42. Johanna W. van't Verlaat // Acta Endocrinol. — 1993. — Vol. 129. — Suppl. 1. — P. 34–37.
43. Kim S. H., Huh R., Chang J. W. et al. // Stereotact. Funct. Neurosurg. — 1999. — Vol. 72. — Suppl. 1. — P. 101–110.
44. Kliman B., Kjellberg R. N., Swisher B. et al. // Secretory Tumours of the Pituitary Gland / Eds P. M. Black et al. — New York, 1984. — P. 191–211.
45. Kokubo M., Sasai K., Shibamoto Y. et al. // J. Neuroendocrinol. — 2000. — Vol. 47, N 1. — P. 79–84.
46. Lange M., Oeckler R., Muller O. A. // J. Endocrinol. Invest. — 1991. — Vol. 14. — Suppl. 1. — P. 46.
47. Lawrence J. N. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1970. — Vol. 31. — P. 180.
48. Leksell D. G. // Neurol. Res. — 1987. — Vol. 9. — P. 60–68.
49. Levy R. P., Fabrikant J. I. et al. // Radiosurgery: Baseline and Trends / Eds L. Sterner et al. — New York, 1992. — P. 149–154.
50. Lillehei K. O., Kirschman D. L., Kleinschmidt-DeMasters B. K., Ridgway F. C. // Neurosurgery. — 1998. — Vol. 43, N 3. — P. 432–438. Discussion 438–439.
51. Linskey M. E. // J. Neurosurg. — 2000. — Vol. 93. — Suppl. 3. — P. 90–95.
52. Lombardini G., Colao A., Ferone D. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 132. — P. 559–564.
53. McCance D. R., Russell C. F., Kennedy T. L. et al. // Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 39, N 3. — P. 315–321.
54. Marcou Y., Plowman P. N. // Trends Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 1, N 4. — P. 132–137.
55. Murakami N., Fumoto-Kato S., Fujisawa I. et al. // Endocr. J. — 1998. — Vol. 45, N 5. — P. 631–636.
56. Oruckaptan H. H., Senmevsim O., Ozcan O. E., Ozgen T. // Surg. Neurol. — 2000. — Vol. 53, N 3. — P. 211–219.
57. Pentz-Vidovic I., Skoric T., Grubisic G. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 143, N 5. — P. 607–614.
58. Pluta R. M., Nieman L., Doppman J. L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 8. — P. 2912–2923.
59. Podoba J., Hnilica P., Makaiova I., Kovac A. // Vnitř. Lek. — 1997. — Vol. 43, N 9. — P. 611–614.
60. Powell J. S., Wardlaw S. L., Post K. D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 5. — P. 2068–2071.
61. Rams P. C., Bruson M. H., Fitton A. // Drugs. — 1995. — Vol. 49, N 2. — P. 255–279.
62. Sasaki R., Murakami M., Okamoto Y. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2000. — Vol. 47, N 5. — P. 1337–1345.
63. Sanno N., Teramoto A., Osamura R. Y. // Neurosurgery. — 2000. — Vol. 93, N 2. — P. 194–200.
64. Semple P. L., Laws E. R. Jr. // Neurosurgery. — 1999. — Vol. 91, N 2. — P. 175–179.
65. Snyder P. // The Pituitary / Ed. S. Melmed. — Cambridge, 1995. — P. 559–575.
66. Steiner L. Radiosurgery: Baseline and Trends. — New York, 1991.
67. Suit H., Une M. // J. Natl. Cancer Inst. — 1992. — Vol. 84, N 3. — P. 155–164.
68. Teasdale E., Teasdale G., Mohsen F., Macferson P. // Clin. Radiol. — 1986. — Vol. 37. — P. 227–232.
69. Tommaga A., Uozumi T., Arita K. et al. // Endocr. J. — 1995. — Vol. 41, N 4. — P. 421–427.
70. Valimaki M. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 11. — P. 4204–4208.
71. Webster J. // Baillieres Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 13, N 3. — P. 395–408.
72. Yoon S. C., Suh T. S., Jang H. S. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1998. — Vol. 41, N 4. — P. 849–853.
73. Zacur H. A. // J. Reprod. Med. — 1999. — Vol. 44, N 12. — Suppl. — P. 1127–1131.

Поступила 18.02.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.441-008.64-06:616.153.915

Ю. П. Сыч¹, В. В. Фадеев¹, Г. А. Мельниченко¹, А. Л. Сыркин², А. П. Ройтман³

НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ СУБКЛИНИЧЕСКОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова¹, Клиника кардиологии (дир. — проф. А. Л. Сыркин)², кафедра клинической лабораторной диагностики (зав. — проф. В. В. Долгов) РАМПО, Москва³

1. Определение и эпидемиология

Субклинический гипотиреоз (СГ) — синдром, обусловленный стойким пограничным снижением уровня тиреоидных гормонов в организме, при котором определяется нормальный уровень T_4 в сочетании с умеренно повышенным уровнем ТТГ [4]. СГ — самое частое нарушение функции щитовидной железы [26]. В противоположность СГ при явном или манифестном гипотиреозе наряду с повышением уровня ТТГ определяется сниженный уровень T_4 .

