

# Гиполипидемический и плейотропный эффекты аторвастатина у женщин с аутоиммунным тиреоидитом

О.А. ГОНЧАРОВА<sup>1</sup>, И.М. ИЛЬИНА<sup>2</sup>, А.В. ХОЛОДНЫЙ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования;  
<sup>2</sup>ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков/

## Резюме

### Гіполіпідемічні та плейотропні ефекти аторвастатину у жінок, хворих на аутоімунний тиреоїдит

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

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

**Ключові слова:** статини, аутоімунний тиреоїдит, дисліпідемія, гіпотиреоз, імунна відповідь

## Summary

### Hypolipidemic and Pleiotropic Effects of Atorvastatin in Women with Autoimmune Thyroiditis

O.A. Goncharova, I.M. Ilyina, A.V. Holodny

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

**Key words:** statines, autoimmune thyroiditis, dyslipidemia, hypothyreosis, immune reply

Статины в настоящее время признаны препаратами первого выбора при атерогенной дислипидемии [1, 2]. Фундаментальным механизмом их гиполипидемического действия является ингибирование активности ГМГ-КоА-редуктазы – фермента, участвующего в биотрансформации ГМ-КоА в L-мевалоную кислоту [3, 4], приводящую к нарушению биосинтеза холестерина (ХС) в печени. В последние годы большой интерес вызывают 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 холестериннезависимые (или плейотропные) 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 атерогенной дислипидемией, и нарушениями иммунного ответа, и тиреоидной дисфункцией. Поэтому заслуживает внимания вопрос о диапазоне эффектов использования статинов в терапии таких 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 гидро-

фильной группе, что обуславливает различия их плейотропного действия. Авторами 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 исследования

В ходе исследования изучалось состояние липидного, иммунного и тиреоидного гомеостаза у 24 женщин с АИТ в возрасте 31–59 лет, прошедших лечение в клинике ГУ «ИПЭП» с применением аторвастатина (препарат Атокор, «Dr. Reddy's Laboratories Limited») 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 были 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 (FT<sub>4</sub>) в сыворотке крови. Состояние иммунного гомеостаза оценивали по структуре иммунофенотипа лимфоцитов, которую определяли

с использованием стабильных диагностикумов на основе клас-терных 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 гуморально-го звена иммунного ответа исследовали по уровню антигенов 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 значений (табл. 1). После двухмесячного курса терапии препаратом Атокор 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. Однако на обмен ТГ и триглицеридсодержащих ЛПОНП проводимая терапия не оказала влияния.

Обращает на себя внимание, что в результате проводимой терапии произошло достоверное снижение 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 влияния на состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета у данных больных.

Представленные в таблице 2 данные демонстрируют, что на фоне двухмесячного курса лечения Атокором отмечена положительная динамика показателей клеточного звена иммунного ответа: иммунорегуляторный 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 NK-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

**Таблица 1.** Показатели липидного гомеостаза у женщин с аутоиммунным тиреодитом 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, ммоль/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

Примечания: ХС – холестерин, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности, ТГ – триглицериды, К/А – коэффициент атерогенности.

**Таблица 2.** Динамика показателей клеточного и гуморального иммунитета под влиянием Атокора у женщин с аутоиммунным тиреодитом

Показатель	n	Исходный уровень	Уровень 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	–

Примечания: АТ к ТГ – уровень антигенов к тиреоглобулину, АТ к ТПО – уровень антигенов к тиреопероксидазе.

CD4/CD8. Таким образом, двухмесячный курс лечения Атокором способствовал изменению соотношения компонентов клеточного звена иммунной защиты за счет активации натуральных киллеров. 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 к гипотиреозу. С этих позиций представил интерес вопрос о влиянии статинов, обладающих по данным литературы противовоспалительным действием на функциональное состояние щитовидной железы. Полученные авторами данные (табл. 3) свидетельствуют о наличии положительной, хотя и не достоверной динамики в состоянии тиреоидного гомеостаза: у женщин с АИТ на треть (33,4%) снизился и нормализовался уровень ТГ и на 14,0% повысился уровень FT<sub>4</sub>. При этом удельный вес женщин с повышенным уровнем ТГ (>4,5 мЕд/л) снизился с 25 до 14%, со сниженным FT<sub>4</sub> (<10 ммоль/л) – с 18,8 до 6,3%.

Несомненный интерес представляла длительность гиполлипдемического и плейотропного последствия препарата. Для

**Таблиця 3.** Показатели тиреоидного гомеостаза у женщин с аутоиммунным тиреоидитом в динамике лечения Атокором

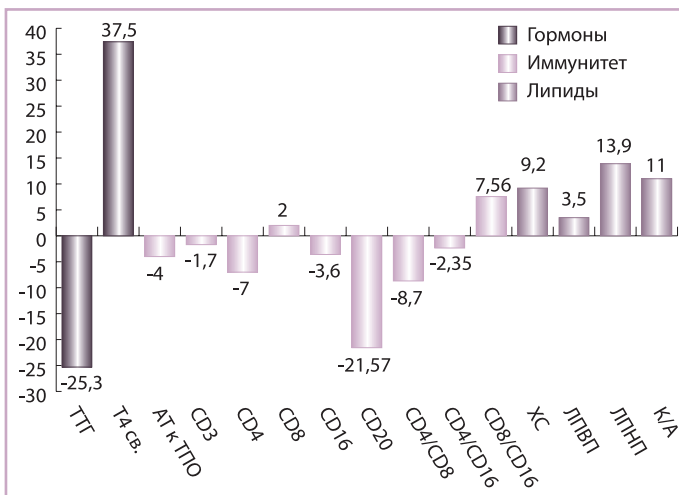
Показатель	n	Исходный уровень	Уровень после курса лечения	Δ%	P
		$\bar{X} \pm S\bar{x}$	$\bar{X} \pm S\bar{x}$		
ТТГ, мЕд/л	20	4,71 ± 0,36	3,14 ± 0,92	-33,4	>0,05
FT <sub>4</sub> , моль/л	16	12,95 ± 0,87	14,76 ± 0,34	±14,0	<0,05

Примечание: ТТГ – тиреотропный гормон.

