

А.Н. Кучмин, С.Н. Шуленин,
А.С. Свистов, Д.В. Черкашин

Особенности тиреоидного статуса у отдельных больных с резистентной гиперхолестеринемией. Взгляд на проблему

Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Тиреоидная недостаточность имеет определенное значение в нарушениях липидного обмена. У отдельных больных с резистентной к статинам гиперхолестеринемией и нормальным или повышенным уровнем гормонов щитовидной железы в крови имеют место симптомы гипотиреоза, что может быть следствием снижения чувствительности тканей к тиреоидным гормонам. В данном случае можно рассматривать гиперхолестеринемию как симптом периферического гипотиреоза. Дополнительное использование левотироксина в низких дозах в комбинации со статинами у пациентов с резистентной гиперхолестеринемией привело к увеличению метаболизма липопротеидов низкой плотности в печени и уменьшению их содержания в крови. При этом все пациенты нормально переносили назначенную терапию, на фоне которой отметили улучшение общего самочувствия, повышение работоспособности, снижение массы тела, в динамике отмечено снижение как систолического, так и диастолического давления. Суточное мониторирование электрокардиограммы, выполненное через шесть месяцев от начала терапии эутироксом, не выявило появления новых аритмий, признаков ишемии миокарда, средняя частота сердечных сокращений в течение суток находилась в пределах нормальных величин. Назначение левотироксина даже в небольших дозах является высокоэффективным, безопасным и экономически оправданным.

Ключевые слова: резистентная гиперхолестеринемия, липопротеиды, статины, трийодтиронин, левотироксин, гипотиреоз, резистентность к тиреоидным гормонам, ишемическая болезнь сердца.

Введение. Известно, что изменения функции щитовидной железы имеет определенное значение в нарушениях липидного обмена. В первую очередь это связано с тиреоидной недостаточностью. О взаимосвязи между развитием гипотиреоза и гиперхолестеринемии было сообщено около 40 лет назад; тогда же была выявлена более высокая частота встречаемости атеросклероза у больных гипотиреозом по сравнению с общей популяцией [13, 14]. По данным большинства исследователей [3, 7, 8, 11], у больных гипотиреозом в крови наблюдается повышенное содержание холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП); содержание липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) остается нормальным или снижается. Изменения в липидном спектре объясняются тем, что при тиреоидной недостаточности снижается скорость синтеза и особенно распада липидов вследствие сниженной активности липопротеидлипазы, ухудшается транспорт и выведение атерогенных липидов из организма с желчью [1, 6]. Это можно объяснить уменьшением количества рецепторов к ЛПНП в гепатоцитах, что было экспериментально доказано А.М. Salter и соавт. в 1991 году [12]. G. Ronnefarth и соавт. [10] обнаружили повышение уровней общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП у подростков с признаками субклинического гипотиреоза. Отмечалась прямая взаимосвязь между содержанием

в крови трийодтиронина (T_3) и общего холестерина. В качестве возможной причины этого авторами была выдвинута гипотеза о дефиците тиреоидных гормонов в периферических тканях.

Цель исследования. Изучить состояние тиреоидного статуса у больных с резистентной гиперхолестеринемией, а также оценить холестеринснижающий эффект левотироксина у данной категории пациентов.

Материалы и методы. Из популяции больных, имеющих сочетание нескольких факторов ишемической болезни сердца (ИБС) и получающих холестеринснижающую терапию, было отобрано 13 пациентов в возрасте от 34 до 41 года, имевших исходно высокие уровни общего холестерина и ЛПНП и резистентных к проводимой гиполипидемической терапии. В качестве холестеринснижающей терапии использовались препараты аторвастатин («Липримар») и розувастатин («Крестор») в дозах 20–40 мг/сутки. Дальнейшее увеличение суточной дозы препарата было невозможным в связи с повышением в крови уровней трансаминаз и проявлений миопатии. Проследить наследственный характер гиперхолестеринемии у обследуемых не удалось.

Следует отметить, что при опросе жалоб и физикальном обследовании у данных пациентов имели

место отдельные признаки гипотиреоза. Пациентам выполнялись исследования крови с определением уровней гормонов щитовидной железы, липидов, трансаминаз, креатинфосфокиназы (КФК), электролитов. Проводилось холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ), нагрузочные пробы, ультразвуковое исследование щитовидной железы, магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза. После проведения обследования пациентам был назначен левотироксин «Эутирокс» в начальной дозе 25 мкг/сут. (в дальнейшем, у отдельных обследуемых суточная доза была увеличена до 50 мкг/сут.). Также была проведена разъяснительная беседа с указанием на возможные побочные эффекты препарата.