По данным разных авторов, распространенность СГ в общей популяции варьирует от 6 до 8% [14, 33, 46]. Заболеваемость СГ варьирует в зависимости как от пола, так и от возраста. У женщин СГ встречается в 2–2,5 раза чаще, чем у мужчин [6, 10]. У женщин старше 60 лет распространенность СГ составляет 10% [10, 14], а в возрасте старше 75 лет — 17,4% [28].

Несмотря на достаточную распространенность СГ, отношение к нему клиницистов до сих пор неоднозначно. Одни воспринимают его только как "лабораторный феномен", требующий только динамического наблюдения [17], другие рассматривают СГ как минимальную недостаточность функции щитовидной железы [27, 38]. Вследствие этого отношение к назначению при СГ заместительной терапии левотироксином ($L-T_4$) также неоднозначно.

Хотя в названии и фигурирует слово "субклинический", СГ часто сопровождается многими неспецифическими клиническими проявлениями.

При тщательном опросе у пациентов можно выявить такие жалобы, как слабость, утомляемость, сухость кожных покровов,

запоры и т. д. [16]. У большинства пациентов с выявленным при скрининговом обследовании СГ имеется хотя бы один симптом, встречающийся при гипотиреозе [19, 40]. Веским аргументом в пользу того, что СГ является минимальным снижением функции щитовидной железы, а не просто совокупностью лабораторных показателей, является высокая распространенность сопутствующих нарушений липидного обмена. В этом обзоре литературы мы подробно обсудим данный аспект проблемы СГ.

2. Дислипидемии и их классификация

Дислипидемии и, в частности, дислипопротеидемии имеют важное клиническое значение, поскольку ассоциированы с развитием и прогрессированием атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС) и других заболеваний. Проспективные клинические исследования показали, что профилактика дислипопротеидемий у лиц из групп риска по ИБС и их коррекция у больных с ИБС замедляют рост атеросклеротических бляшек и даже способствуют их регрессии. Дислипидемии подразделяются на **первичные**, обусловленные определенными генетическими факторами, и **вторичные**, развивающиеся под воздействием внешних факторов (алиментарных) и/или на фоне других заболеваний. В 1967 г. Фредриксон, Леви и Лис предложили классификацию, основанную на результатах определения уровней общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и на данных электрофореза и ультрацентрифугирования липопротеидов (ЛП) плазмы. Фредриксон и соавт. описали 5 типов гиперлипидемий, для каждого из которых характерен определенный паттерн

ЛП. Позднее эта классификация была пересмотрена экспертами ВОЗ (табл. 1) [1, 12].

Вместе с тем данная классификация имеет ряд недостатков, главный из которых состоит в том, что фенотипы ЛП не соответствуют генетическим дефектам, определяющим эти типы (один и тот же тип может обнаруживаться при разных заболеваниях). Более того, гиперлипопротеидемия любого типа может быть первичной или вторичной. Поэтому в последнее время более популярна классификация, построенная по описательному принципу [43]. В соответствии с ней основными **первичными гиперлипопротеидемиями** являются семейная гиперхолестеринемия, семейный дефект апопротеина В100 (апоВ) семейная дисбеталипопротеидемия, семейная гипертриглицеридемия, семейная гиперлипопротеидемия с фенотипом V, семейная недостаточность липопротеидлипазы (ЛПЛ); семейная смешанная гиперлипопротеидемия. **Вторичные гиперлипопротеидемии** могут быть вызваны заболеваниями, сопровождающимися нарушениями обмена веществ (ожирением, сахарным диабетом, алкоголизмом, гипотиреозом, болезнями печени и почек), либо обусловлены малоподвижным образом жизни, курением, неправильным питанием.

3. Дислипидемия при явном гипотиреозе

Практически у всех лиц с гипотиреозом диагностируются те или иные нарушения жирового обмена [21]. Около 95% всех пациентов с явным гипотиреозом имеют гиперхолестеринемию. При гипотиреозе она является следствием повышения реабсорбции ХС в кишечнике и снижения липогенной активности печени, а также связана с замедлением катаболизма ЛПНП и повышением их содержания в крови [3]. Триглицеридемия встречается при манифестном гипотиреозе примерно в 5% случаев, однако сочетание гиперхолестеринемии и триглицеридемии наблюдается в 40–70% случаев [28]. По данным G. Thompson [43], при гипотиреозе в большинстве случаев развивается гиперлипопротеидемия IIa или IIb типа, редко — III или IV типа (классификация ВОЗ, 1970).

