

**ЛУГОВАЯ
Лия Александровна**

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ ПОРАЖЕНИЯ МЫШЦ
У БОЛЬНЫХ КОМПЕНСИРОВАННЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ
НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ СТАТИНАМИ**

14.01.02 – Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Нижний Новгород – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор
Стронгин Леонид Григорьевич**

Официальные оппоненты:

Волкова Анна Ральфовна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г.Ф. Ланга с клиникой, профессор

Рымар Оксана Дмитриевна – доктор медицинских наук, научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», лаборатория клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринологических заболеваний, заведующая

Ведущая организация:

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» 2019 года в «___» часов на заседании диссертационного совета Д 208.054.03 на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2, www.almazovcentre.ru).

Автореферат разослан «___» 20 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.054.03,
кандидат медицинских наук

Леонова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

По частоте встречаемости в структуре эндокринной патологии гипотиреоз занимает 2 место (Волкова А.Р., и д.р., 2016), распространенность которого увеличивается с возрастом и достигает 12 % (Муравьева Г.В., Девликамова Ф.И., 2013). Так же с возрастом возрастает и частота развития сопутствующей патологии, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы, приводя к необходимости интенсификации лечения. Статины - наиболее часто используемые препараты первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), однако они не свободны от нежелательных побочных реакций, в том числе в отношении мышечной ткани. Данные о частоте симптомов поражения мышц, связанных с приемом статинов (СПМ-СПС), варьируют от 5% в клинических исследованиях (Shannon J. et al., 2012) до 29% в когортах наблюдения (Bruckert E. et al., 2005). Среди факторов, повышающих риск возникновения СПМ-СПС, все большее внимание обращено на гипотиреоз в анамнезе пациентов. В литературных данных неоднократно приводились клинические разборы развития тяжелых статин-индуцированных мышечных поражений на фоне недиагностированного гипотиреоза. Кроме того, ряд исследований указывает на то, что гипотиреоз повышает вероятность развития СПМ-СПС в 1,58-1,7 раз (Bruckert E. et al., 2005; Robison C.D., 2014). Хотя, необходимо уточнить, что большинство исследований рассматривали гипотиреоз лишь как один из факторов риска, совместно с возрастом, полипрагмазией и другими, не сравнивая при этом клинико-лабораторные показатели пациентов ввиду наличия или отсутствия у последних гипотиреоза. Кроме того, в данных исследованиях использовались высокодозовая терапия статинами, а заключение относительно факта повышения риска СПМ-СПС касалось либо недиагностированного гипотиреоза как в исследовании PRIMO (Bruckert E. et al., 2005), либо всех его форм (Berta E., 2014, Robison C.D., 2014).

Таким образом, особенности клиники и лабораторных показателей мышечного поражения при назначении средних и малых доз статинов у пациентов с компенсированным гипотиреозом остается неясной и малоизученной.

Степень разработанности темы

Итак, по некоторым данным гипотиреоз увеличивает риск статин-ассоциированного поражения мышц (Bruckert E et al., 2005; Robison CD et al., 2014; Khliel Y. et al., 2014; Berta E et al., 2014). Это может быть связано с рядом факторов. Имеются некоторые общие патогенетические механизмы развития мышечного поражения у пациентов, имеющих гипотиреоз, и у пациентов, принимающих статины. Одним из таких механизмов является нарушение митохондриальной функции и повреждение мембранных ионных каналов в обоих случаях повреждения мышц (Wood-Allum C.A. et al., 2014). Кроме того у пациентов с наличием тиреоидной гипофункции создаются предпосылки для кумуляции статинов и тем самым для усугубления их действия на мышечную ткань, что связано с замедлением всех видов метаболизма при гипотиреозе (Bitzur R. et al., 2013). Также имеются теоретические предпосылки о непосредственном влиянии статинов в сторону снижения синтеза тиреоидных гормонов за счет ингибирования селенопротеинов, участвующих в конверсии Т4 в Т3, а также

их инактивации (Kashani A. et al., 2006). Негативное влияние статинов на тиреоидную функцию неоднократно описывалось в литературе (Kiernan T.J. et al, 2007; Kisch E., Segall H.S., 2005), однако не было подтверждено в небольшом исследовании Abbasinazari и коллег, где у 41 обследуемого пациента с медикаментозно-компенсированным гипотиреозом не было отмечено изменение уровня ТТГ после лечения статинами (Abbasinazari M., 2011).

Лишь в некоторых европейских и российских рекомендациях по ведению пациентов с дислипидемией гипотиреоз рассматривается как один из факторов риска СПМ-СПС (Аронов Д.М. и др., 2012; Catapano A.L. et al., 2016). Тогда как в остальных (Pasternak R.C. et al., 2002; Stone N.J. et al., 2013), например, в американских рекомендациях AACE/ACE 2017 года (Jellinger P.S. et al., 2017), гипотиреоз рассматривается только как возможная причина вторичной дислипидемии. Тогда как, в инструкциях по применению розувастатина прием препарата в дозе 40 мг противопоказан при наличии у пациента гипотиреоза. На данный момент нет исследований, которые занимались бы напрямую проблемой назначения статинов у больных гипотиреозом. Большинство исследований рассматривают гипотиреоз лишь наряду с другими факторами риска, не учитывая при этом особенности течения клинической картины, лабораторных данных (Bruckert E. et al., 2005; Khlief Y. et al., 2015; Robison C.D. et al., 2014). Кроме того, недостаточно данных об изменениях на электронейромиографии у пациентов с компенсированным гипотиреозом, принимающих статины. Ни в одном из исследований не рассматривалась диагностическая и прогностическая роль гена *SLCO1B1*5* (*c.521T>C*) для данной группы пациентов. Все эти данные необходимо получить в связи с высокой необходимостью приема статинов особенно пациентам среднего и пожилого возрастов.

Во-первых, необходимо подтвердить или опровергнуть гипотезу повышения риска СПМ-СПС у больных компенсированным гипотиреозом. Во-вторых, необходимо выявить некоторые особенности клинической картины и лабораторных показателей СПМ-СПС при наличии компенсированного гипотиреоза, а также определить значимость генотипирования по гену *SLCO1B1*5* (*c.521T>C*).

Все это представляется важным для практикующих врачей, так как позволит увеличить безопасность приема статинов и по возможности увеличит комплаентность пациентов к приему препарата, которая снижена в том числе из-за нежелательных побочных реакций.

Цель исследования

Оценить влияние терапии статинами на частоту и тяжесть поражения мышц у больных компенсированным гипотиреозом.

