

А. М. Чайковская, Д. И. Бородин
**ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИПИДНОГО СПЕКТРА ПРИ
СУБКЛИНИЧЕСКОМ ГИПЕРТИРЕОЗЕ**

Научный руководитель: канд. мед. наук, доцент Ж. А. Рутковская
Кафедра биологической химии,
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

A. M. Tchaikovskaja, D. I. Borodin
**CHARACTERISTICS OF LIPID SPECTRUM IN
SUBCLINICAL HYPERTENSION**

Scientific adviser: Ph.D., Associate Professor Zh. A. Rutkovskaya
Department of Biological Chemistry,
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В статье представлены результаты исследования женщин с субклиническим гипертиреозом различной этиологии, определены особенности липидного спектра, его взаимосвязь с уровнем свободных фракций тиреоидных гормонов. Результаты исследования показывают ассоциацию повышения уровня тиреоидных гормонов с некоторыми липидными показателями, подтверждаемую корреляционным анализом у обследованных женщин с субклиническим гипертиреозом.

Ключевые слова: субклинический гипертиреоз, холестерол, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности, триацилглицеролы.

Resume. The article presents the results of the study of women with subclinical hyperthyroidism of a various etiology. The features of the lipid spectrum, its relationship with the level of free fractions of thyroid hormones have been determined. The results of the study show association of increased thyroid hormone levels with certain lipid parameters, confirmed by correlation analysis in the examined women with subclinical hyperthyroidism.

Keywords: subclinical hypertension, cholesterol, high density lipoproteins, low density lipoprotein, triacylglycerol.

Актуальность. Тиреоидные гормоны являются ведущими регуляторами основного обмена путем участия в метаболизме углеводов, липидов и белков. Согласно проведенным в 2016 году исследованиям STEPS в Республике Беларусь у 38,2% респондентов был зарегистрирован повышенный уровень холестерина в крови. Связь между гипотиреозом и дислипидемией подтверждена в многочисленных исследованиях [4,6]. Установлено, что дислипидемии напрямую связаны с кардиоваскулярными рисками [2]. Однако имеются ограниченные данные о влиянии субклинического гипертиреоза на регуляцию липидного обмена.

Цель: изучить некоторые показатели липидного обмена у лиц с субклиническим гипертиреозом.

Задачи:

1. Определить уровень тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4) у пациенток с субклиническим гипертиреозом, болезнью Грейвса.

2. Определить содержание общего холестерина, холестерина в липопротеинах

высокой плотности, концентрацию холестерина в липопротеинах низкой плотности и триацилглицеролов в крови у пациенток с субклиническим гипертиреозом и болезнью Грейвса.

3. Установить наличие корреляционных связей между изучаемыми показателями липидного обмена и уровнем тиреоидных гормонов.

Материалы и методы. Все обследованные – женщины в возрасте от 30 до 48 лет, с индексом массы тела 18,6 – 24,9 кг/м². Сформированы три группы пациентов: первая группа - контрольная (n = 25) - женщины, не имеющие нарушения функции щитовидной железы. Пациенты с болезнью Грейвса в состоянии субклинического гипертиреоза (n = 20) составили вторую группу (группа I). Третью группу (n = 45) составили пациентки с субклиническим гипертиреозом, обусловленным приемом левотироксина натрия после тотальной тиреоидэктомии по поводу папиллярного рака щитовидной железы (группа II).

Спектр лабораторных исследований включал определение содержания тиреотропного гормона (ТТГ), свободных фракций тироксина (св.Т₄) и трийодтиронина (св.Т₃) методом радиоиммунного анализа с использованием наборов 2-го поколения фирмы «Medipan diagnostic» (Германия) на счетчике «Wallac LKB 1272» фирмы «Clinigamma» (Финляндия).

Фракции липидов исследовали на биохимическом анализаторе. Уровень общего холестерина и триацилглицеролов определяли ферментативным методом, содержание в сыворотке крови липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – методом избирательной преципитации, концентрацию липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – турбодиметрическим методом. Индекс атерогенности рассчитывали согласно описанию Б. М. Липовецкого: индекс атерогенности=(общий холестерол – холестерол липопротеинов высокой плотности)/ холестерол липопротеинов высокой плотности.