Результаты и их обсуждение. В таблице 1 показаны изменения содержания липопротеидов крови у больных через полгода проведения холестеринснижающей терапии.

Таблица 1
Динамика содержания липидов в крови при терапии статинами, $M \pm m$

Показатель	Исходно	Через 6 месяцев терапии	Степень снижения, %
Холестерин, ммоль/л	8,49±0,97	6,78±0,84	20,2
ЛПНП, ммоль/л	5,43±0,72	3,97±0,61	27,5
ЛПВП, ммоль/л	1,29±0,21	1,26±0,19	2,4
Триглицериды, ммоль/л	2,78±0,53	2,34±0,48	15,9

Отмечено, что, несмотря на использование высоких доз статинов, снижение общего холестерина и холестерина ЛПНП было невыраженным.

Для выявления возможных причин резистентности гиперхолестеринемии (ГХС) было проведено углубленное обследование тиреоидного статуса пациентов. Выполненное ультразвуковое исследование щитовидной железы не выявило каких-либо анатомических и морфологических изменений. Содержание гормонов щитовидной железы представлено в таблице 2.

Выявлено, что у обследуемых больных содержание гормонов щитовидной железы, а также тиреотропного

Таблица 2
Содержание в крови гормонов щитовидной железы, $M \pm m$

Показатель	Содержание в крови	Референсные значения
ТТГ, мкМЕ/мл	3,94±0,32	0,4–4,0
T_{4cb} , нмоль/л	19,6±1,3	9,0–22,0
T_{3cb} , нмоль/л	1,84±0,24	1,17–2,18

гормона (ТТГ) находилось на верхней границе нормы. При этом все пациенты нормально переносили назначенную терапию, на фоне которой отметили улучшение общего самочувствия, повышение работоспособности, снижение массы тела (индекс массы тела уменьшился на 3,1 кг/м²), в динамике отмечено снижение как систолического, так и диастолического давления.

Холтеровское мониторирование ЭКГ, выполненное через 6 месяцев от начала терапии эутироксом, не выявило появления новых аритмий, признаков ишемии миокарда, средняя частота сердечных сокращений как в дневной, так и в ночной периоды суток находилась в пределах нормальных величин.

Через 6 месяцев после назначения левотироксина пациентам повторно проводилось исследование уровня липидов крови (табл. 3). Из таблицы 3 видно, что на фоне приема левотироксина у больных имело

Таблица 3
Динамика липидограммы после назначения левотироксина, $M \pm m$

Показатель	До назначения левотироксина	Через 6 месяцев терапии левотироксином	Степень снижения, %
Холестерин, ммоль/л	6,78±0,84	4,9±0,53	27,8
ЛПНП, ммоль/л	4,17±0,61	2,98±0,44	28,5
ЛПВП, ммоль/л	1,26±0,19	1,41±0,2	–
Триглицериды, ммоль/л	2,34±0,48	1,86±0,36	20,6

место достоверное снижение общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов.

Таким образом, дополнительное назначение левотироксина у больных с гиперхолестеринемией, принимавших статины, привело к дополнительному холестеринснижающему эффекту, позволившему снизить содержание липопротеидов низкой плотности до целевого уровня. Побочных эффектов от комбинированного использования левотироксина и статинов у пациентов не наблюдалось.

В ряде случаев в клинической практике встречаются пациенты с симптомами, напоминающими таковые при гипотиреозе, в сочетании с противоречивыми результатами гормонального исследования – у них, несмотря на повышенные уровни T_3 и тироксин (T_4), может не выявляться подавления уровня ТТГ, а в ряде случаев он оказывается даже слегка повышен. Одной из причин, объясняющих эту парадоксальную ситуацию, является резистентность к тиреоидным гормонам (РТГ). В норме окончательные эффекты тиреоидных гормонов на тканевом уровне обусловлены изменением экспрессии T_3 -чувствительных генов и синтеза их продуктов. Например, увеличение уровня холестерина ЛПНП, которое обнаруживается при

гипотиреозе, может быть связано со снижением экспрессии гена рецептора ЛПНП. Этот ген чувствителен к тиреоидным гормонам. Нарушение чувствительности к тиреоидным гормонам связано с мутацией β -изоформы рецептора тиреоидных гормонов, что сопровождается снижением аффинности рецептора. Все это может приводить не только к появлению развернутой клинической картины гипотиреоза, но и только некоторых из симптомов, поскольку различные периферические ткани могут обладать разной чувствительностью к тиреоидным гормонам – от нормальной чувствительности до полной резистентности.