Задачи исследования

1. Сравнить симптоматику поражения мышц, а также ее влияние на различные параметры качества жизни в группах пациентов с компенсированным гипотиреозом, принимающих статины, у пациентов, принимающих статины без наличия гипотиреоза, и у пациентов с гипотиреозом, не принимающих статины;
2. Оценить влияние терапии статинами на изменение лабораторных показателей мышечного метаболизма и на электронейромиографическую картину у больных компенсированным гипотиреозом;

3. Установить наличие или отсутствие ассоциации симптомов и лабораторно-инструментальных маркеров мышечного поражения с полиморфизмом гена *SLCO1B1*5 (c.521T>C)* у больных компенсированным гипотиреозом на фоне приема статинов;
4. Определить пороговый уровень ТТГ, повышающий вероятность возникновения симптомов мышечного поражения, при наличии у пациентов компенсированного гипотиреоза;
5. Рассчитать «риск возникновения» СПМ-СПС у больных при наличии компенсированного гипотиреоза.

Научная новизна

Впервые проведено комплексное исследование клинических, лабораторных и инструментальных признаков поражения мышечной ткани у пациенток с компенсированным гипотиреозом на фоне терапии статинами, а так же проведено сравнение данных признаков у пациентов, имеющих гипотиреоз и принимающих статины, не имеющих гипотиреоз, принимающих статины, и имеющих гипотиреоз, не принимающих статины. Впервые установлена взаимосвязь мышечных симптомов с повышением маркеров мышечного поражения и полиморфизмом гена *SLCO1B1*5 (c.521T>C)* у пациентов с гипотиреозом на фоне приема малых и средних доз статинов. Сделаны выводы об особенностях клинико-лабораторных показателей СПМ-СПС у данной группы пациентов. Впервые определен пороговый показатель уровня ТТГ, повышающий вероятность возникновения болезненности мышц, ассоциированной с подъемом КФК, у пациентов при наличии компенсированного гипотиреоза. Кроме того, впервые подсчитан риск возникновения СПМ-СПС на фоне леченного гипотиреоза. Определена необходимость тщательного мониторинга пациентов с гипотиреозом, находящихся на статинотерапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе исследования предоставлено обоснование для определения тиреоидного статуса до назначения статинов в целях повышения безопасности в отношении развития СПМ-СПС. Кроме того выявлены данные, свидетельствующие о необходимости более тщательного мониторинга клинико-лабораторных признаков поражения мышечной ткани у больных гипотиреозом при приеме статинов, в частности КФК, не только до инициации статинотерапии, но через 3 месяца после приема препарата вне зависимости от наличия мышечных симптомов. Также полученные данные позволяют использовать генотипирование для определения носительства генотипа *SLCO1B1*5 (c.521T>C)* в неясных случаях СПМ-СПС, а также при назначении высоких доз препарата для определения прогноза и дальнейшей тактики ведения пациента.

Методология и методы исследования

Поставленные цели и задачи данного диссертационного исследования решались благодаря комплексному методологическому подходу с последовательным использованием доказательств. В ходе работы использовались как общенаучные, так и специальные (частные медицинские) методы научного познания. В качестве общенаучных методов использовались теоретические и экспериментальные методы, такие как методы обстрагирования и

формализации, наблюдения, сравнения, моделирования и другие. В качестве частных медицинских методов применяли анализ первичной медицинской документации, анализ клинического, лабораторного, фармакогенетического, инструментального исследований, математико-статистический анализ.

Предпосылкой для данного исследования явились недостаточные данные относительно безопасности приема статинов в отношении мышечной ткани у больных с гипотиреозом в стадии его компенсации. Исследование проводилось на базах кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ПИМУ НижГМА и включало поперечное обследование 120 пациентов, составивших 3 группы по 40 человек. 1 группа – пациенты с гипотиреозом, принимающие статины, 2 – пациенты без гипотиреоза, принимающие статины, 3 - пациенты, имеющие гипотиреоз, не принимающие статины.

Предметом исследования послужили данные клинической картины, лабораторно-инструментальных исследований, результаты генотипирования, а также качество жизни пациентов.

По окончанию интерпретации и обобщения результатов были сформулированы выводы и практические рекомендации.

Проведение исследования одобрено Локальным Этическим Комитетом ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России (выписка из протокола № 13 от 11.2015)

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных, принимающих статины в низких и средних дозах, на фоне компенсированного гипотиреоза увеличивается частота мышечных болей в 2,5 раза. Боль патогенетически связана с повреждением миоцитов, что подтверждается повышением уровней биохимических маркеров (особенно КФК) и увеличение доли полифазных потенциалов двигательных единиц согласно результатам миографии.
2. Вероятность развития симптомов поражения мышц, связанных с приемом статинов, у больных компенсированным гипотиреозом возрастает в случае носительства генотипов ТС/СС гена *SLCO1B1*5* (*c.521T>C*), что подтверждается прямой корреляционной связью боли, повышения значений КФК и полифазности с наличием С-аллеля в гене *SLCO1B1*5* (*c.521T>C*).
3. У пациентов, принимающих статины в низких и средних дозах, на фоне компенсированного гипотиреоза увеличивается «риск развития симптомов поражения мышц, связанных с приемом статинов» в 2,7 раз, что ведет к незначительному снижению качества жизни, в особенности к снижению социального и физического компонентов здоровья.

Личный вклад диссертанта

Личный вклад автора состоял в наборе пациентов, их общеклиническом осмотре, инструктаже пациентов по заполнению опросников, включенных в план обследования, в организации проведения дополнительных лабораторно-инструментальных методов исследования, составлении базы данных, статистической обработке собранного материала и анализе полученных данных.

Внедрение результатов в практику

Результаты диссертационной работы активно внедряются в работу ГБУЗ НО «Клинический диагностический центр», ГБУЗ НО «ГКБ № 5», в учебный и лечебный процесс кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов диссертационного исследования достигнута благодаря использованию в качестве теоретической и практической базы исследования труды отечественных и зарубежных ученых, а также благодаря достаточному объемом выборки, использованию современных методов исследования и получению данных в ходе статистической обработки материала.

По данным, полученным в ходе диссертационной работы, опубликовано 8 печатных работ, в том числе 3 в журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Российской Федерации. Результаты диссертации неоднократно доложены на заседаниях кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, на II Межрегиональной научно-практической конференции «Современные вопросы эндокринологии» (Н.Новгород, 2018 г.), на XIII Международной (XXII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2018 г.), на научной сессии молодых ученых и студентов с международным участием «Медицинские этюды» (Н.Новгород, 2018 г.), на XXII Международном кардиологическом форуме с международным участием «Неделя здорового сердца в Нижнем Новгороде» (Н.Новгород, 2018г.), на VI Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2018г.), на Всероссийской молодежной медицинской конференции с международным участием «Алмазовские чтения - 2018» (Санкт-Петербург, 2018 г.), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы современной эндокринологии: фокус на регионы» (Санкт-Петербург, 2018г.), на Республиканской научно-практической конференции с всероссийским участием «Актуальные вопросы эндокринологии: фокус на сердечно-сосудистые осложнения эндокринных заболеваний» (Казань, 2018г.).

