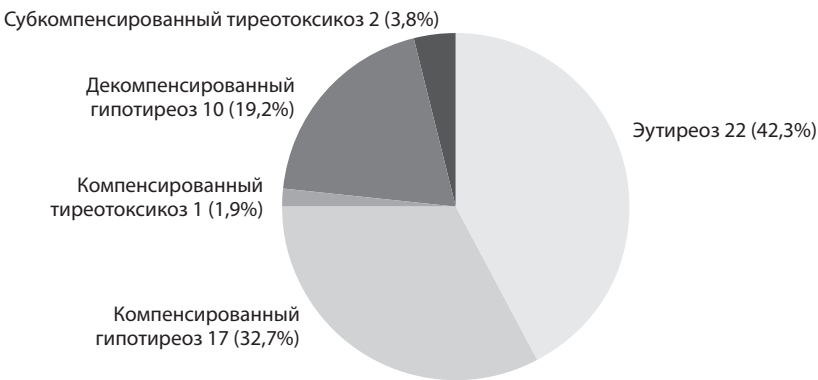


Рис. 1. Тиреоидный статус у пациентов с АПС 3а типа на момент включения в исследование
Fig. 1. Thyroid status in patients with APS type 3a at the time of inclusion in the study

Распределение тиреоидного статуса у пациентов с АПС 3а типа на момент включения в исследование представлено на рис. 1.

У пациентов с АПС 3а типа с нарушениями тиреоидной функции (n=30) отмечены более высокие уровни антител к ТПО (371,75 (237,40; 900,00) МЕ/мл) по сравнению со сверстниками с эутиреозом (n=22, 150,0 (53,40; 345,20) МЕ/мл), $U=164,0$, $p=0,002$).

Для оценки влияния функции щитовидной железы и тиреоидного статуса на углеводный и липидный обмен пациенты с АПС 3а типа были разделены на 3 подгруппы:

- 1-я подгруппа – с декомпенсацией гипотиреоза (n=10);
- 2-я подгруппа – с нарушениями функции щитовидной железы в состоянии медикаментозной компенсации (n=18): 17 пациентов с гипотиреозом; 1 – с тиреотоксикозом;
- 3-я подгруппа – пациенты без нарушения тиреоидной функции (n=22).

Проведена сравнительная оценка показателей HbA1c и липидограммы в выделенных подгруппах пациентов с АПС 3а типа, группе сравнения и контроля. Подгруппы были сопоставимы по возрасту, стажу СД 1-го типа и Z-score ИМТ. В 1-й подгруппе пациентов с АПС 3а типа зарегистрированы значительно более высокие уровни ТТГ по сравнению с остальными группами (табл. 3).

При попарном сравнении показателей липидограммы в исследуемых группах с использованием критерия Манна – Уитни и применением поправки Бонферрони ($p_0=0,005$) нами выявлена тенденция к более высокому уровню триглицеридов у детей с АПС 3а типа с декомпенсированным гипотиреозом (1,10 (0,70; 1,40) ммоль/л) по сравнению со сверстниками с АПС 3а типа с медикаментозной компенсацией тиреоидного статуса (0,70 (0,60; 0,80) ммоль/л), пациентами с СД 1-го типа (0,70 (0,59; 0,90) ммоль/л) и контролем (0,62 (0,47; 0,85) ммоль/л) (рис. 2).