Тиреоидные гормоны необходимы для связывания ЛПНП с их рецепторами. При гипотиреозе наблюдается снижение плотности рецепторов к ЛПНП на фибробластах, в печени и других тканях [28, 43]. При гипотиреозе ХС, основным переносчиком которого являются ЛПНП, накапливается в крови, так как тканевые рецепторы не в состоянии взаимодействовать с ЛПНП так же быстро, как и в норме. При восстановлении эутиреоидного состояния отмечается обратное развитие данного феномена. Помимо ХС ЛПНП, при манифестном гипотиреозе повышаются уровни ЛППП и аполипопротеина А (апоА).

Уровень ЛП высокой плотности (ЛПВП), обладающих антиатерогенными свойствами, при гипотиреозе снижается. Тем не менее некоторые исследователи при манифестном гипотиреозе отмечают парадоксальное повышение концентрации ХС ЛПВП. Это может быть объяснено несколькими причинами. Активность ЛПЛ жировой ткани при гипотиреозе снижена, как и адренергическая регуляция липолиза в адипоцитах человека [45]. Это приводит к тому, что ЛПВП, на которые непосредственно действует ЛПЛ, могут накапливаться в крови. Снижение клиренса ЛПВП, вероятно, возникающее за счет снижения активности печеночной триглицеридлипазы также объясняет повышенный уровень ЛПВП в крови. Восстановление эутиреоидного состояния ликвидирует оба этих нарушения [28].

Снижение функции щитовидной железы отражается на метаболизме не только липидов, но и аполипопротеинов — струк-

Таблица 2

Распространенность СГ у лиц с гиперхолестеринемией ([20] с изменениями)

Автор	Год	Страна	Число обследованных	СГ, %
J. Series	1988	Великобритания	90	8,6
M. Ball	1991	Великобритания	272	3,7
C. Glueck	1991	США	395	2,5
M. O'Kane	1991	Северная Ирландия	220	4,6
C. Florkowski	1992	Великобритания	200	4,0
Ruckert	1993	Франция	1210	11,2

турных белков ЛП, участвующих в транспорте, метаболизме и обратном захвате из тканей ХС и других липидов. При явном гипотиреозе отмечают накопление в крови апоAI и апоE (см. ниже) [39].

4. Метаболизм липидов при СГ

Вопрос об изменении метаболизма липидов при СГ остается наиболее сложным и противоречивым. СГ в 2–3 раза чаще выявляется у лиц с гиперхолестеринемией, чем без нее [14, 42]. С другой стороны, пациенты с СГ составляют лишь небольшую часть всех лиц с гипер- и дислипидемией. Среди заболеваний, при которых встречаются вторичные дислипидемии, по частоте их выявления у пациентов СГ уступает лишь сахарному диабету [24, 28]. В табл. 2 приведены данные разных авторов, изучавших распространенность СГ у лиц с гиперхолестеринемией.

Характер нарушений метаболизма липидов при СГ теоретически не должен отличаться от такового при явном гипотиреозе. Однако в разных исследованиях были обнаружены разнонаправленные изменения. В табл. 3 представлены данные о содержании липидов при СГ и их изменениях на фоне заместительной терапии L-T₄.

5. Обмен ХС при СГ

По данным Национальной программы по выявлению, классификации и лечению гиперхолестеринемии у взрослых, уровень общего ХС является основным фактором риска развития ИБС. Данное заключение основывается как на исследованиях типа случай — контроль, так и на проспективных наблюдениях, самым большим из которых является фрамингемское [43]. Риск ИБС значительно возрастает, если уровень ХС сыворотки превышает 6,5 ммоль/л, и резко увеличивается при значениях выше 7,8 ммоль/л. Самая низкая заболеваемость ИБС наблюдалась среди мужчин с уровнем ХС ниже 5,2 ммоль/л [35].

На сегодняшний день нет убедительных доказательств того, что минимальное снижение функции щитовидной железы оказывает какое-либо влияние на содержание общего ХС в крови. Как это следует из табл. 3, большинство исследователей отмечают повышение уровня общего ХС в крови у больных с СГ. Степень повышения уровня сывороточного ХС варьирует от значительной [47] до умеренной и даже небольшой [42]. По данным A. Bindels и соавт. [14], распространенность СГ у женщин с гиперхолестеринемией возрастает почти в 2 раза по сравнению с женщинами, имеющими нормальный уровень ХС в крови. Повышение уровня ТТГ у женщин на 1 мЕд/л сопровождается повышением уровня ХС на 0,09 ммоль/л, у мужчин аналогичный показатель составляет 0,16 ммоль/л.