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 155 страницах машинописного текста и состоит из оглавления, введения, обзора литературы, изложения материала и методов исследования, 3 глав результатов собственного исследования, главы обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы представляет 274 источников информации, из них 90 русских и 184 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 30 таблицами и 9 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Организация, объем и методы исследования

В одновременное исследование были включены 120 женщин, составивших 3 группы по 40 человек. 1 группа была представлена пациентками с первичным компенсированным гипотиреозом, получающими терапию статинами, в группу 2 вошли пациентки без гипотиреоза, принимавшие статины, в группу 3 – с компенсированным гипотиреозом, не принимавшие статины. В группы 1 и 3 включались пациентки при условии наличия гипотиреоза в стадии компенсации длительностью не менее 6 месяцев. Показания к назначению статинов в группах 1 и 2, как и их дозы, определялись лечащими врачами, и в большинстве случаев представляли собой вторичную профилактику ишемической болезни сердца (ИБС). В группах 1 и 2 все включенные в исследование пациентки принимали статины в низких и средних дозах (аторвастатин и симвастатин до 40 мг и розувастатин до 20 мг) и имели продолжительность терапии от 6 месяцев до 2 лет, что соответствует времени наиболее частого проявления СПМ-СПС (Zhang H, 2013).

В исследование не включались пациентки, принимающие высокодозовую статинотерапию, что помогло исключить влияние на возникновение СПМ-СПС такого фактора риска как высокие дозы статинов. Кроме того, в исследование не включались пациенты с сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями и врожденными миопатиями.

Во всех группах было проведено общеклинического исследования, для оценки клинической симптоматики поражения мышечной ткани использовали валидизированные общепризнанные опросники (болевой опросник Мак-Гилла (McGill Pain Questionnaire - MPQ), краткий опросник боли (Brief Pain Inventory - BPI), краткий опросник слабости (Brief Fatigue Inventory - BFI)). Качество жизни пациентов было оценено согласно опроснику MOS SF-36 с характеристикой психического и физического компонентов здоровья.

Всем пациентам проводилась оценка тиреоидного статуса с исследованием тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (T4), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ). В группе 2 для исключения гипотиреоза пациенткам проводилось исследование ТТГ. У всех пациенток была выполнена оценка липидного спектра (общий холестерин (ХС), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ)), оценка трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ)), а также маркеров мышечного поражения (креатининфосфокиназа (КФК), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), миоглобин крови).

Всем пациенткам проводилось генотипирование гена *SLCO1B1*5* (*c.521T>C*) осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real Time) «SNP-ЭКСПРЕСС» – РВ. Исследование производилось на базе лаборатории медико-генетической консультации ГБУЗ НО «Клинический диагностический центр».

36 пациентам, имеющим жалобы на мышечные боли, проводилась электронейромиография на аппарате «Нейро-МВП-4» фирмы Нейрософт (Россия, г.Иваново) на базе отделения функциональной диагностики ГБУЗ НО НОКБ им. Н. А. Семашко.

При статистической обработке для описания выборок применяли среднее и его стандартное квадратичное отклонение ($M \pm SD$). При анализе количественных показателей в двух независимых группах использовали U-критерий Манна-Уитни, для множественных

количественных сравнений – Н-критерий Краскела-Уоллеса. Для сравнения качественных характеристик использовали Хи-квадрат и односторонний точный критерий Фишера. Качественные характеристики описывались в %. Для оценки корреляционных взаимосвязей использовали критерий Спирмена. Различия считали статистически достоверно значимыми при $p \leq 0,05$. Построение ROC-кривых применилось для определения порогового уровня ТТГ, предсказывающего появление у пациентов боли в мышцах, ассоциированные с подъемом КФК. Интерпретируя результаты, брались во внимание следующие значения: площадь под кривой (AUC), диагностическая специфичность и чувствительность (ДС и ДЧ). Различия определялись как достоверные при значениях $p < 0,05$. Установление взаимосвязей между описательными характеристиками (переменными) групп и сокращение их числа производилось с помощью факторного анализа, используя метод главных компонент. Для количественного определения относительного риска (Relative Risk – RR) развития СПМ-СПС использовалась программы MedCalc. Порог значимости измерений принимался как $p < 0,05$. Графическое изображение данных выполнено с помощью программ Statistica 6.0 («StatSoft Inc.», USA) и Microsoft Office Excel, 2010.

В таблице 1 представлена сравнительная характеристика исследуемых групп по некоторым параметрам. Группы не различались по возрасту индексу массы тела (ИМТ) ($p > 0,05$). Группы 1 и 2 были сопоставимы по частоте и структуре сердечно-сосудистых заболеваний ($p > 0,05$). Группа 3 отличалась меньшей частотой выявления таких диагнозов как ИБС, ПИКС и ГБ ($p < 0,05$), что являлось логичным, так как данная группа пациентов не была привержена к приему статинов. Тогда как группы не различались в отношении частоты ОНМК ($p = 0,61$). Исследуемые группы были сопоставимы по наличию вертеброгенных нарушений, варикозной болезни, полинейропатии.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика сформированных групп исследования

Параметры	Группа			P
	1-я (n=40)	2-я (n=40)	3-я (n=40)	
Возраст, лет	65,1±7,01	65,2±7,23	63,0±6,21	0,196
ИМТ, кг/м ²	29,6±5,08	28,8±4,31	31,8±6,30	0,107
Заболевания, n (%)				(1-2) (1-2-3)
ИБС	26 (65)	34 (85,0)	12 (30,0)	0,07 0,00
Артериальная гипертензия	34 (85,0)	38 (95,0)	28 (70,0)	0,26 0,012
ОНМК	1 (2,5)	3 (7,5)	1 (2,5)	0,61 1,0
Вертеброгенные нарушения	14 (35,0)	15 (37,5)	12 (30,0)	1,0 1,0
Варикозная болезнь	6 (15,0)	2 (5,0)	5 (12,5)	0,26 0,52
Полинейропатия	4 (10,0)	2 (5,0)	3 (7,5)	0,33 0,68

Все пациенты, имеющие гипотиреоз и составившие группы 1 и 3, были медикаментозно компенсированы и не имели отличий в уровнях ТТГ ($2,7 \pm 1,27$ и $2,5 \pm 1,31$ мкЕд/л, соответственно, $p = 0,47$) и сывороточного T4 ($14,5 \pm 2,74$ и $14,7 \pm 2,75$ пмоль/л, соответственно, $p = 0,92$) и были сопоставимы в плане доз заместительной терапии левотироксином ($64,4 \pm 27,23$ и $77,2 \pm 33,73$ мкг, соответственно; $p = 0,12$) (таблица 2). Структура причин гипотиреоза 1-й и 3-й групп также не различалась с преобладанием гипотиреоза в результате аутоиммунного тиреоидита (АИТ) (таблица 3).