Если ранее признавался только один конкретный фенотип больного с РТГ, то дальнейшие исследования показали, что эти пациенты могут иметь более широкий спектр клинических симптомов [2]. Распространенность РТГ составляет около 1 случая на 50000 населения [13]. Возможной причиной клинической гетерогенности РТГ, может быть тот факт, что у разных пациентов индивидуально варьирует уровень экспрессии рецепторов к T_3 (нормальных и измененных) в периферических тканях [6]. Преимущественная экспрессия тех или иных мутированных рецепторов может приводить к формированию различных фенотипов. Кроме того, не все мутации имеют одинаковое влияние на связывание рецептора с T_3 [4]. Еще одним фактором, обуславливающим фенотипическую гетерогенность, может быть различающееся распределение рецепторов к T_3 в различных тканях. При этом у разных людей в отдельных тканях может варьировать экспрессия как рецепторов к T_3 , так и их коррепрессоров и коактиваторов. J. Pohlenz et al. [9] описали несколько случаев, при которых, несмотря на характерные для РТГ гормональные и другие лабораторные сдвиги, не было выявлено мутации в гене рецепторов к T_3 . Этот феномен был объяснен отсутствием в тканях кофакторов [16, 17, 18].

Полагаем, что у больных с выраженной гиперхолестеринемией, имело место снижение количества рецепторов к T_3 в печени, что в свою очередь могло привести к снижению количества рецепторов ЛПНП и, как следствие этого, уменьшению элиминации ЛПНП из крови. В данном случае можно рассматривать гиперхолестеринемия как симптом периферического гипотиреоза. Подобная ситуация могла объяснять и относительную резистентность гиперхолестеринемии к использованию статинов и развитию печеночной дисфункции при попытках дальнейшего увеличения их дозы. Распределение же рецепторов к T_3 в других тканях, по-видимому, не претерпело существенного изменения, в связи с чем другие симптомы гипотиреоза были слабо выражены или не выражены вообще. Назначение левотироксина даже в небольших дозах способствовало повышению плотности рецепторов к ЛПНП, увеличению их метаболизма в печени и уменьшению содержания в крови. Снижению атерогенных липопротеидов также могло способствовать снижение массы тела и повышение двигательной активности

больных. Использование левотироксина в данной ситуации было и экономически оправданным, поскольку стоимость его месячного курса значительно меньше цены современных холестеринснижающих средств с доказанной эффективностью. Применение левотироксина в суточных дозах 25–50 мкг было полностью безопасным, однако следует соблюдать осторожность при его использовании у больных с клинически манифестной ИБС, в связи с возможным повышением потребности миокарда в кислороде. Указанным категориям больных рекомендовано назначать левотироксин в начальной дозе 6,25–12,5 мкг и увеличивать дозу постепенно.

Выводы

1. У отдельных больных с резистентной к статинам гиперхолестеринемией и нормальным или повышенным уровнем гормонов T_3 и T_4 в крови имеют место симптомы гипотиреоза, что может быть следствием снижения чувствительности тканей к тиреоидным гормонам.

2. Добавление к статинам левотироксина в суточных дозах 25–50 мкг оказывает дополнительное холестеринснижающее действие, позволяющее достичь целевых уровней липопротеидов крови у большинства пациентов.

3. Использование левотироксина в низких дозах в комбинации со статинами у пациентов с резистентной гиперхолестеринемией является высокоэффективным, безопасным и экономически оправданным.

Литература

1. Балаболкин, М.И. Эндокринология / М.И. Балаболкин. – М: Практика, 1989. – С. 131–196.
2. Beck-Peccoz, P. The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome / P. Beck-Peccoz, V.K. Chatterjee // *Thyroid*. – 1994. – Vol. 4. – P. 225–232.
3. Ellyin, F.M. Hypothyroidism complicated by angina pectoris: therapeutic approaches / F.M. Ellyin, Y. Kumar, J.C. Somberg // *J. clin. pharmacol.* – 1992. – Vol. 32. – P. 843–847.
4. Hayashi, Y. Do clinical manifestations of resistance to thyroid hormone correlate with the functional alteration of the corresponding mutant thyroid hormone-beta receptors? / Y. Hayashi [et al.] // *J. clin. endocrinol. metab.* – 1995. – Vol. 80 – P. 3246–3256.
5. Hellermann, J. Cardiopulmonary involvement in thyroid gland diseases / J. Hellermann, G. Kahaly // *Pneumologie*. – 1996. – Vol. 50, № 5. – P. 375–380.
6. Mixson, A.J. Differential expression of mutant and normal beta T3 receptor alleles in kindreds with generalized resistance to thyroid hormone / A.J. Mixson [et al.] // *J. clin. invest.* – 1993. – Vol. 91. – P. 2296–2300.
7. Mohr-Kahaly, S. Cardiovascular effect of thyroid hormones / S. Mohr-Kahaly [et al.] // *Z. kardiol.* – 1996. – Vol. 85 (6). – P. 219–231.
8. Perk, M. The effect of thyroid hormone therapy on angiographic coronary artery disease progression / M. Perk, B.J. O'Neill // *Can. j. cardiol.* – 1997. – Vol. 13. – P. 273–276.
9. Pohlenz, J. Five new families with resistance to thyroid hormone not caused by mutations in the thyroid hormone receptor beta gene / J. Pohlenz, [et al.] // *J. clin. endocrinol. metab.* – 1999. – Vol. 84. – P. 3919–3928.
10. Ronnefarth, G. Euthyroid goitre in puberty – harmless disease? / G. Ronnefarth [et al.] // *Klin. padiatr.* – 1996. – Vol. 208. – P. 77–82.