Таблица 3
Характеристики подгрупп пациентов, Me (LQ; UQ)

Table 3
Characteristics of the subgroups, Me (LQ; UQ)

Показатель	1-я подгруппа АПС 3а типа	2-я подгруппа АПС 3а типа	3-я подгруппа АПС 3а типа	СД 1-го типа	Контроль	H, p	Статистическая значимость отличий
	n=10	n=18	n=22	n=95	n=30		
Возраст, лет	15,38 (10,50; 16,33)	11,58 (8,58; 13,50)	13,79 (10,83; 15,58)	11,58 (9,42; 14,33)	13,34 (11,16; 14,33)	H=5,99, p=0,200	–
Стаж СД 1-го типа, лет	3,71 (1,42; 5,48)	4,79 (2,59; 8,08)	3,09 (1,17; 5,66)	3,75 (1,58; 6,25)	–	H=1,95, p=0,582	–
Z-score ИМТ	0,40 (0,01; 0,83)	0,29 (–0,88; 1,05)	–0,23 (–1,01; 0,47)	–0,10 (–0,76; 0,47)	–0,02 (–0,41; 0,41)	H=5,50, p=0,240	–
ТТГ, мкМЕ/мл	5,55 (5,20; 8,25)	2,96 (2,40; 3,90)	2,60 (1,92; 3,20)	2,42 (1,70; 3,30)	2,40 (1,81; 2,99)	H=33,18 p<0,001	$z_{1-2}=3,2$, $p_{1-2}=0,015$; $z_{1-3}=4,4$, $p_{1-3}<0,001$; $z_{1-4}=5,4$, $p_{1-4}<0,001$; $z_{1-4}=5,0$, $p_{1-4}<0,001$

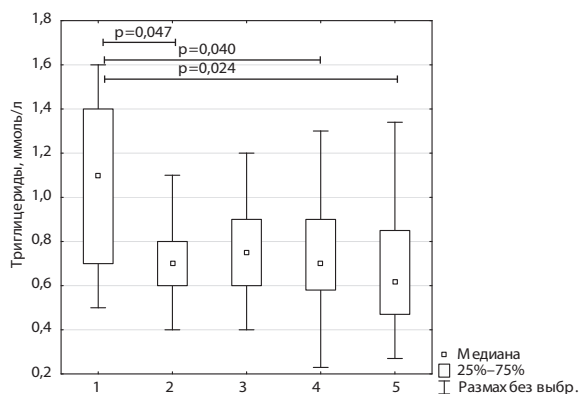


Рис. 2. Уровни триглицеридов в исследуемых группах: 1 – АПС 3а типа с декомпенсацией гипотиреоза; 2 – АПС 3а типа на фоне компенсации тиреоидного статуса; 3 – АПС 3а без нарушения тиреоидной функции; 4 – СД 1-го типа; 5 – группа контроля
Fig. 2. Triglyceride levels in the study groups: 1 – APS type 3a with decompensated hypothyroidism; 2 – APS type 3a with compensation of the thyroid status; 3 – APS type 3a with unimpaired thyroid function; 4 – T1D; 5 – control group

Отмечена тенденция к более высоким показателям ХС-ЛПНП у пациентов с АПС 3а типа на фоне декомпенсированного гипотиреоза (2,74 (2,26; 3,35) ммоль/л) по сравнению с группой контроля (2,25 (1,95; 2,65) ммоль/л) (рис. 3).

Выявлена тенденция в различиях уровней ХС-ЛПОНП между пациентами с АПС 3а типа с гипотиреозом в стадии декомпенсации (0,50 (0,32; 0,64) ммоль/л) и пациентами с СД 1-го типа (0,32 (0,27; 0,41) ммоль/л) и контролем (0,28 (0,21; 0,39) ммоль/л) (рис. 4).

