

**ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЙ И ПЛЕЙОТРОПНЫЙ ЭФФЕКТЫ
АТОРВАСТАТИНА У ЖЕНЩИН С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ**

Гончарова О. А., Ильина И. М.¹, Холодный А. В.¹

Харьковская медицинская академия последипломного образования;

¹ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины», г. Харьков

Статины в настоящее время признаны препаратами первого выбора при атерогенной дислипидемии [1, 2]. Фундаментальным механизмом гипOLIпидемического их действия является ингибирование активности ГМГ-КоА редуктазы — фермента, участвующего в биотрансформации ГМ-КоА в L-мевалоновую кислоту [3, 4], приводящей к нарушению биосинтеза холестерина (ХС) в печени. В последние годы большой интерес привлекают дополнительные молекулярные механизмы действия статинов, а именно, предотвращение образования промежуточных продуктов биосинтеза ХС, участвующих в посттрансляционной модификации ряда белков — регуляторов пролиферации, дифференцировки, апоптоза различных клеток. Этими механизмами объясняют многочисленные «ХС-независимые» (или плеiotропные) эффекты статинов, проявляющиеся в действии на функциональную активность клеток многих органов и тканей [5]. Это расширяет сферы использования статинов и привлекает

к ним внимание специалистов разного профиля. Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) как аутоиммунное органоспецифическое заболевание и первичный гипотиреоз как исход АИТ сопровождаются и атерогенной дислипидемией, и нарушениями иммунного ответа, и тиреоидной дисфункцией. Поэтому заслуживает внимания вопрос о диапазоне эффектов использования статинов в терапии этих больных, тем более, что на сегодня проблема лечения АИТ далека от своего разрешения.

Известно, что статины обладают разной селективностью к тканям ввиду своей принадлежности к липофильной или гидрофильной группе, что обуславливает различия их плеiotропного действия. Нами избран для исследования представитель группы с липофильными свойствами — аторвастатин. Целью работы была оценка влияния аторвастатина на состояние липидного, иммунного и тиреоидного гомеостаза у женщин с аутоиммунным тиреоидитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

У 24 женщин с АИТ в возрасте 31–59 лет, пролеченных в клинике ГУ «ИПЭП» аторвастатином (препарат аторкор) в дозе 10 мг в сутки в течение двух месяцев на фоне адекватной заместительной тиреоидной терапии, которую пациенты получали и ранее.

До и после курса терапии статинами, а также через 6 месяцев после его окончания исследованы показатели, характеризующие липидный гомеостаз: уровни общего ХС, липопротеидов высокой (ЛПВП), низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов (ТГ), лептина.

Состояние тиреоидного гомеостаза оценивали по уровню тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (FT₄) в сыворотке крови. Состояние иммунного гомеостаза оценивали по структуре иммунофенотипа лимфоцитов, которую определяли с использованием стабильных диагностикумов на основе кластерных антигенов антител (АТ) к CD3+ (общий антиген Т-лимфоцитов), CD4+ (Т-хелперы-индукторы), CD8+ (Т-супрессоры / цитотоксики), CD16+ (натуральные киллеры), CD20+ (общие В-лимфоциты). Рассчитывали иммунорегуляторные индексы (ИРИ): CD4+/CD8+, CD4+/CD16+, CD8+/CD16+. Состояние гуморального звена иммунного ответа ис-

следовали по уровню АТ к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) и тиреоглобулину (АТ к ТГ). Исследование проведено иммуноферментным методом на иммуноферментном анализаторе АИФ-Ц-01С.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы Biostatistics Version 4.03. Статистический анализ предусматривал оценку нормальности распределения изучаемых переменных с помощью теста Колмогорова-Смирнова, расчет основных статистических параметров (среднее значение и его ошибка). Достоверность различия средних величин определяли по t критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходное состояние липидного гомеостаза у женщин с АИТ исследованной группы характеризовалось гиперхолестеринемией, повышением до верхнего пограничного уровня ЛПНП и коэффициента атерогенности (К/А). В то же время уровни ЛПВП, ЛПОНП и ТГ были в пределах референтных норм (табл. 1). После двухмесячного курса терапии атокором выявлена положительная динамика таких показателей: почти на 10% снизился уровень общего ХС, произошло достоверное снижение содержания ЛПНП ($P < 0,05$) и К/А ($P < 0,05$) за счет некоторого снижения ХС и повышения ЛПВП. В то же время на обмен ТГ и триглицеридсодержащих ЛПОНП эта терапия не оказала влияния.