Тем не менее некоторые одномоментные исследования не выявили значительных различий в содержании ХС у здоровых лиц и больных СГ [6, 17, 40]. В исследовании B. Althaus и соавт. [6] уровень липидов оценивался у 52 пациентов с СГ (средний уровень ТТГ 8,6 мЕд/л) в сравнении с контрольной группой (28 человек, соответствующих по полу, возрасту, индексу массы тела — ИМТ). У пациентов с СГ был повышен уровень ХС ЛПНП ($p < 0,01$) и снижена фракция ХС ЛПВП ($p < 0,05$). Концентрации ТГ и общего ХС не отличались от нормы. Статистически значимая отрицательная корреляция была обнаружена между уровнями общего ХС и свободного Т₄. Положительная корреляция отмечена между соотношением ХС/ЛПВП и уровнем ТТГ.

Заместительная терапия L-T₄ обычно способствует снижению выраженности гиперхолестеринемии. В метаанализе исследований, опубликованных до 1996 г., проведенном B. Tanis и со-

Таблица 1

Типы гиперлипидемий [12]

Тип гиперлипидемии	Хиломикроны	Остаточные компоненты хиломикронов	ЛПОНП	ЛППП	ЛПНП
I	↑	N	N	N	N
IIa	N	N	N	N	↑
IIb	N	N	↑	N	↑
III	N	↑	N	↑	N
IV	N	N	↑	N	N
V	↑	N	↑	N	N

Примечание. N — норма; ↑ — повышение; ЛПОНП — ЛП очень низкой плотности; ЛППП — ЛП промежуточной плотности; ЛПНП — ЛП низкой плотности.

авт. [42], терапия L-T₄ у пациентов с СГ привела к снижению уровня общего ХС в сыворотке на 0,4 ммоль/л (95% доверительный интервал 0,2—0,6 ммоль/л) независимо от исходного уровня ХС. Обращает на себя внимание тот факт, что у большинства пациентов нормальное содержание ХС в крови достигнуто не было [42]. Другой крупный количественный анализ данных литературы был проведен М. Danese и соавт. в 2000 г. Было показано, что в 11 из 13 отобранных для анализа работ у больных с СГ уровень общего ХС снижался под действием L-T₄ в среднем на 0,24 ммоль/л (7,9 мг/дл), или на 5%. Для ХС ЛПНП эти показатели составили 0,26 ммоль/л (10 мг/дл). Таким образом, заместительная терапия L-T₄ при СГ позволяет достигнуть умеренного снижения уровня общего ХС и ХС ЛПНП. Степень снижения уровня ХС была прямо пропорциональна его исходному уровню. Наибольший положительный эффект наблюдался у лиц с исходным уровнем ХС более 6,21 ммоль/л (данный уровень ХС, согласно Американской ассоциации по атеросклерозу, является наиболее неблагоприятным) и после нормализации уровня ТТГ у пациентов, уже некоторое время получавших L-T₄, но в недостаточных для адекватной компенсации гипотиреоза дозах [20].

6. Обмен ЛП при СГ

А. ЛПНП. ЛПНП в организме человека являются основными переносчиками эфиров ХС к периферическим тканям для построения мембран, синтеза стероидных гормонов и образования желчных кислот. По сравнению с другими видами ЛП они содержат максимальное количество ХС (до 50% массы частицы) и, следовательно, оказывают максимальное атерогенное действие. Избыток ЛПНП — один из главных факторов риска развития атеросклероза. Зависимость между уровнем общего ХС и заболеваемостью ИБС почти полностью обусловлена содержанием ЛПНП в плазме. Эта зависимость сохраняется как у мужчин, так и у женщин старше средних лет [29]. Считается, что ЛПНП становятся атерогенными только после определенных превращений, в частности, при перекисном окислении или другой модификации.

Большинство исследователей отмечают накопление в крови ЛПНП у больных СГ (см. табл. 3). Уровень ЛПНП при СГ положительно коррелирует с уровнем ТТГ и отрицательно — с уровнем свободного Т₄ [6]. Заместительная терапия L-T₄ обычно сопровождается значительным уменьшением уровня ЛПНП [8, 15]. Тем не менее Н. Lithell и соавт. [34] не отметили существенного положительного влияния приема L-T₄ на уровень ЛПНП в сыворотке больных СГ. В уже упоминавшемся выше анализе М. Danese и соавт. [20] снижение концентрации ЛПНП после достижения эутиреоза в среднем составило 0,26 ммоль/л (10 мг/дл).