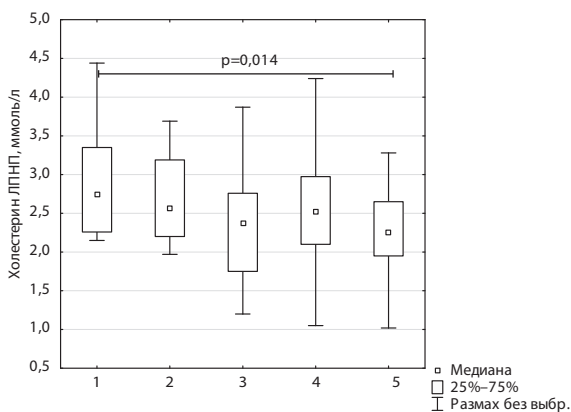


Рис. 3. Уровни ХС-ЛПНП в исследуемых группах: 1 – АПС 3а типа с декомпенсацией гипотиреоза; 2 – АПС 3а типа на фоне компенсации тиреоидного статуса; 3 – АПС 3а типа без нарушения тиреоидной функции; 4 – СД 1-го типа; 5 – группа контроля
Fig. 3. LDL-C levels in the study groups: 1 – APS type 3a with decompensated hypothyroidism; 2 – APS type 3a with compensation of the thyroid status; 3 – APS type 3a with unimpaired thyroid function; 4 – T1D; 5 – control group

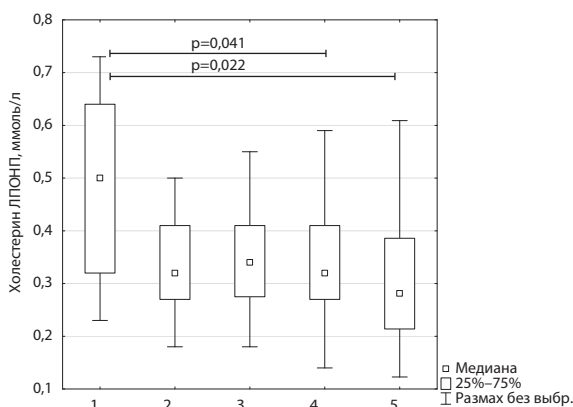


Рис. 4. Уровни ХС-ЛПОНП в исследуемых группах: 1 – АПС 3а типа с декомпенсацией гипотиреоза; 2 – АПС 3а типа на фоне компенсации тиреоидного статуса; 3 – АПС 3а типа без нарушения тиреоидной функции; 4 – СД 1-го типа; 5 – группа контроля
Fig. 4. LDL-C levels in the study groups: 1 – APS type 3a with decompensated hypothyroidism; 2 – APS type 3a with compensation of the thyroid status; 3 – APS type 3a with unimpaired thyroid function; 4 – T1D; 5 – control group

В результате попарного сравнения показателей HbA1c в исследуемых группах с помощью критерия Манна – Уитни с применением поправки Бонферрони ($p_0=0,005$) установлено, что пациенты с АПС 3а типа на фоне декомпенсации гипотиреоза имели тенденцию к более высоким уровням HbA1c (8,90 (8,30; 11,70) %), чем дети с СД 1-го типа (7,70 (6,80; 8,80) %), и статистически значимо более высокие показатели по сравнению со здоровыми сверстниками (5,30 (5,20; 5,50) %) (рис. 5).

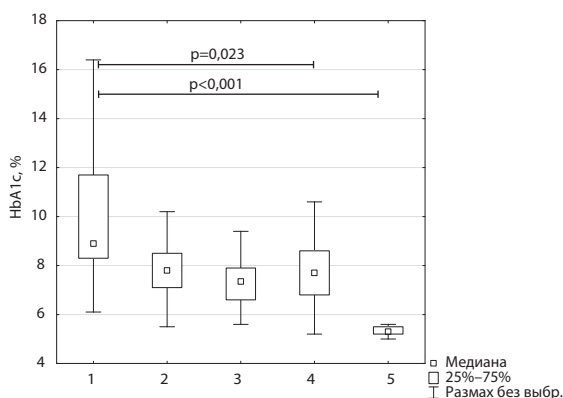


Рис. 5. Уровни HbA1c в исследуемых группах: 1 – АПС 3а типа с декомпенсацией гипотиреоза; 2 – АПС 3а типа на фоне компенсации тиреоидного статуса; 3 – АПС 3а типа без нарушения тиреоидной функции; 4 – СД 1-го типа; 5 – группа контроля
Fig. 5. HbA1c levels in the study groups: 1 – APS type 3a with decompensated hypothyroidism; 2 – APS type 3a with compensation of the thyroid status; 3 – APS type 3a with unimpaired thyroid function; 4 – T1D; 5 – control group