Обращает на себя внимание достоверное снижение в результате проводимой терапии уровня лептина (см. табл. 1), который рассматривается как гормоноподобное вещество, синтезируемое адипоцитами и участвующее в контроле баланса энергетических процессов в организме [6, 7]. В то же время установлено, что лептин обладает также плейотропными эффектами, включающими противовоспалительное и иммунокорректирующее действие [8].

Учитывая, что в патогенезе АИТ ключевое значение принадлежит нарушению иммунного гомеостаза, естественно, представляет интерес характер и степень их влия-

ния на состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета у этих больных.

Представленные в табл. 2 данные демонстрируют, что на фоне 2-месячного курса лечения атокором имела место положительная динамика показателей клеточного звена иммунного ответа: иммуно-регуляторный индекс CD4/CD8 снизился почти на 6% за счет небольшого снижения Т-хелперов (на 2,7%) и повышения / нормализации уровня Т-супрессоров, а именно рост CD4 и снижение CD8, согласно современным взглядам, и являются основными характеристиками аутоиммунной патологии.

Обращает на себя внимание рост НК-клеток (CD16) на фоне данной терапии — на 10,4%, что опережало рост CD8 и снижение CD4, а в конечном итоге привело к достоверному ($P < 0,05$) снижению индекса CD4/CD16 и снижению на 13% ($0,1 > P > 0,05$) индекса CD4/CD8. Таким образом, 2-месячный курс лечения атокором способствовал изменению соотношения компонентов клеточного звена иммунной защиты за счет активации натуральных киллеров. В то же время положительной динамики со стороны показателей антитиреоидного гуморального иммунитета не выявлено.

Хронический лимфоцитарный воспалительный процесс в щитовидной железе при АИТ, вследствие деструкции тиреоидных фолликулов, в конечном счете приводит

Показатели липидного гомеостаза у женщин с аутоиммунным тиреоидитом и их динамика при лечении атокором

Показатель	n	Исходный уровень	Уровень после курса лечения	Δ%	P
		$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$		
ХС, моль/л	20	5,92 ± 0,21	5,36 ± 0,27	-9,5	—
ЛПВП, ммоль/л	18	1,61 ± 0,09	1,66 ± 0,10	+3,7	—
ЛПНП, ммоль/л	18	3,85 ± 0,22	3,14 ± 0,23	-18,4	< 0,05
ЛПОНП, ммоль/л	18	0,51 ± 0,05	0,52 ± 0,06	+2,3	—
ТГ, ммоль/л	20	1,20 ± 0,08	1,22 ± 0,14	+1,2	—
К/А	18	2,92 ± 0,24	2,28 ± 0,21	-22,1	< 0,05
Лептин, пг/мл	24	34,90 ± 4,12	23,31 ± 3,97	-35,2	< 0,05

Т а б л и ц а 2

Динамика показателей клеточного и гуморального иммунитета под влиянием атокора у женщин с аутоиммунным тиреоидитом

Показатель	n	Исходный уровень	Уровни после курса лечения	Δ%	P
		$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$		
CD3	13	70,38 ± 1,04	70,33 ± 0,99	-0,1	—
CD4	13	43,00 ± 1,32	41,83 ± 0,87	-2,7	—
CD8	13	27,92 ± 0,74	28,54 ± 0,34	+2,4	—
CD16	13	16,00 ± 0,92	17,69 ± 1,26	+10,4	—
CD20	13	16,90 ± 0,84	18,50 ± 1,06	+9,4	—
CD4/CD8	13	1,56 ± 0,07	1,47 ± 0,02	-5,8	—
CD4/CD16	13	2,79 ± 0,12	2,40 ± 0,08	-14,0	< 0,05
CD8/CD16	13	1,84 ± 0,14	1,60 ± 0,04	-13,0	< 0,1
АТ к ТГ	17	180,01 ± 79,29	282,92 ± 152,04	+57,2	—
АТ к ТПО	20	668,11 ± 64,07	627,24 ± 51,70	-6,1	—