Б. ЛПВП. ЛПВП обеспечивают в основном обратный транспорт ХС из клеток периферических тканей в печень, где происходит его катаболизм. Они способны забирать ХС с плазматических мембран клеток и с поверхности богатых ТГ ЛП, где он становится избыточным при действии на эти частицы ЛПЛ. Забрав ХС, они транспортируют его в печень для последующего окисления в желчные кислоты. Помимо ХС-акцепторной активности, следует отметить и другое важное свойство ЛПВП —

способность стабилизировать частицы ЛПНП и защищать их от модификационных изменений, в том числе атерогенной направленности [2]. В целом в организме человека определяющее значение имеет соотношение ЛПНП/ЛПВП. Если это соотношение по какой-либо причине повышено, то образование модифицированных ЛПНП идет быстрее, если понижено — медленнее. Фрамингемское исследование показало наличие статистически значимой обратной корреляционной связи между ХС ЛПВП и развитием ИБС независимо от пола как при однофакторном, так и при многофакторном анализе. Бесспорный протективный эффект высоких концентраций ЛПВП проявлялся вплоть до 80 лет, в то время как низкие концентрации ЛПВП были сопряжены с риском возникновения ИБС при любых значениях общего ХС, включая уровень ХС ниже 5,2 ммоль/л [18].

При СГ содержание в крови ЛПВП снижается [6, 17, 31, 32], а также увеличивается соотношение общей ХС/ЛПВП, что повышает риск развития атеросклероза у пациентов с СГ. По другим источникам, значимые различия в сывороточных концентрациях ЛПВП у лиц соответствующего пола и возраста с СГ и без него отсутствуют [40, 44].

Заместительная терапия L-T₄ при СГ обычно сопровождается повышением концентрации ЛПВП [17, 32]. Тем не менее, по данным М. Danese и соавт. [20], у больных СГ не наблюдалось какого-либо значительного влияния приема L-T₄ на уровень ЛПВП.

В. Липопротеин (а). Особого внимания при рассмотрении липидных нарушений при СГ заслуживает липопротеин (а) — ЛП(а). ЛП(а) — своеобразный белково-липидный комплекс, который относится к апоВ-содержащим ЛП и представляет собой соединение, промежуточное по плотности между ЛПНП и ЛПВП. ЛП(а) отличается от ЛПНП по химическому составу. Наиболее существенным является наличие уникального апопротеина — апо(а). На основании эпидемиологических и популяционных исследований, проведенных во многих странах мира, можно считать установленной связь повышенной концентрации ЛП(а) с развитием атеросклероза, поражением коронарных артерий и инфарктом миокарда [2]. ЛП(а) представляет собой самостоятельный фактор риска ИБС. У лиц, имеющих низкое содержание ЛП(а), не обнаруживается отклонений в обмене липидов и ЛП, а также какой-либо другой патологии, связанной с развитием атеросклероза. Считается, что концентрация ЛП(а) 20—30 мг/дл является предельно допустимой для здорового человека; превышение этого уровня рассматривается как патология.

М. Yildirimkaya и соавт. [47] провели исследование по оценке содержания ЛП(а) и апоВ у 20 пациентов с СГ по сравнению с 20 здоровыми лицами контрольной группы, соответствующими по полу, возрасту и ИМТ.

У больных СГ было выявлено значительное превышение концентраций апоВ, общего ХС и ЛПНП по сравнению с контролем. При СГ средняя концентрация ЛП(а) до начала заместительной терапии L-T₄ составляла 163 ± 15 мг/л, что оказалось незначительно выше показателей контрольной группы (131 ± 15 мг/л). Прием L-T₄ в дозе 25 мкг в день в течение 3 мес после достижения эутиреоза привел к снижению концентраций ЛП(а) со 163 до 126 мг/л (снижение на 23%; $p < 0,001$). Уровень общего ХС снизился на 7%, ХС ЛПНП — на 12%, апоВ — на 112%. В основной группе уровни ТГ и ХС ЛПВП остались не-

Таблица 3

Липиды сыворотки и апопротеины у пациентов с СГ

Показатель	Исходный уровень			Эффект от терапии L-T ₄	
	литературные источники (см. список литературы к статье)				
	повышен	снижен	норма	улучшение	без изменений
Общий ХС	7, 14, 31, 32, 5, 47		6, 15, 17, 23, 40, 41	7, 8, 25, 32, 36, 47	5, 13, 17, 37
ЛПНП	6, 8, 31, 41, 44, 47		15, 28	7, 8, 15, 25, 36, 47	34
ЛПВП		6, 17, 31, 32	15, 40, 44	17, 32	7, 13, 34, 47
ТГ	31		6, 17, 32, 44	7, 32	13, 17, 37, 47
АпоА1	31, 41		17, 23	17	7, 34, 47
АпоАII	31		17		17
АпоВ	31, 47		17, 23	47	17, 34
Липопротеин (а)	31, 47			47	30
Активность ЛПЛ			32, 44	32	34
Липаза печени		44	32	32	

изменными как до, так и после лечения [47]. Аналогичные данные были получены А. Kung и соавт. [31]. Более того, они сообщают о повышении уровней апоА и апоВ по сравнению с таковыми у лиц контрольной группы.