Таблица 2. Исследование тиреоидной функции и дозы левотироксина исследуемых групп

Признак	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=40)	3-я группа (n=40)	p
ТТГ, мЕд/л	2,7±1,26	2,0±0,95	2,5±1,31	p ₁₋₂₋₃ 0,03 0,47
T4, пмоль/л	14,5±2,74	-	14,7±2,75	0,92
АТ-ТПО, Ед/мл	613,2±841,58	-	521,0±645,39	0,65
АТ-ТГ, Ед/мл	304,8±664,56		396,1±860,43	1,0
V ЩЖ, мл	14,9±15,93	-	13,5±12,82	0,73
Доза левотироксина, мкг	64,4±27,23	-	77,2±33,73	0,12

Таблица 3. Структура причин гипотиреоза групп 1 и 3

Причина гипотиреоза, n (%)	Группа		
	1-я (n=40)	3-я (n=40)	p
АИТ	37 (92,5)	35 (87,5)	0,36
Послеоперационный	2 (5,0)	5 (12,5)	0,22
Кордарон-индуцированный	1 (2,5)	0	0,50

Как представлено в таблице 4, пациенты, составившие группы 1 и 2, не различались в плане структуры статинотерапии ($p>0,05$), которая представлена в таблице 2.4. Более часто пациентами принимался аторвастатин. Дозы всех статинов были идентичны ($p>0,05$). Длительность приема статинов не имела различий и составила $12,3\pm6,9$ и $11,1\pm8,6$ месяцев, соответственно ($p=0,34$).

Таблица 4. Структура статинотерапии 1 и 2 групп

Признак	1-я группа (N=40)	2-я группа (N=40)	p
Аторвастатин: принимают, n (%)	25 (62,5)	30 (74,4)	0,33
дозы, мг	19,6±5,39	21,0±7,12	0,50
Симвастатин: принимают, n (%)	3 (7,5)	2 (5,1)	1,0
дозы, мг	23,3±5,77	25,0±7,07	0,20
Розувастатин: принимают, n (%)	12 (30,0)	8 (20,5)	0,44
дозы, мг	12,5±4,52	11,3±3,54	0,50
Длительность приема статинов, месяцев	12,3±6,9	11,1±8,6	0,34

Не было различий и в структуре полиморфизма гена *SLCO1B1*5* (c.521T>C), где обнаружение С-аллеля увеличивает риск СПМ-СПС. Так частота обнаружения генотипов ТТ, ТС и СС были сопоставимы в исследуемых группах (таблица 5).

Таблица 5. Результаты генотипирования исследуемых групп

Генотип	Группа			p		
	1-я (n=40)	2-я (n=40)	3-я (n=40)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
c.521TT, n (%)	23 (57,5)	25 (62,5)	20 (50,0)	0,41	0,33	0,18
c.521TC, n (%)	13 (32,5)	10 (25,0)	16 (40,0)	0,31	0,32	0,12
c.521CC, n (%)	4 (10)	5 (12,5)	4 (10,0)	0,50	1,0	0,50
c.521TC+c.521CC, n (%)	17 (42,5)	15 (37,5)	20 (50,0)	0,41	0,33	0,18

Результаты исследования и их обсуждение

В результате анализа опросников BPI и BFI было выявлено, что именно пациенты 1 группы, имеющие оба фактора риска развития мышечных симптомов, статистически значимо чаще жаловались на мышечную боль (67,5%, 27,5% и 32,5% пациенток 1, 2 и 3 групп, соответственно; $p=0,0006$). Кроме того, имелась тенденция к более частому предъявлению жалоб на слабость (77,5%, 51% и 55% пациенток; $p=0,056$). Данная зависимость наглядно представлена на рисунке 1.

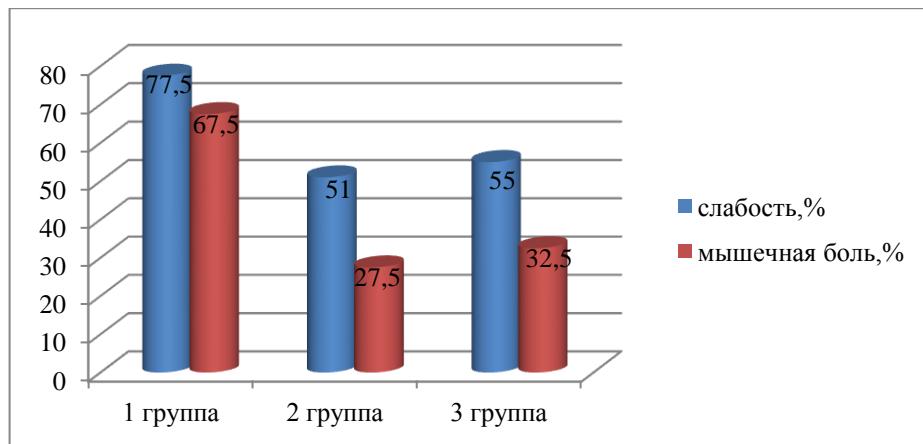


Рисунок 1. Частота выявления жалоб на мышечную боль и слабость в исследуемых группах

В свою очередь значения интенсивности боли, характеризуемые индексом PSI опросника BPI не различались между группами ($2,8\pm1,27$, $2,5\pm1,21$ и $3,1\pm2,23$ баллов, соответственно в группах 1, 2 и 3; $p=0,65$). Тогда как, анализируя влияние боли на различные аспекты жизни пациентов, именно в 1 группе боль оказывала статистически значимо большее негативное влияние на способность ходить ($3,4\pm2,36$, $1,9\pm2,81$ и $2,0\pm2,31$ баллов, соответственно; $p=0,003$).

Анализируя опросник качества жизни SF-36 обратило внимание то, что только показатель интенсивности боли оказался достоверно более низким в 1 группе обследуемых и его среднее значение было равно 68,8 баллов, по сравнению с группой пациентов, имеющих гипотиреоз (84,1 баллов), и с группой пациентов, находящихся на терапии статинами без сопутствующего гипотиреоза (80,9 баллов) ($p=0,01$). Кроме того, отмечается статистически значимая тенденция более низких показателей общего здоровья ($53,2\pm18,7$ и $60,2\pm15,5$ баллов; $p=0,058$) и общего физического компонента здоровья ($43,1\pm10,4$ и $47,3\pm8,1$; $p=0,053$) в группе пациентов «статины+гипотиреоз», в отличие от пациентов, не имеющих гипотиреоз, но принимающих статины. Остальные показатели не имели межгрупповых различий ($p>0,05$).

Сравнительная характеристика качества жизни пациентов в зависимости от наличия/отсутствия боли представлена в таблице 6.