к гипотиреозу. С этих позиций представил интерес вопрос о влиянии статинов, обладающих, по данным литературы, противовоспалительным действием, на функциональное состояние щитовидной железы. Полученные нами данные (табл. 3) свидетельствуют о наличии положительной, хотя и не достоверной, динамики в состоянии тирео-

идного гомеостаза: у женщин с АИТ на треть (33,4%) снизился и нормализовался уровень ТТГ и на 14,0% повысилось содержание FT₄. При этом удельный вес женщин с повышенным уровнем ТТГ (> 4,5 мЕд/л) снизился с 25 до 14%, со сниженным FT₄ (< 10 ммоль/л) — уменьшился с 18,8 до 6,3%.

Показатели тиреоидного гомеостаза у женщин с аутоиммунным тиреоидитом в динамике лечения атокором

Показатель	n	Исходный уровень	Уровень после курса лечения	Δ %	P
		$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$		
ТТГ, мЕд/л	20	4,71 ± 0,36	3,14 ± 0,92	-33,4	> 0,05
FT ₄ , моль/л	16	12,95 ± 0,87	14,76 ± 0,34	+14,0	< 0,05

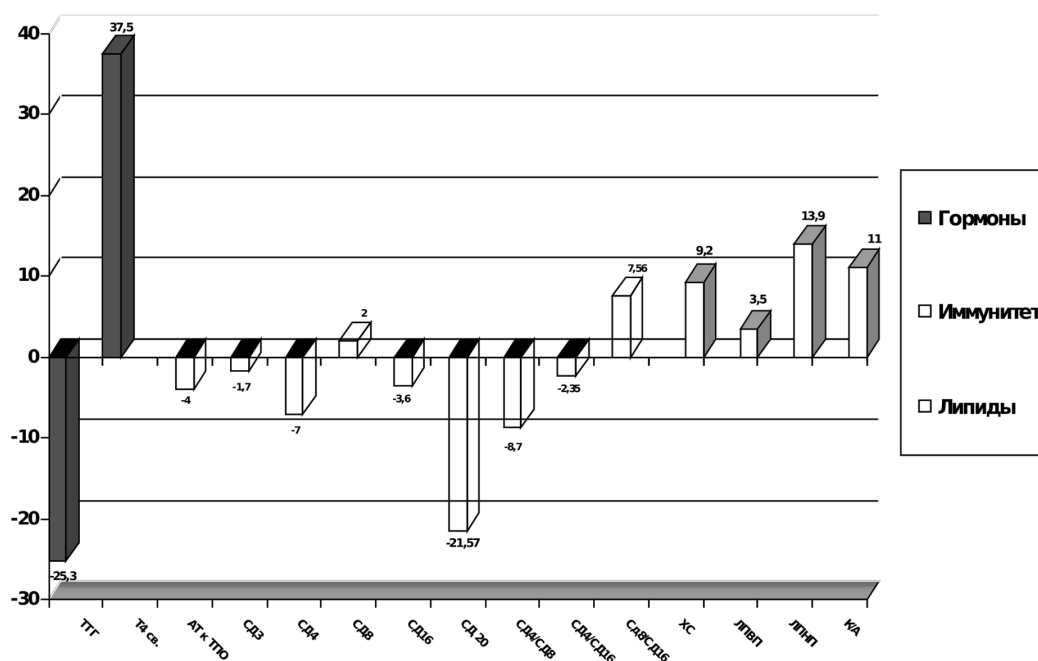


Рис. Динамика показателей гиполипидемического и плейотропного действия атокора через 6 месяцев после окончания 2-месячного курса терапии (Δ % по сравнению с уровнем после курса терапии).

Примечание. 0 — исходные показатели.

Несомненный интерес представляла длительность гиполипидемического и плейотропного последствия препарата. Для решения этого вопроса нами исследованы анализируемые показатели у 13 женщин данной группы через 6 месяцев после окончания курса терапии. Полученные результаты представлены на рисунке. Эти данные свидетельствуют о том, что показатели тиреоидной функции продолжали оптимизироваться: произошло дальнейшее снижение уровня ТТГ и повышение содержания FT₄, что важно для женщин с гипотиреозом. Наблюдалось снижение ИРИ за счёт снижения

на 7% уровня CD₄ и повышения на 2% — CD₈.