7. Активность липаз при СГ

ЛПЛ и печеночная триглицеридлипаза (ПЛ) являются основными липолитическими ферментами в организме человека. ЛПЛ взаимодействует с ТГ, расположенными на поверхности ЛП, подвергает их гидролизу и таким образом участвует в деградации ЛП. ЛПЛ является ключевым ферментом в образовании ЛПНП как конечного продукта метаболически превращенных хиломикрон, ЛПОНП и ЛППП. Считается, что ПЛ принимает участие в превращении ЛППП в ЛПНП, а также в образовании и метаболизме ЛПВП [2]. По данным Т. Asami и соавт. [9], Т₄ обеспечивает конверсию ЛППП в ЛПНП, вероятно, за счет стимулирующего воздействия на активность ПЛ.

Группой исследователей под руководством S. Valdemarsson [44] проведено исследование активности ЛПЛ и ПЛ у 70 пациентов с различными нарушениями функции щитовидной железы (от явного гипотиреоза до явного тиреотоксикоза), в том числе с СГ. По мере увеличения сывороточной концентрации Т₄ у разных групп пациентов наблюдалось постепенное возрастание активности ПЛ, сопровождавшееся снижением уровня общего ХС и ЛПНП. Содержание ЛПВП практически не различалось у лиц с гипотиреозом и нормальной функцией щитовидной железы. Активность ПЛ прямо коррелировала с уровнем сывороточного Т₄ ($r = 0,77$; $p < 0,001$), активность ЛПЛ была в значительной степени снижена только при выраженном гипотиреозе и коррелировала с логарифмом концентраций Т₄ ($r = 0,45$; $p < 0,001$). Как следствие уровень ТГ сыворотки был очень высок при выраженном гипотиреозе и значимо не различался при эутиреозе и СГ [44]. В исследовании К. Lam и соавт. [32] у пациентов с СГ в отличие от пациентов с явным гипотиреозом не отмечалось изменений активности как ПЛ, так и ЛПЛ.

8. ТГ и аполипопротеины при СГ

Как следует из табл. 3, всего в 1 исследовании [31] сообщается о гипертриглицеридемии у пациентов с СГ. Большинство авторов отмечают нормальный уровень ТГ при СГ [6, 17, 44]. Это же подтверждает и метаанализ, выполненный М. Danese и соавт. [20].

Белки аполипопротеины (апопротеины, апо) являются необходимым компонентом липопротеидных комплексов. Для классификации и обозначения липопротеидов используют так называемую номенклатуру А, В, С, предложенную Р. Alaupovic (1978, 1981) [2]. Апопротеины выполняют структурную функцию, обеспечивают активное участие липопротеидных комплексов в транспорте липидов от мест их синтеза к периферическим тканям, а также в обратном транспорте ХС в печень для дальнейшего метаболизма. Кроме того, апопротеины выполняют функцию лигандов во взаимодействии ЛП со специфическими рецепторами на клеточных мембранах, регулируя тем самым гомеостаз ХС в организме в целом. Помимо этого, апопротеины участвуют в регуляции активности основных ферментов липидного обмена.

Клиническое и физиологическое значение для большинства апопротеинов на сегодняшний день изучено не полностью. Один и тот же апопротеин способен выполнять несколько различных функций. Так, апоВ является основным структурным апобелком в ЛП, богатых ТГ (ЛПОНП) одновременно он служит лигандом для связывания ЛПНП с тканевыми ЛПНП-рецепторами. На основании данных недавних исследований полагают, что именно апоА1 обеспечивает антиатерогенные свойства ЛПВП. Он является одним из основных апопротеинов ЛПВП и обладает способностью связывать ХС [2]. G. Tompson [43] обоснованно полагает, что именно апоВ, а не ХС ЛПНП определяет атерогенность данного класса ЛП, и что количественное определение апоА1 является лучшим показателем содержания ЛПВП, чем измерение уровня ХС ЛПВП. Данная концепция основывается на том, что содержание апобелка в частице постоянно, в то время как количество ХС может варьировать в очень широких пределах [11].

Изменение концентраций апоА и апоВ при СГ носит разнонаправленный характер (см. табл. 3). Все же в литературе преобладает мнение о том, что снижение функции щитовидной железы сопровождается снижением концентраций апоВ и повышением — апоА [20]. Снижение уровня апоВ, возможно, и объясняет замедление распада ЛПНП и накопление их в крови за

счет низкой активности связывания с тканевыми рецепторами и снижение образования ЛПВП. Заместительная терапия L-T₄, по мнению большинства авторов, не влияет значительно на уровень апоВ в крови (см. табл. 3).