Таблица 6. Сравнительная характеристика показателей качества жизни исследуемых групп в зависимости от наличия мышечных болей (в таблице представлены достоверные и близкие к достоверной взаимосвязи)

Параметр, баллы	1-я группа (N=40)	2-я группа (N=40)	3-я группа (N=40)	p ₁₋₂₋₃
SF				
боль «-»	88,7±13,9	69,1±29,9	80,3±18,4	0,14
боль «+»	74,7±20,0	88,6±17,2	71,5±13,8	0,05
p ₍₊₎	0,058	0,067	0,13	
MH				
боль «-»	65,8±17,3	62,8±20,6	61,9±16,2	0,80
боль «+»	54,9±20,2	62,5±16,6	61,2±17,5	0,44
p ₍₊₎	0,068	0,92	0,90	
PHs				
боль «-»	48,2±8,6	49,8±7,0	48,8±7,3	0,68
боль «+»	40,6±10,5	40,8±7,5	39,1±8,2	0,88
p ₍₊₎	0,033	0,0023	0,0017	

Как видно из таблицы 6 наличие мышечной боли оказывало статистически значимо большее негативное влияние на показатель физического компонента (PHs) здоровья во всех группах. Данный показатель оказался более низким в подгруппах пациентов с наличием мышечной боли, в отличие от пациентов без болей (p<0,05), тогда как достоверных межгрупповых различий среди пациентов «боль +» отмечено не было (p=0,88). Необходимо отметить наличие статистически значимой тенденции негативного влияния мышечной боли на социальное функционирование (SF) в 1 группе (p=0,058). В свою очередь различий в значениях SF в зависимости от наличия/отсутствия боли в группах 2 и 3 не наблюдалось. Кроме того при сравнении параметра SF в подгруппах пациентов, имеющих мышечные симптомы, имеются статистически значимо более низкие показатели данного параметра в группах 1 и 3, в отличие от группы 2, средние значения которого составили 74,7, 71,5 и 88,6 баллов (p=0,05), что, возможно, связано с наличием гипотиреоза у пациентов 1 и 3 групп. Стоит обратить внимание на оба показателя ролевого функционирования (RP, RE) и на показатель жизненной активности (VT), средние значения которых были ниже в подгруппе пациентов «боль+», в сравнении с пациентами «боль -» именно в группе 1, чего не наблюдалось в группах 2 и 3, хотя разница и не достигали статистической значимости.

Сравнивая лабораторные показатели исследуемых групп, представленные в таблице 7, не было найдено различий в уровнях печеночных ферментов. Уровни липидов пациентов 1-й и 2-й групп не различались. В этих группах были сопоставимы уровни ХС общего, ЛПНП и ТГ (p>0,05). Пациентки группы 3 имели достоверно более высокий атерогенный потенциал, более высокие уровни ХС общего, ЛПНП-холестерина и ТГ крови, что является закономерным, в связи с отсутствием приема липидснижающей терапии.

Таблица 7. Сравнительная характеристика лабораторных показателей сформированных групп

Группа/ Признак	1 (n=40)	2 (n=40)	3 (n=40)	P
АлАТ, Ед/л	23,0±8,96	28,2±28,07	24,9±24,23	0,12
АсАТ, Ед/л	25,0±7,35	26,5±24,47	27,3±16,57	0,21
ХС общий, ммоль/л	4,66±0,89	4,60±0,88	5,88±1,15	0,000
ЛПВП, ммоль/л	1,60±0,37	1,62±0,31	1,52±0,36	0,36
ЛПНП, ммоль/л	2,50±0,65	2,41±0,69	3,31±0,71	0,000
ТГ, ммоль/л	1,32±0,50	1,20±0,50	1,71±0,99	0,03

При исследовании лабораторных показателей нарушения мышечного метаболизма (таблица 8), обратило внимание то, что уровень КФК был статистически значимо выше у пациенток, имеющих компенсированный гипотиреоз и принимающих статины, то есть при наличии обоих факторов риска мышечных нарушений ($p=0,012$). Что же касается уровней ЛДГ и миоглобин крови, то они не имели межгруппового различия ($p=0,88$ и $p=0,41$, соответственно), хотя можно отметить, что средние значения этих показателей были выше в 1 группе пациентов.

Таблица 8. Уровни маркеров мышечного поражения сформированных групп

Маркер	1-я группа (N=40)	2-я группа (N=40)	3-я группа (N=40)	p
ЛДГ, Ед/л	366,4±86,60	357,8±62,25	352,0±58,29	0,88
КФК, Ед/л	167,2±108,82	120,9±68,25	114,0±51,60	0,012
Миоглобин, титр	73,6±79,03	59,2±43,66	54,8±31,98	0,41

Следующим этапом являлось определение корреляционных связей боли с различными параметрами, что представлено в таблице 9.

Таблица 9. Корреляционная связь мышечной боли, клинических характеристик и маркеров мышечного поражения в исследуемых группах

Параметр	1-я группа (N=40,n=27)		2-я группа (N=40,n=11)		3-я группа (N=40,n=13)	
	R	P	R	P	R	P
Вертеброгенные синдромы, п	0,05	0,75	-	-	0,38	0,0017
Варикозная болезнь, п	-0,31	0,054	0,39	0,014	0,57	0,0002
Полинейропатия, п	0,20	0,22	0,31	0,05	0,41	0,008
КФК, Ед/л	0,45	0,004	-0,16	0,32	0,02	0,91
ЛДГ, Ед/л	0,44	0,005	-0,06	0,69	-0,01	0,94
Миоглобин, титр	0,30	0,057	0,09	0,57	0,06	0,72
Длительность статинотерапии, мес	0,35	0,026	0,16	0,32	-	-

В группе 1 очевидна четкая ассоциация мышечной боли с биохимическими маркерами мышечного поражения. Лишь в этой группе была отмечена сильная прямая корреляционная связь наличия мышечных болей с повышением уровней КФК и ЛДГ, а также слабая, но близкая

к статистически значимой корреляции с уровнем титра миоглобина. В группе 1 в отличие от группы 2 наблюдалась достоверная прямая корреляция с длительностью приема статинов. Наличие прямой связи боли с подъемом маркеров мышечного поражения позволяет предположить связь изучаемых жалоб с действительным повреждением миоцитов, именно в 1 группе пациентов. Кроме того связь боли с длительностью приема статинотерапии указывает на определенную роль статинов в генезе болей данной группы пациентов.

Касаемо сопутствующей патологии, наличие мышечной боли имеет четкую сильную корреляционную связь с выявлением вертеброгенных синдромов, варикозной болезни и полинейропатии в группе 3 и в меньшей степени – в группе 2, чего не наблюдается в группе 1. Эта связь может указывать на иную причину болей во 2 и 3 группах пациентов.