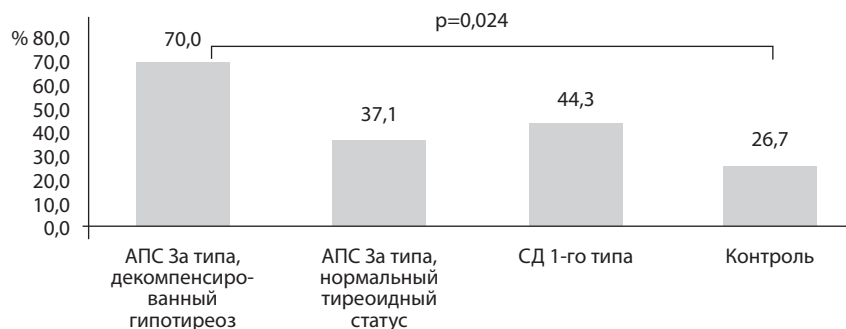


Рис. 6. Доля пациентов в исследуемых группах с содержанием ХС-ЛПНП в сыворотке крови >2,6 ммоль/л

Fig. 6. Share of the study groups patients with serum LDL-C levels >2.6 mmol/l

При объединении 2-й и 3-й подгрупп с АПС 3а типа отмечена тенденция в различиях HbA1c между детьми с АПС 3а типа с нормальным тиреоидным статусом (7,40 (7,00; 8,45) %) и пациентами с декомпенсированным гипотиреозом ($p=0,043$ при $p_0=0,008$).

Выявлена большая распространенность содержания в сыворотке крови ХС-ЛПНП, превышающего целевой диапазон (>2,6 ммоль/л), у пациентов с АПС 3а типа с гипотиреозом в стадии декомпенсации по сравнению с контролем ($F_{дв}=0,15$, $p=0,024$, ОШ=6,42 (1,33–31,03)) (рис. 6).

Зарегистрирована большая частота содержания в сыворотке крови триглицеридов выше оптимального диапазона (>1,1 ммоль/л) у пациентов с АПС 3а типа с декомпенсацией гипотиреоза в сравнении со сверстниками с АПС 3а типа с нормальным тиреоидным статусом ($F_{дв}=0,14$, $p=0,018$, ОШ=7,00 (1,48–33,11)), с изолированным СД 1-го типа ($F_{дв}=0,10$, $p=0,008$, ОШ=7,27 (1,81–29,22)) и контролем ($F_{дв}=0,14$, $p=0,029$, ОШ=6,50 (1,28–33,05)) (рис. 7).

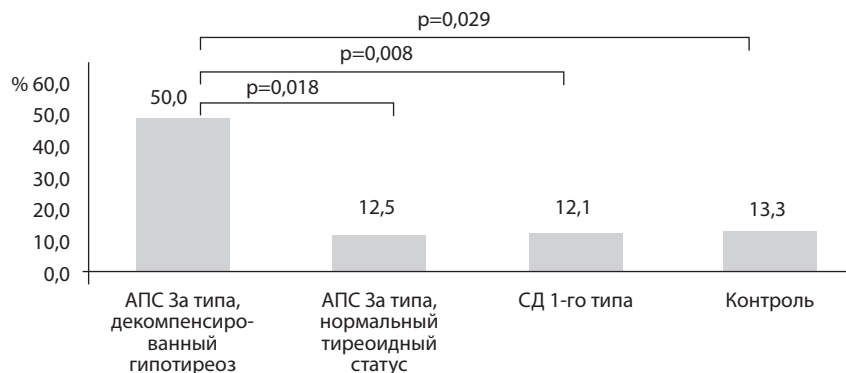


Рис. 7. Доля пациентов в исследуемых группах с содержанием триглицеридов в сыворотке крови >1,1 ммоль/л

Fig. 7. Share of the study groups patients with serum triglyceride levels >1.1 mmol/l

Полученные результаты показывают тесную взаимосвязь тиреоидного статуса, углеводного и липидного обмена у детей с СД 1-го типа, что определяет необходимость раннего выявления и лечения аутоиммунных тиреопатий для компенсации заболевания и профилактики дислипидемии.