В то же время состояние липидного спектра сыворотки крови свидетельствовало, что через полгода после окончания терапии наблюдалось повышение уровня ХС (на 9,2%) с возвратом к исходному показателю. Примерно на 14% увеличился и достиг исходного показателя уровень атерогенных ЛПНП. За счёт некоторого повышения ЛПВП на 11% повысился К/А, хотя и не достиг первоначального уровня.

Таким образом, атокор, принадлежащий к третьему поколению статинов, при

АИТ уменьшает дислипидемию атерогенного характера; достоверно снижает уровни ЛПНП и К/А, но не оказывает влияния на обмен триглицеридов. Важным моментом в терапевтической эффективности атокора при АИТ является его иммунокорригирующее действие, направленное на клеточное звено иммунного ответа, что проявляется снижением индекса СД4/СД8, уменьшением Т- супрессорного дефицита, повышением активности натуральных киллеров. При этом гуморальное звено иммунного ответа не находится в поле действия препарата. Установлено также, что препарат способствует уменьшению степени тяжести гипотиреоза у больных АИТ, что проявилось снижением уровня ТТГ и повышением содержания FT₄.

Под влиянием атокора произошло достоверное снижение уровня лептина, который, как известно, играет важную роль в модули-

ровании клеточного звена иммунитета, стимулируя секрецию провоспалительного цитокина ИЛ-1 β [9, 10], а этот эффект может поддерживать лимфоцитарный воспалительный процесс с последующей деструкцией ткани щитовидной железы, ведущей к гипотиреозу. Лептин также активизирует секрецию тиролиберина и ТТГ [8]. Учитывая разнонаправленное плеiotропное действие лептина и статинов, можно предположить, что снижение уровня лептина при лечении атокором является одним из механизмов действия статинов при АИТ, которое сопровождается положительной динамикой иммунного и тиреоидного гомеостаза.

Полученные нами данные относительно более длительного сохранения плеiotропных эффектов аторвастатинов, по сравнению с гиполипидемическими свойствами, могут быть использованы для стратегии мониторинга больных с АИТ.

ВЫВОДЫ

1. Атокор (представитель класса аторвастатинов) оказывает выраженное гиполипидемическое действие при аутоиммунном тиреоидите, достоверно снижая уровни липопротеидов низкой плотности, лептина и коэффициент атерогенности, но не влияя на уровни триглицеридов и триглицеридсодержащих липопротеидов очень низкой плотности.
2. Плеiotропное действие атокора при аутоиммунном тиреоидите характеризуется положительной динамикой тиреоидного статуса и клеточного звена иммунного ответа.
3. Результаты плеiotропного действия атокора, в отличие от гиполипидемического, при АИТ сохраняются до полугода после окончания курса терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дислипидемии при эндокринных заболеваниях [Текст] / Н. А. Кравчун, Ю. И. Караченцев, О. А. Гончарова [и др.]. — Х.: Прапор, 2008. — 224 с.
2. Tuomilehto J. Defining the role of statins in diabetes [Text] / J. Tuomilehto, L. A. Leiter // Brit. J. Diabetes. Vase. Dis. — 2005. — Vol. 5, № 2. — P. 55–62.
3. Knopp R. H. Drug treatment of lipid disorders [Text] / R. H. Knopp // New Engl. J. Med. — 1999. — № 3. — P. 498–511.
4. Vaughan C. J. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis [Text] / C. J. Vaughan, A. M. Gotto, C. T. Basson // J. Amer. Col. Cardiol. — 2000. — № 35. — P. 1–10.
5. Атрощенко Е. С. Плеiotропные эффекты статинов: новый аспект действия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы [Текст] / Е. С. Атрощенко // Мед. новости. — 2004. — № 3. — С. 59–66.
6. Central nervous system control of food intake [Text] / M. W. Schwartz, S. C. Woods, R. J. Seeley [et al.] // Nature. — 2000. — Vol. 404. — P. 661–671.
7. Орлова Е. Г. Модуляция лептином функциональной активности нейтрофилов и моноцитов периферической крови [Текст] / Е. Г. Орлова, С. В. Ширшев // Цитокины и воспаление. — 2007. — № 3. — С. 44–48.