36 пациентам, предъявляющим жалобы на мышечную боль, было проведено исследование ЭНМГ в два этапа: стимуляционная и игольчатая. В ходе последней было отмечено, что значения доли полифазных потенциалов двигательных единиц (ПДЕ), снятых с латеральной головки четырехглавой мышцы бедра, статистически значимо выше в 1 группе пациентов, где пациенты имели гипотиреоз и принимали статины в отличие от групп сравнения (рисунок 2). Значения полифазности составили $6,64 \pm 2,20$, $5,0 \pm 2,60$ и $3,63 \pm 3,60$, соответственно ($p=0,049$).



Рисунок 2. Частота выявления полифазности ПДЕ при проведении игольчатой ЭНМГ с четырехглавой мышцей бедра

Следующей задачей настоящего исследования было изучения некоторых факторов риска возникновения СПМ-СПС, первым из которых являлся гипотиреоз.

Как уже было сказано выше группы пациентов, имеющих гипотиреоз (группы 1 и 3), не различались по степени компенсации тиреоидной гипофункции. Однако особый необходимо было прицельно изучить тиреоидный статус и его связи с клинико-биохимическими параметрами исследуемых групп пациентов с гипотиреозом.

У больных гипотиреозом определялась слабая, однако достоверная прямая связь ТТГ с наличием боли ($R=0,25$, $p=0,03$), а также подъемом КФК ($R=0,25$, $p=0,028$), что позволяет предположить непосредственное влияние уровня ТТГ, даже в условиях компенсации тиреоидного статуса, на различные метаболические пути, в том числе в отношении мышечной ткани.

Для подтверждения данного предположения и более подробного изучения связей между уровнем ТТГ и показателями мышечного метаболизма у пациентов с компенсированным гипотиреозом был проведен ROC-анализ. В ходе последнего определяли «порог отсечения» ТТГ возникновения у пациентов болей в мышцах, ассоциированных с подъемом КФК, то есть определялся тот уровень ТТГ, при котором даже при лабораторной компенсации гипотиреоза могут проявляться клинико-лабораторные признаки поражения мышечной ткани.

При построении ROC-кривой для 1 группы пациентов пороговых уровней ТТГ для возникновения мышечных симптомов, ассоциированных с подъемом КФК получить не удалось ($AUC=0,59$ при $p=0,35$), что наглядно представлено на рисунке 3. Отсутствие влияния уровня ТТГ вероятнее всего связано с доминирующим влиянием статинотерапии на клинико-лабораторные показатели мышечного метаболизма.

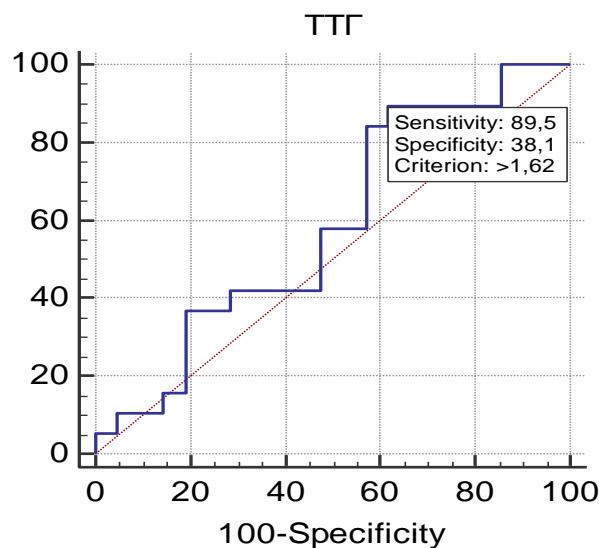


Рисунок 3. ROC-кривая для 1 группы пациентов пороговых уровней ТТГ для возникновения мышечных симптомов, ассоциированных с подъемом КФК

При проведении ROC-анализа в группе 3, где пациенты имели гипотиреоз и не принимали статины (рисунок 4), пороговыми уровнями для появления симптомов в совокупности с повышением КФК был выявлен уровень ТТГ $>2,86$ мЕд/л (специфичность 100%, чувствительность 65,7%, $AUC 0,777$, $p<0,001$). Значение AUC выше 0,7 позволяет говорить о хорошем качестве модели.

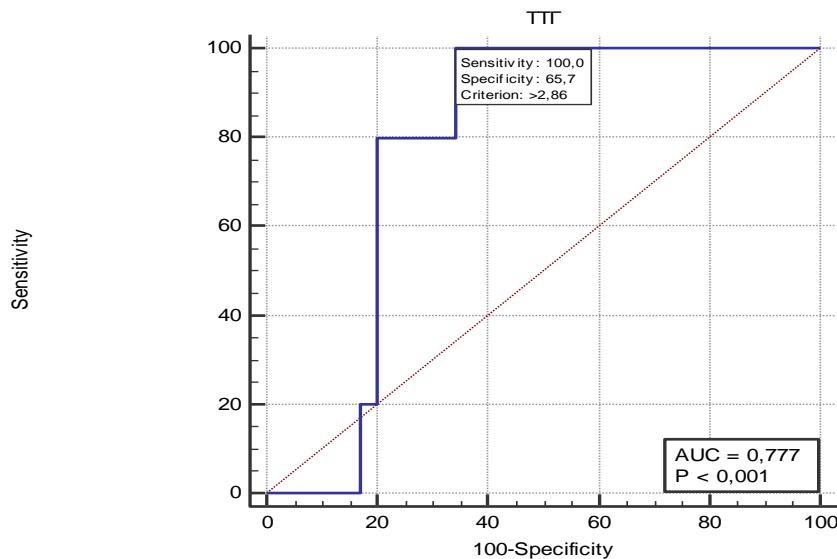


Рисунок 4. ROC-кривая для 3 группы пациентов пороговых уровней ТТГ для возникновения мышечных симптомов, ассоциированных с подъемом КФК

Таким образом, можно предположить, что пороговым значением ТТГ для появления симптомов мышечного поражения даже при компенсированном гипотиреозе является ТТГ $>2,86$ мЕд/л.

У больных компенсированным гипотиреозом, принимающих статины, при уровне ТТГ $\leq 2,86$ мЕд/л доминирующее значение в развитии клинико-биохимических признаков поражения мышечной ткани имеет статинотерапия.

Следующим известным фактором, повышающим вероятность возникновения СПМ-СПС, является полиморфизм гена *SLCO1B1*5*(c.521T>C), а именно наличие в генотипе С-аллеля. Для определения ассоциаций мышечных симптомов, лабораторных и инструментальных изменений со стороны мышечной ткани был проведен корреляционный анализ наличия С-аллеля в гене *SLCO1B1*5* с рядом параметров в исследуемых группах (таблица 10).