■ ВЫВОДЫ

1. В общей группе пациентов с СД 1-го типа и АПС 3а типа обнаружена прямая корреляция уровня ТТГ с концентрацией триглицеридов, ХС-ЛПОНП и коэффициентом атерогенности. Независимым фактором, ассоциированным с показателями липидного профиля у детей с СД 1-го типа, являлся уровень HbA1c.
2. У детей с сочетанной аутоиммунной патологией отмечено более низкое содержание 25(ОН)D по сравнению с группой контроля ($p=0,026$). Среди детей с АПС 3а типа с тяжелым дефицитом витамина D зарегистрирована большая распространенность декомпенсации углеводного обмена по сравнению с пациентами, имеющими уровень 25(ОН)D >10 нг/мл ($F_{дв}=0,14$, $p=0,016$). В общей группе пациентов с СД 1-го типа и АПС 3а типа отмечена обратная корреляция уровня 25(ОН)D и титра антител к ТПО ($r=-0,18$, $p=0,029$).
3. Выявлена тенденция к более высоким показателям HbA1c у пациентов с АПС 3а типа на фоне декомпенсации гипотиреоза (8,90 (8,30; 11,70) %) по сравнению с детьми с АПС 3а типа в состоянии эутиреоза (7,40 (7,00; 8,45) %, $p=0,043$ при $p_0=0,008$) и СД 1-го типа (7,70 (6,80; 8,80) %, $p=0,023$ при $p_0=0,005$).
4. На фоне декомпенсации гипотиреоза у пациентов с АПС 3а типа установлена большая распространенность содержания в сыворотке крови триглицеридов $>1,1$ ммоль/л по сравнению с пациентами с АПС 3а типа с нормальным тиреоидным статусом ($p=0,018$, ОШ=7,00 (1,48–33,11)), с изолированным СД 1-го типа (ОШ=7,27 (1,81–29,22), $p=0,008$) и контролем ($p=0,029$, ОШ=6,50 (1,28–33,05)); уровня ХС-ЛПНП $>2,6$ ммоль/л по сравнению с контролем (ОШ=6,42 (1,33–31,03), $p=0,024$) (IIb тип дислипидемии по Фредриксону).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. American Diabetes Association. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43:163–S182. doi: 10.2337/dc20-S013
2. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2018 11;392:477–486. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31506-X
3. Bjornstad P, Donaghue KC, Maahs DM. Macrovascular disease and risk factors in youth with type 1 diabetes: time to be more attentive to treatment? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(10):809–820. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30035-4
4. Gourgari E, Stafford JM, D'Agostino R Jr, et al. The association of low-density lipoprotein cholesterol with elevated arterial stiffness in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes: the search for Diabetes in Youth study. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(5):863–870. doi: 10.1111/pedi.13021
5. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459–2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144
6. Hirano T, Satoh N, Ito Y. Specific increase in small dense low-density lipoprotein-cholesterol levels beyond triglycerides in patients with diabetes: implications for cardiovascular risk of MAFLD. *J Atheroscler Thromb*. 2024;31(1):36–47. doi: 10.5551/jat.64271
7. Bjornstad P, Dart A, Donaghue KC, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1432–1450. doi: 10.1111/pedi.13444
8. El Sayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. on behalf of the American Diabetes Association. 14. Children and adolescents: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46:230–253. doi: 10.2337/dc23-S014
9. Araszkiwicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Borys S, et al. 2022 Guidelines on the management of patients with diabetes. A position of Diabetes Poland. *Curr Top Diabetes*. 2022;2(1):1–130.