8. Балаболкин М. И. Фундаментальная и клиническая тиреодология [Текст] / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремнинская — М.: Медицина, 2007. — 816 с.
9. In vivo and in vitro effects of statins on lymphocytes in patients with Hashimoto's thyroiditis [Text] / S. Gullu, R. Emral, R. Bastermir [et al.] // Eur. J. Endocrinol. — 2005. — Vol.153, № 1. — P. 41–48.
10. Скрипник Н. В. Імунотерапія хворих на метаболічний синдром [Текст] / Н. В. Скрипник // Клін. ендокринологія та ендокрин. хірургія. — 2009. — № 3. — С. 37–46.

ГІПОЛІПІДЕМІЧНИЙ ТА ПЛЕЙОТРОПНИЙ ЕФЕКТИ АТОРВАСТАТИНА У ЖІНОК, ХВОРИХ НА АУТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ

Гончарова О. А., Ільїна І. М.¹, Холодний О. В.¹

Харківська медична академія післядипломної освіти;

¹ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України», м. Харків

Вивчено показники ліпідного, імунного та тиреоїдного статусу у жінок, хворих на аутоімунний тиреоїдит, до та після двох місяців прийому аторвастатину у дозі 10 мг на добу на тлі раніше відрегульованої тиреоїдної терапії, а також через півроку після завершення терапії статинами. Виявлено, що поряд із вираженим позитивним впливом на ліпідний гомеостаз статини виказують ще й плеїотропну дію у хворих на аутоімунний тиреоїдит — знижують ступінь гіпофункції щитоподібної залози та проявляють імунорегуючу дію, спрямовану на стан клітинної ланки імунітету. Через півроку зберігається досягнутий плеїотропний ефект, в той час як стан ліпідного гомеостазу повертається до початкового.

Ключові слова: статини, аутоімунний тиреоїдит, дісліпідемія, гіпотиреоз, імунна відповідь.

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЙ И ПЛЕЙОТРОПНЫЙ ЭФФЕКТЫ АТОРВАСТАТИНА У ЖЕНЩИН С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

Гончарова О. А., Ильина И. М.¹, Холодный А. В.¹

Харьковская медицинская академия последипломного образования;

¹ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины», г. Харьков

Изучены показатели липидного, иммунного и тиреоидного статуса женщин с аутоиммунным тиреоидитом до и после двухмесячного приема аторвастатина в дозе 10 мг в сутки на фоне ранее отрегулированной тиреоидной терапии, а также через 6 месяцев после указанного курса лечения. Установлено, что наряду с выраженным положительным влиянием на липидный гомеостаз статини оказывают и плеїотропное действие у больных с аутоиммунным тиреоидитом — уменьшают степень гиподисфункции щитовидной железы и проявляют иммунокорректирующее действие, направленное на клеточное звено иммунного ответа. Через полгода сохраняется достигнутый плеїотропный эффект, тогда как состояние липидного гомеостазу возвращается к исходному.

Ключевые слова: статини, аутоиммунний тиреоїдит, дисліпідемія, гіпотиреоз, імунний відповідь.

HYPOLIPIDEMIC AND PLEYOTROPE EFFECTS OF ATORVASTATINE IN WOMEN WITH AUTOIMUNE THYREOIDITE

O. A. Goncharova, I. M. Ilyina¹, A. V. Holodny¹

Kharkiv Postgraduated Medical Academy;

¹SI «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the AMS of Ukraine», Kharkiv

Lipide, immune and thyreoid statuse in women with autoimmune thyreoidite were studied before, after two month taking of atorvastatin in dose 10 mg/day on the background of adequate thyroid therapy, wich was earlier regulated. It was revealed, that in addition to positive effect on lipide homeostas, atorvastatin have been decreased expression of hypothyreos, corrected cellular link of immune reply. After six months after treatment the pleyotrope effect has been maintained, but lipid homeostasis returned to initial status.

K e y w o r d s: statines, autoimmune thyreoidite, dislipidemia, hypothyreos, immune reply.