Таблица 10. Корреляционный анализ наличия С-аллели *SLCO1B1*5* с частотой возникновения симптомов и уровнем маркеров мышечного поражения

Некоторые признаки	Наличие С-аллеля в гене <i>SLCO1B1*5</i>		
	1 группа (N=40)	2 группа (N=40)	3 группа (N=40)
Боль, n	R=0,35 p=0,028	R=0,16 p=0,34	R=0,01 p=1,0
Слабость, n	R=0,34 p=0,029	R=0,16 p=0,31	R=-0,16 p=0,32
КФК, Ед/л	R=0,33 p=0,035	R=-0,15 p=0,34	R=0,07 p=0,67
ЛДГ, Ед/л	R=0,26 p=0,10	R=-0,11 p=0,49	R=-0,16 p=0,32
Миоглобин, титр	R=0,16 p=0,48	R=0,07 p=0,69	R=-0,07 p=0,79

Как видно из таблицы 10, в результате проведенного анализа была отмечена прямая корреляционная связь средней силы частоты встречаемости С-аллеля с симптомами мышечного поражения (мышечной болью и слабостью) и повышенным уровнем КФК, чего не наблюдалось в группах 2 и 3. Кроме того, только в 1 группе была обнаружена прямая корреляционная связь показателя доли полифазных потенциалов двигательных единиц с наличием С-аллеля гена

*SLCO1B1*5* ($R = 0,83$ $p = 0,002$). Все эти зависимости указывают на непосредственную роль статинов в генезе клинико-лабораторных изменений мышечного метаболизма у пациентов, имеющих гипотиреоз.

Наконец, заключительной задачей являлось количественное выражение риска СПМ-СПС, для чего использовался факторный анализ, благодаря которому было выделено 2 фактора, в совокупности отражающие «риск СПМ-СПС». Фактор 1 (Ф1) характеризовался повышением КФК, ЛДГ, миоглобина крови, тогда как фактор 2 (Ф2) определялся нарастанием боли и слабости у пациентов, а также наличием генотипов ТС и СС гена *SLCO1B1*, повышающих вероятность развития нежелательных реакций со стороны мышечной ткани при приеме статинов (рисунок 5).

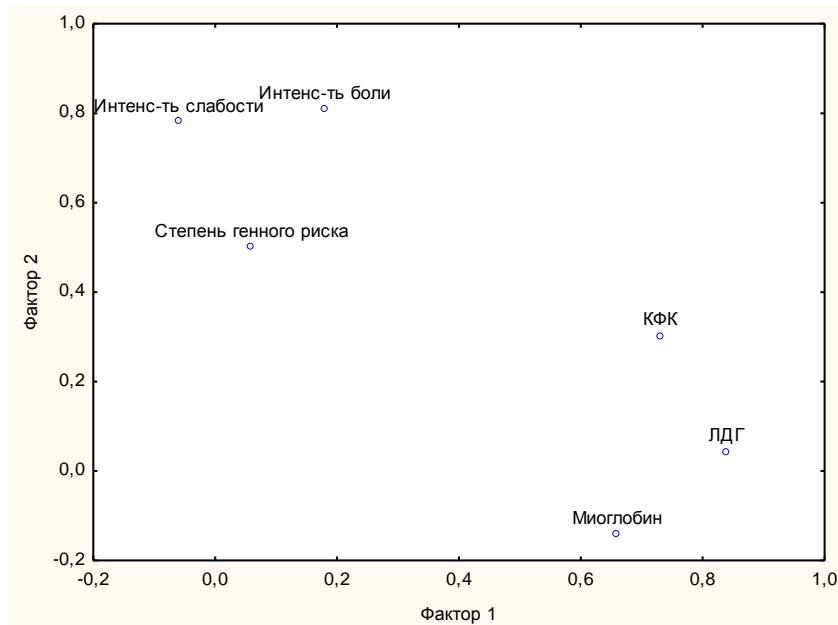


Рисунок 5. График компонент в повернутом пространстве согласно их связи с изучаемыми характеристиками пациентов

В дальнейшем было проведено сравнение структур исследуемых групп в зависимости от собственных значений обоих факторов (факторных нагрузок). Распределение пациентов групп 1 и 2, где пациенты принимали статины, в зависимости от факторной нагрузки наглядно представлено на рисунке 6.

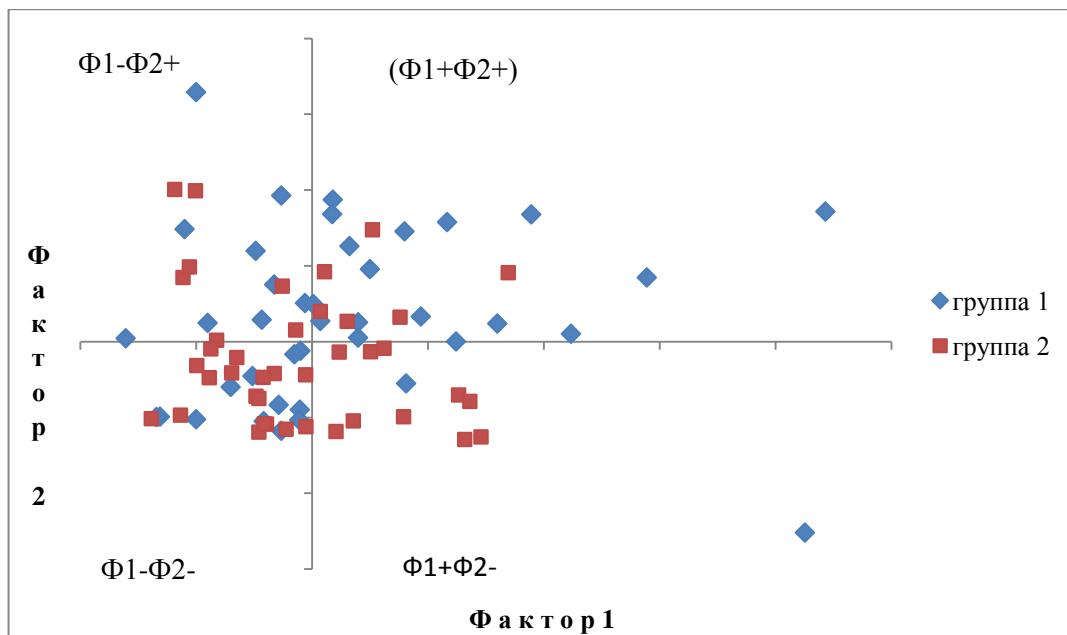


Рисунок 6. Распределение пациентов исследуемых групп в зависимости от факторной нагрузки факторов 1 и 2

При сравнении исследуемых групп пациентов, принимающих статины, по структуре областей, в которые попали пациенты в соответствии со значениями факторов 1 и 2, оказалось, что в группе пациентов, имеющих гипотиреоз, положительные значения обоих факторов, а соответственно «риск СПМ-СПС», имели 16 человек (40%), в отличие от 6 пациентов (15%) из группы «гипотиреоз -», что явилось статистически значимым различием ($p=0,02$). Этот факт послужил основой для определения риска возникновения мышечных проявлений у пациентов в зависимости от наличия компенсированного гипотиреоза. В результате произведенного подсчета относительный риск СПМ-СПС был выше у больных с гипотиреозом в 2,7 раз, что являлось статистически значимым ($RR=2,7, 95\%CI 1,16 - 6,11, p=0,02$).