Заключение

Описанные выше изменения липидного обмена у пациентов с СГ в целом, характеризуются накоплением в крови атерогенных фракций ЛП, а именно ЛПНП и ЛП(а), а также снижением уровня ЛПВП. Данные изменения как по отдельности, так и в совокупности являются доказанными факторами риска развития атеросклероза и ИБС. По данным G. Thompson [43], на фоне первичного гипотиреоза наиболее распространены IIa и IIb типы гиперлипидемий (классификация ВОЗ), проявляющиеся прежде всего накоплением в крови ЛПНП и снижением концентрации ЛПВП. При анализе имеющихся данных литературы, представленных в табл. 3, установлено, что аналогичная тенденция изменения спектра липидов наблюдается и при СГ. Следовательно, можно полагать, что в обследовании пациентов с СГ для оценки индивидуального риска развития атеросклероза и ИБС необходимо включать, помимо исследования уровня общего ХС, анализ содержания ЛПНП и ЛПВП, а также определение уровня ЛП(а). Отклонения от нормы данных показателей могут служить серьезным аргументом в пользу заместительной терапии L-T₄, а при отсутствии эффекта от последней — необходимости гипохлипидемической терапии. По мнению M. Danese и соавт. [20], прием L-T₄ оправдан еще и экономически, так как позволяет уменьшить прием дорогостоящих гипохлипидемических средств и сократить общую стоимость лечения.

Многие авторы не разделяют мнения об абсолютной необходимости назначения L-T₄ при СГ, ссылаясь на риск усугубления ишемии миокарда и нарушений сердечного ритма [43]. Все же, учитывая то, что заместительная терапия L-T₄ достаточно часто способствует улучшению липидного спектра крови пациентов с СГ она скорее всего является оправданной. По данным J. O. Franklyn и соавт. [22], скорость и степень снижения уровня липидов зависят от дозы принимаемого L-T₄; наилучший эффект достигается при длительном его приеме или при назначении супрессивных доз (уровень ТТГ — незначительно ниже границ нормы). Однако в данном случае речь идет не об оптимальной коррекции СГ, а о субклиническом тиреотоксикозе вследствие передозировки L-T₄, который должен рассматриваться как осложнение терапии L-T₄ и является самостоятельным фактором нарушений функции сердечно-сосудистой системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ганда О. // Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. — М., 1999. — С. 703—726.
2. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. — СПб, 1995.
3. Левина Л. И. Сердце при эндокринных заболеваниях. — М., 1989.
4. Левченко И. А., Фадеев В. В. // Пробл. эндокринол. — 2002. — Т. 48, № 2. — С. 13—22.
5. Adlin V. // Am. Fam. Physician. — 1998. — Vol. 57. — P. 776—780.
6. Athaus B. U., Staub J. J., Ryff-De Luche A. et al. // Clin. Endocrinol. — 1988. — Vol. 28. — P. 157—163.
7. Arem R., Patsch W. // Arch. Intern. Med. — 1990. — Vol. 150. — P. 2097—2100.
8. Arem R., Escalante D. A., Arem N. et al. // Metabolism. — 1995. — Vol. 44. — P. 1559—1563.
9. Asami T., Ciomartan T., Uchiyama M. // Pediatr. Int. — 1999. — Vol. 41. — P. 266—269.
10. Bals-Pratsch M., De Geyter C., Mueller T. et al. // Hum. Reprod. — 1997. — Vol. 12. — P. 896—904.
11. Barbir R., Wile D., Trayner I. et al. // Br. Heart. J. — 1988. — Vol. 60. — P. 397—403.
12. Beamont J. L., Carlson L. A., Cooper G. R. et al. // Bull. Wild Hlth Org. — 1970. — Vol. 43. — P. 891—908.
13. Bell G. M., Todd W. T., Forfar J. C. et al. // Clin. Endocrinol. — 1985. — Vol. 22. — P. 83—89.
14. Bindels A. J., Westendorp R. G., Frölich M. et al. // Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 50. — P. 217—220.
15. Bogner U., Amtz H. R., Peters H., Schleusener H. // Acta Endocrinol. — 1993. — Vol. 128. — P. 202—206.
16. Botella G. F., Gyme L. M., Galindo Puerto M. J. et al. // An. Med. Interna. — 1995. — Vol. 12. — P. 425—430.