10. Vukovic R, Zeljkovic A, Bufan B, et al. Hashimoto thyroiditis and dyslipidemia in childhood: a review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:868. doi: 10.3389/fendo.2019.00868
11. Łukawska-Tataczuk MM, Zieliński J, Franek E, et al. Is thyroid autoimmunity associated with subclinical atherosclerosis in young women with type 1 diabetes mellitus? *Endokrynol Pol*. 2022;73(2):301–308. doi: 10.5603/EPa.2022.0018
12. Neubauer-Geryk J, Wielicka M, Kozera G, et al. Common carotid pulsatility is deteriorated by autoimmune thyroiditis in children with type 1 diabetes mellitus – A pilot study. *Physiol Rep*. 2020;8(15):e14518. doi: 10.14814/phy2.14518
13. Glowinska-Olszewska B, Borysewicz-Sańczyk H, Sawicka B, et al. Does Hashimoto's thyroiditis increase the risk of cardiovascular disease in young type 1 diabetic patients? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:431. doi: 10.3389/fendo.2020.00431
14. Liu H, Peng D. Update on dyslipidemia in hypothyroidism: the mechanism of dyslipidemia in hypothyroidism. *Endocr Connect*. 2022;11(2):e210002. doi: 10.1530/EC-21-0002
15. Bojanin D, Milenkovic T, Vekic J, et al. Effects of co-existing autoimmune diseases on serum lipids and lipoprotein subclasses profile in paediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Biochem*. 2018;54:11–17. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.01.026
16. Korzeniowska K, Ramotowska A, Szypowska A, et al. How does autoimmune thyroiditis in children with type 1 diabetes mellitus influence glycemic control, lipid profile and thyroid volume? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(3–4):275–8. doi: 10.1515/jpem-2013-0455
17. Rivera-Hernández A, Rojas-Martínez R, Mendoza-Zubieta V, et al. Effect of the normalization of TSH and free T4 on lipid profile in a pediatric population with primary hypothyroidism. *Andes Pediatr*. 2021;92(1):59–66. English, Spanish. doi: 10.32641/andespediatr.v92i1.2614
18. Cerbone M, Capalbo D, Wasniewska M, et al. Effects of L-thyroxine treatment on early markers of atherosclerotic disease in children with subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(1):11–19. doi: 10.1530/EJE-15-0833
19. Chiesa ST, Charakida M, McLoughlin E, et al. Elevated high-density lipoprotein in adolescents with Type 1 diabetes is associated with endothelial dysfunction in the presence of systemic inflammation. *Eur Heart J*. 2019;40(43):3559–3566. doi: 10.1093/eurheartj/ehz114
20. Vergès B. Dyslipidemia in type 1 diabetes: a masked danger. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(6):422–434. doi: 10.1016/j.tem.2020.01.015
21. Silverio RNC, de Aquino Lacerda EM, Fortins RF, et al. Predictive factors of non-HDL cholesterol in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;154:9–16. doi: 10.1016/j.diabres.2019.06.005
22. Elhabashy SA, Sherif EMM, Salah NY, et al. Youssef DAH. Uncontrolled type 1 diabetes among Egyptian adolescents: risk determinants and clinical outcomes. *Diabetes Epidemiol Manage*. 2022;6:100051. doi: 10.1016/j.deman.2022.100051
23. Selvaraj M, Prasad HK, White S, et al. Prevalence and determinants of occurrence of dyslipidemia in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Indian J Pediatr*. 2023;90(2):118–123. doi: 10.1007/s12098-022-04130-2
24. Stankute I, Dobrovolskiene R, Danyte E, et al. Factors affecting cardiovascular risk in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Res*. 2019;2019:9134280. doi: 10.1155/2019/9134280