решения этого вопроса авторами 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 продолжалась оптимизация показателей тиреоидной функции в динамике: произошло дальнейшее снижение уровня ТТГ и повышение содержания FT<sub>4</sub>, что важно для женщин с гипотиреозом. Наблюдалось снижение ИРИ за счет снижения на 7% уровня CD<sub>4</sub> и повышения на 2% – CD<sub>8</sub>.

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 счет 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 иммунокорректирующее действие, направленное на клеточное звено иммунного ответа, что проявляется снижением индекса CD4/CD8, 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



**Рисунок.** Динамика показателей гиполипидемического и плейотропного действия Атокора через 6 месяцев после окончания двухмесячного курса терапии (Δ% по сравнению с уровнем после курса терапии): 0 – исходные показатели

степени тяжести гипотиреоза у больных АИТ, что проявилось снижением уровня ТТГ и повышением содержания FT<sub>4</sub>.

Под влиянием Атокора произошло достоверное снижение уровня лептина, который, как известно, играет важную роль в модулировании клеточного звена иммунитета, стимулируя секрецию провоспалительного цитокина ИЛ-1β [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 плейотропное 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 авторами данные относительно более длительного сохранения плейотропных эффектов аторвастатина, по сравнению с гиполипидемическими свойствами, могут быть использованы для стратегии мониторинга больных с АИТ.

## Выводы

1. Атокор (аторвастатин) 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. Плейотропное действие Атокора при аутоиммунном тиреоидите характеризуется положительной динамикой тиреоидного статуса и клеточного звена иммунного ответа.
3. Результаты плейотропного действия Атокора, в отличие от гиполипидемического, при АИТ сохраняются до полугодия после окончания курса терапии.


## Литература

1. Дислипидемии при эндокринных заболеваниях [Текст] / Н.А. Кравчук, Ю.И. Караченцев, О.А. Гончарова [и др.]. – Харьков: 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. – Vol. 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. Am. Col. Cardiol. – 2000. – Vol. 35. – P. 1–10.
5. Атрощенко Е.С. Плейотропные 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 тиреоидология [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. Имунотерапія хворих на метаболічний синдром [Текст] / Н.В. Скрипник // Кліні. ендокринолог. та ендокрин. хірургія. – 2009. – №3. – С. 37–46.

Впервые статья была опубликована в журнале «Проблеми ендокринної патології» №1, 2011 р.

# Атокор

меткое попадание в цель **АТЕРОСКЛЕРОЗА**



**Атокор**  
Аторвастатин №30  
таблетки 10мг

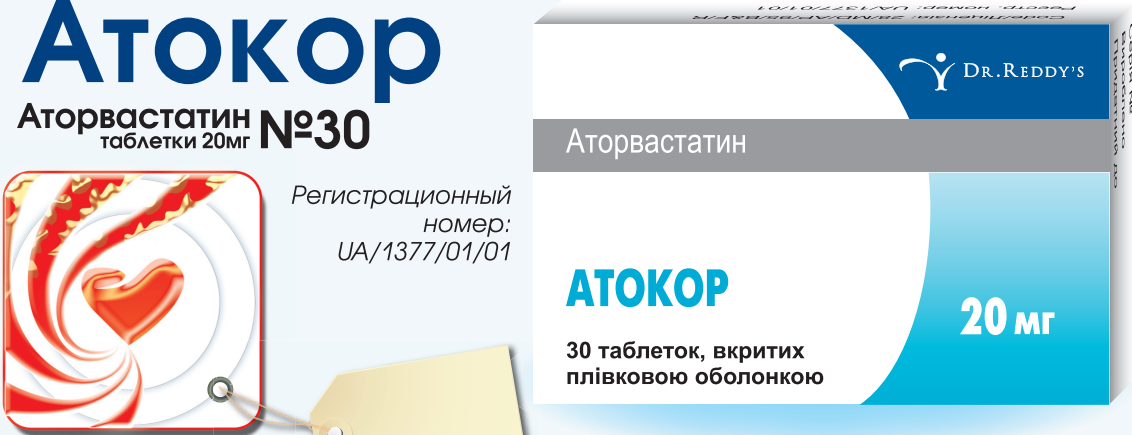
Регистрационный номер:  
UA/1377/01/02

Аторвастатин

**АТОКОР**

10 мг

30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою



**Атокор**  
Аторвастатин №30  
таблетки 20мг

Регистрационный номер:  
UA/1377/01/01

Аторвастатин

**АТОКОР**

20 мг

30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою

**Умение лечить больного статином – непростое дело. Научиться этому и научить больного лечиться – вполне выполнимая задача. Надо только постараться стать современными докторами. \***

\* Д.М. Аронов, доктор медицинских наук, профессор,  
ГНИЦ профилактической медицины Минздравсоцразвития России, Москва

Данные материалы предназначены для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской практике.



Украина, г. Киев, 02140, пр-т Бажана, 10а, оф.5а  
тел.: (044) 207-51-97, факс: (044) 207-51-96