Описание данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Различия считали статистически значимыми при P<0,05. Корреляционный анализ между двумя количественными признаками выполняли по методу Спирмена (RS).

Результаты и их обсуждение. При анализе тиреоидного статуса установлено, что уровень Т₄ статистически значимо превышает (P < 0,05) контрольные значения в группах I и II – в 1,3 и 1,2 раза соответственно. Медиана содержания в группе I - 19,4 ммоль/л [13,9; 21,75], в группе II - 18,7 ммоль/л [12,0; 22,0] против 15,1 ммоль/л [11,8; 16,3] у здоровых лиц. Уровень Т₃ достоверно превышает контрольные значения в группе I и II – в 1,8 и 1,7 раза соответственно. Высокие концентрации тиреоидных гормонов, как правило, по принципу обратной связи снижают выработку тропных гормонов гипофизом, что подтверждается снижением уровня ТТГ у пациентов групп I и II в 42,5 и 18,9 раз по сравнению с контролем. Установлено, что медиана концентрации ТТГ составила 1,7 ммоль/л [0,04; 2,6] в контроле, против 0,04 ммоль/л [0,01; 0,03] в группе I и 0,09 ммоль/л [0,01; 0,03] в группе II. Таким образом, в обследованных группах пациентов выявлен выраженный гипертиреоз

В механизме влияния тиреоидных гормонов выделяют два механизма:

классический (геномный) и негеномный [1], координирующие гомеостаз липидов.

Во-первых, тиреоидные гормоны регулируют экспрессию гена белка, связывающего стеролрегулирующий элемент (SREBP-2). Данный белок индуцирует синтез ГМГ-СоА-редуктазы (ключевой фермент в синтезе холестерина) и транскрипцию гена рецептора к ЛПНП (LDR-R), что приводит к усиленному захвату холестерина клетками [5].

Также тиреоидные гормоны контролируют экспрессию 7-гидроксилазы холестерина (CYP7a1), катализирующую ключевую реакцию синтеза желчных кислот. По данным литературы при гипертиреозе наблюдается повышение продукции холевой и хенодезоксихолевой кислот в гепатоцитах человека [7], что способствует увеличению выведения холестерина из организма.

Помимо SREBP-2 на внутриклеточную регуляцию рециркуляции ЛПНП в печени влияет про-белок PCSK9, относящийся к семейству сериновых протеаз. После связывания PCSK9 с рецепторами ЛПНП на поверхности гепатоцита формируется комплекс, который подвергается разрушению в лизосомах, в результате ограничивается поступление холестерина в ЛПНП в клетки [2, 7]. Под действием тиреоидных гормонов уровень циркулирующего PCSK9 снижается.

Так же установлено, что при гипертиреозе снижается кишечная абсорбция холестерина [3].

В наших исследованиях не выявлено статистически значимых различий в содержании холестерина и его фракций у пациентов с болезнью Грейвса (группа I) и пациентов, получающих супрессивную терапию в послеоперационном периоде папиллярного рака щитовидной железы (группа II).

У пациентов обеих групп по сравнению со здоровыми лицами того же возраста установили достоверно более низкий уровень общего холестерина в сыворотке крови. Содержание последнего у пациентов группы I и группы II оказалось, соответственно, на 17% и 20% ниже, чем в контроле ($P < 0,05$). Следует указать, что содержание общего холестерина не отражает в полной мере изменений липидного статуса, поскольку в транспорте холестерина по крови принимают участие разные классы липопротеинов. Известно, что ЛПНП доставляют холестерин в периферические ткани. Поскольку клетки способны регулировать количество поступающего холестерина, то при избытке ЛПНП в крови их поступление в периферические клетки снижается, но увеличивается их поглощение макрофагами, что может привести к возникновению атером на сосудистой стенке. ЛПВП, напротив, участвуют в обратном транспорте холестерина из периферических тканей, разгружая клетки от избытка холестерина и оказывают, тем самым, антиатерогенное действие.