17. Caron P., Calazel C., Parra H. J. et al. // Clin. Endocrinol. — 1990. — Vol. 33. — P. 519—523.
18. Castelli W. P., Garrison R. J., Wilson P. W. F. et al. // J. A. M. A. — 1986. — Vol. 256. — P. 2835—2838.
19. Cooper D. S., Halpern R., Wood L. C. et al. // Ann. Intern. Med. — 1984. — Vol. 101. — P. 18—24.
20. Danese M. D., Ladenson P. W., Meinert C. L., Powe N. R. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 2993—3001.
21. Diekman T., Lansberg P. J., Kastelein J. J., Wiersinga W. M. // Arch. Intern. Med. — 1995. — Vol. 155. — P. 1490—1495.
22. Franklyn J. A., Daykin J., Betteridge J. et al. // Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 38. — P. 453—459.
23. Geul K. W., van Sluisveld I. L., Grobbee D. E. et al. // Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 39. — P. 275—280.
24. Ginsberg Henry N., Goldberfra J. G. // Harrison's Principles of Internal Medicine. — 14-th Ed. — 1998.
25. Haggerty J. J., Garbutt J. C., Evans D. L. et al. // Int. J. Psychiatry Med. — 1990. — Vol. 20. — P. 193—208.
26. Helfand M., Redfern C. C. // Ann. Intern. Med. — 1998. — Vol. 129. — P. 144—158.
27. Kabadi U. M. // Arch. Intern. Med. — 1993. — Vol. 153. — P. 957—961.
28. Kahaby J. George. // Thyroid. — 2000. — Vol. 10. — P. 665—679.
29. Kannell W. B., Gordon T., Castelli W. P. // Prog. Lipid Res. — 1981. — Vol. 20. — P. 339—348.
30. Kristensen K., Pedersen S. B., Langdahl B. L., Richelsen B. // Metabolism. — 1999. — Vol. 48. — P. 1603—1607.
31. Kung A. W., Pang R. W., Janus E. D. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43. — P. 445—449.
32. Lam K. S., Chan M. K., Yeung R. T. // Quart. J. Med. — 1986. — Vol. 59. — P. 513—521.
33. Lerch M., Meier C., Staub J. J. // Ther. Umsch. — 1999. — Bd 56. — S. 369—373.
34. Lithell H., Boberg J., Helsing K. et al. // Eur. J. Clin. Invest. — 1981. — Vol. 11. — P. 3—10.
35. Martin M. J., Hulley S. B., Browner W. S. et al. // Lancet. — 1986. — Vol. 2, N 8513. — P. 933—936.
36. Michalopoulou G., Alevizaki M., Piperigos G. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 138. — P. 141—145.
37. Nilsson G., Nordlander S., Levin K. // Acta Med. Scand. — 1976. — Vol. 200. — P. 63—67.
38. Nystroem E., Caidahl K., Fager G. et al. // Clin. Endocrinol. — 1988. — Vol. 29. — P. 63—75.
39. O'Brien T., Katz K., Hodge D. et al. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 46. — P. 17—20.
40. Parle J. V., Franklyn J. A., Cross K. W. et al. // Clin. Endocrinol. — 1992. — Vol. 37. — P. 411—414.
41. Staub J. J., Althaus B. U., Engler H. et al. // Am. J. Med. — 1992. — Vol. 92. — P. 631—642.
42. Tanis B. C., Westendorp G. J., Smelt H. M. // Clin. Endocrinol. — 1996. — Vol. 44. — P. 643—649.
43. Thompson G. R. A Handbook of Hyperlipidaemia. — London, 1990.
44. Valdemarsson S., Hansson P., Hedner P., Nilsson-Ehle P. // Acta Endocrinol. — 1983. — Vol. 104. — P. 50—56.
45. Warenberg H., Engfeldt P., Arner P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1986. — Vol. 63. — P. 631—638.
46. Wiersinga W. M. // Neth. J. Med. — 1995. — Vol. 46. — P. 197—204.
47. Yildirimkaya M., Ozata M., Yilmaz K. et al. // Endocr. J. — 1996. — Vol. 43. — P. 731—736.

Поступила 05.06.02

Издательством "Медицина" выпущено учебное пособие В. А. Белогуровой "Научная организация учебного процесса для преподавателей медицинских вузов, колледжей и училищ". Пособие состоит из двух частей — учебно-методической и приложения. Учебно-методическая часть пособия включает в себя предисловие, методические рекомендации по использованию пособия, указание конечных целей его изучения, 8 глав и послесловие. Конечные цели сформулированы в виде типовых задач преподавателя вуза, училища, колледжа. В них выделены 3 направления профессиональной деятельности преподавателя: учебно-методическое, научно-исследовательское и организационно-управленческое. Задачи по этим видам деятельности сформулированы обобщенно; там, где это необходимо, раскрыто содержание деятельности (с перечислением обобщенных видов деятельности). В данной части пособия представлены теоретические и практические основы педагогики и некоторые вопросы психологии, касающиеся организации учебно-воспита-

тельного процесса в медицинских и фармацевтических учебных заведениях, управления содержанием обучения и воспитания, познавательной деятельностью студентов, аспирантов и преподавателей.

Приложение содержит большое количество учебно-методического материала, необходимого для выполнения заданий преподавателя и самостоятельного изучения предмета.

В пособии изложены требования не только к организации и управлению учебно-воспитательным процессом, но и к качеству нормативных документов, определяющих цели и содержание обучения и воспитания (квалификационная характеристика, государственный образовательный стандарт). Представлена система документов, определены требования к их качеству, показана их взаимосвязь. Такая организация материала является обоснованной, так как для решения любой частной проблемы или задачи нужно исходить из механизма работы всей системы учебно-воспитательного процесса.