11. Roti, E. Postpartum thyroiditis / B. Perez [et al.] // J. clin. endocrinol. metab. – 1992. – Vol. 74. – P. 3–5.
12. Salter, A.M. Effects of hypothyroidism and high-fat feeding on mRNA concentrations for the low-density-lipoprotein receptor and on acyl-CoA: cholesterol acyltransferase activities in rat liver / A.M. Salter [et al.] // Biochem. j. – 1991. – Vol. 276. – P. 825–830.
13. Snyder, D. Thyroid disorders in newborn infants with elevated screening T4 / D. Snyder [et al.] // Thyroid. – 1997. – Vol. 7 (suppl. 1). – S. 29 (abstract).
14. Steinberg, A.D. Myxedema and coronary artery disease – a comparative autopsy study / A.D. Steinberg // Ann. intern. med. – 1968. – Vol. 68. – P. 338–344.
15. Vanhaelst, L. Gel filtration profile of immunoreactive thyrotropin and subunits of human pituitaries / L. Vanhaelst, J. Golstein-Golaire // J. clin. endocrinol. metab. – 1976. – Vol. 43, № 4. – P. 836–841.
16. Weiss, R.E. Multiple genetic factors in the heterogeneity of thyroid hormone resistance / R.E. Weiss [et al.] // J. clin. endocrinol. metab. – 1993 – Vol. 76. – P. 257–259.
17. Weiss, R.E. Dominant inheritance of resistance to thyroid hormone not linked to defects in the thyroid hormone receptor alpha or beta genes may be due to a defective cofactor / R.E. Weiss [et al.] // J. clin. endocrinol. metab. – 1996. – Vol. 81 – P. 4196–4203.
18. Weiss, R.E. Resistance to thyroid hormone / R.E. Weiss, S. Refetoff // Rev. endocrine metabol. dis. – 2000. – Vol. 1 – P. 97–108.

A.N. Kuchmin, S.N. Shulenin, A.S. Svistov, D.V. Cherkashin

Features of thyroid status in some patients with resistant hypercholesterolemia. View of problem

Abstract. *Thyroid insufficiency has a certain value in the lipid exchange violations. In certain patients with resistant to statins hypercholesterolemia and normal or raised levels of hormones of a thyroid gland in blood, hypothyroidism symptoms take place and this can be a consequence of decrease of tissues sensitivity to thyroid hormones. One of the reasons explaining this paradoxical situation is the resistance to thyroid hormones. In this case it is possible to consider hypercholesterolemia as a symptom of a peripheral hypothyroidism. In patients with resistant hypercholesterolemia the additional use of levothyroxine in low doses in the combination with statins led to the increasing low lipoproteins metabolism in a liver and reduction of their content in blood. Thus all patients normally tolerated the appointed therapy against which noted improvement of the general health, working capacity increase, decrease in weight of a body, in dynamics decrease both systolic, and diastolic pressure was noted. The daily monitoring of the electrocardiogram executed in six months after the beginning of Eutirox therapy didn't reveal emergence of new arrhythmias, symptoms of ischemia of a myocardium, and average frequency of heart rate within days was in the normal limits. Appointment of levothyroxine even in small doses is highly effective, safe and economically reasonable.*

Key words: *resistant hypercholesterolemia, lipoproteins, statins, levothyroxine, triiodothyronine, hypothyroidism, resistance to thyroid hormones, coronary heart disease.*

Контактный телефон: +7(921)950-28-22; mail: dm-cherk@yandex.ru