В ходе исследования установили, что концентрация холестерина в ЛПВП снизилась у пациентов обеих в 1,2 раза по сравнению с контролем. Различия были статистически значимыми ($P < 0,05$) и у пациентов группы I медиана содержания ЛПВП составила 1,3 ммоль/л [1,1; 1,5], в группе II - 1,4 ммоль/л [1,1; 1,7] против 1,6 ммоль/л [1,4; 1,7] у здоровых лиц.

При исследовании концентрации холестерина в составе ЛПНП установили тенденцию ($P < 0,1$) к уменьшению уровня холестерина в составе этого класса

липопротеинов в обеих группах по сравнению с контролем. Так у пациентов группы I медиана содержания холестерина в ЛПНП составила 49,8 усл. ед. [40,6; 50,0] и во группе II – 50,0 усл. ед. [42,8; 51,3] против 53,3 усл.ед. [38,8; 54,1] у здоровых лиц.

Для оценки риска развития у пациента атеросклероза, как правило, рассчитывают индекс атерогенности. В нашем исследовании индекс атерогенности статистически не отличался у пациентов обеих групп по сравнению с его величиной у здоровых лиц. Величина индекса атерогенности составила 1,9 [1,6; 2,0] в группе I и 1,8 [1,4; 1,9] в группе II против 1,8 в контроле.

Концентрация триацилглицеролов в плазме крови у обследованных не имела статистически значимых различий ($P < 0,1$) во всех группах исследования и составила: 1,3 ммоль/л [1,0; 1,5] в контроле, у лиц на супрессивной терапии 1,3 ммоль/л [1,0; 1,4] и 1,2 ммоль/л [1,0; 1,4] у пациентов группы II.

Так как не выявлено статистически достоверных различий при изучении показателей липидного обмена при сравнении пациенток групп I и II, корреляционный анализ проведен при их объединении.

Обратная зависимость была выявлена между уровнем общего холестерина плазмы крови и уровнем св.Т₄ ($r_s = - 0,895$, $p = 0,0002$). У пациентов с субклиническим гипертиреозом отрицательная корреляция так же наблюдается между содержанием в крови св.Т₄ и ЛПВП ($r_s = - 0,7495$, $p = 0,001$).

Выводы:

1. У лиц 30-48 лет при отсутствии ожирения (ИМТ 18,6-24,9 кг/м²), имеющих субклинический гипертиреоз, установили в плазме крови снижение уровня общего холестерина и холестерина ЛПВП и ЛПНП. Содержание триацилглицеролов не изменялось.

2. Выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем св.Т₄ и концентрацией общего холестерина, а также холестерина в ЛПВП.

Литература

1. Мельник, А. А. Новый потенциальный класс гипополипидемических лекарственных препаратов на основе аналогов тиреоидных гормонов (тиреомиметиков) / А. А. Мельник // Здоровье Украины. – 2018. - № 1 (422). - С.18-19.

2. Попова, А.Б. Роль PCSK9 в генезе развития сердечно-сосудистых заболеваний / А.Б. Попова, Д.Н. Нозадзе, И.В. Сергиенко // Российский кардиологический научно-производственный комплекс. – 2016. - № 3 (24). – С. 5-14.

3. Abrams, J.J. Cholesterol metabolism in hypothyroidism and hyperthyroidism in man / J.J. Abrams, S.M. Grundy // J. Lipid. Research. – 1981. – Vol. 22. – P. 323–338.

4. Duntas, L.H. Circulating levels of oxidized low-density lipoprotein in overt and mild hypothyroidism / L.H. Duntas, E. Mantzou, D.A. Koutras // Thyroid. – 2002. – Vol. 12. – P. 1003–1007.

5. Molecular Pathways Underlying Cholesterol Homeostasis / M.S. Afonso [et al.] // Nutrients – 2018. – Vol. 10. - P. 760.

6. Mullur, R. Thyroid hormone regulation of metabolism / R. Mullur, Y.Y. Liu, G.A. Brent // Physiol. Rev. – 2014 – Vol. 94. - P. 355–382.

7. Thyroid hormone reduces PCSK9 and stimulates bile acid synthesis in humans / Y. Bonde [et al.] // J. Lipid Research. – 2014. – Vol. 55. – P. 2408–2415.