Для оценки влияния мышечной боли на качество жизни исследуемых групп в зависимости от наличия у пациенток компенсированного гипотиреоза и приема статинов было проведено сравнение результатов опросника SF-36.

Выводы

1. У больных компенсированным гипотиреозом мышечные боли наблюдаются в 2-2,5 раза чаще по сравнению с пациентами на статинотерапии без тиреоидной недостаточности, так и с больными гипотиреозом, не получающих статины. Пациенты с гипотиреозом на фоне приема малых и средних доз статинов имеют несколько более низкие показатели качества жизни по шкалам физического компонента опросника SF-36, связанные с большей частотой боли, чем в группах сравнения.
2. Мышечная боль у пациентов гипотиреозом на статинотерапии имеет статистически достоверную связь с длительностью статинотерапии, с повышением показателей КФК, ЛДГ и миоглобина крови, что не наблюдается внутри групп сравнения. У больных, принимающих статины на фоне компенсированного гипотиреоза, отмечается повышение доли полифазных потенциалов двигательных единиц четырехглавой мышцы бедра.

3. У пациентов с компенсированным гипотиреозом на статинотерапии имеется прямая корреляционная связь боли ($R=0,35$ $p=0,028$), слабости ($R=0,34$ $p=0,029$), активности КФК ($R=0,33$ $p=0,035$) и повышения числа полифазных потенциалов двигательных единиц ($R=0,83$ $p=0,002$) с наличием *C*-аллеля гена *SLCO1B1*5* (*c.521T>C*), чего не наблюдается в группах сравнения.

4. При значениях ТТГ в диапазоне 2,86-5,0 мЕд/л у больных гипотиреозом, не получающих статины, частота возникновения мышечной боли, ассоциированной с повышением КФК, достоверно выше, чем в диапазоне 0,5-2,85 мЕд/л. У пациентов с гипотиреозом, получающих статины, эта зависимость не достоверна.

5. По совокупности клинико-биохимических проявлений поражения мышечной ткани и носительства генотипов *TC/CC* гена *SLCO1B1*5* (*c.521T>C*) было установлено, что наличие у пациентов компенсированного гипотиреоза увеличивает «риск развития симптомов поражения мышц, связанных с приемом статинов» в 2,7 раз.

Практические рекомендации

1. Наличие у пациента компенсированного гипотиреоза не является ограничением для назначения статинов в малых и средних дозах по показаниям.
2. Использование статинов у больных компенсированным гипотиреозом требует активной разъяснительной работы врача с пациентом о возможности возникновения симптомов поражения мышц на фоне приема статинов.
3. При назначении пациентам с компенсированным гипотиреозом препаратов статинового ряда необходимо проведение тщательного мониторинга клинико-биохимических признаков мышечных поражений, в том числе определения КФК до и через 3 месяца после начала терапии, не зависимо от наличия/отсутствия соответствующих жалоб.
4. Применение статинов у пациентов с субклиническим гипотиреозом является показанием для начала заместительной терапии.

Список опубликованных работ

1. *Петров, А.В. Недиагностированный гипотиреоз – фактор риска рабдомиолиза при терапии статинами / А.В. Петров, Л.А. Луговая, Л.Г. Стронгин, Т.А. Некрасова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2014. – Т.10. - №4. – С.26-33.*
2. *Стронгин, Л.Г. Неблагоприятные побочные реакции статинов у больных компенсированным гипотиреозом и полиморфизм гена SLCO1B1*5 (c.521T>C) / Л.Г. Стронгин, Л.А. Луговая, Т.А. Некрасова, Т.В. Королева, Н.И. Тарасова, А.Б. Новицкая, О.В. Леденцова, Е.С. Васильева // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2017. – Т.13. - №3. – С. 36-44.*
3. *Луговая, Л.А. Клинико-патогенетические особенности мышечных симптомов у больных компенсированным гипотиреозом, получающих терапию статинами / Л.А. Луговая, Л.Г. Стронгин, Т.А. Некрасова // Фарматека. – 2017. - №20. – С.43-48.*
4. *Луговая, Л.А. Симптомы поражения мышечной ткани и их клинико-патогенетические особенности у больных компенсированным гипотиреозом, принимающих статины / Л.А. Луговая // XIII Международная (XXII Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых. Сборник тезисов. – Москва, 15 марта 2018. – С. 262.*

5. *Луговая, Л.А.* Статин-ассоциированное поражение мышц на фоне компенсированного гипотиреоза и полиморфизм гена *SLCO1B1*5* (c.521T>C) / Л.А. Луговая, Л.Г. Стронгин, Т.А. Некрасова // VI Международный образовательный форум «Российские дни сердца». Сборник тезисов – С.-Петербург, 19-21 апреля 2018. - С.261.
6. *Луговая, Л.А.* Некоторые особенности поражения мышц у больных компенсированным гипотиреозом на фоне терапии статинами / Л.А. Луговая // Научная Сессия молодых ученых и студентов «Медицинские этюды». Сборник тезисов. – Н.Новгород, 21-22 марта. – С.85.
7. *Луговая, Л.А.* Риск неблагоприятных побочных реакций статинов у больных компенсированным гипотиреозом / Л.А. Луговая // Всероссийская медицинская конференция с международным участием «Алмазовские чтения - 2018». Сборник тезисов. – С.-Петербург, 16-18 мая, 2018. – С.595.
8. *Луговая, Л.А.* Некоторые аспекты влияния компенсированного гипотиреоза на риск развития симптомов поражения мышц, связанных с приемом статинов (СПМ-СПС) / Л.А. Луговая // Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы современной эндокринологии: фокус на регионы». Сборник тезисов. – С.-Петербург, 26-28 мая 2018. – С.28.

Список принятых сокращений

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АсАТ – аспартатаминотрансфераза

АТ-ТПО – антитела к тиреопироксидазе

АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

КФК – креатинфосфокиназа

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

СПМ-СПС – симптомы поражения мышц, связанные с приемом статинов

ТГ – триглицериды

ТТГ – тиреотропный гормон

Т4 - тироксин

ХС общий – холестерин общий

ЭНМГ – электронейромиография

BFI – brief fatigue inventory (краткий опросник слабости)

BPI – brief pain inventory (краткий опросник боли)

PSI – pain severity index (индекс тяжести боли)