

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Приволжский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ЛУГОВАЯ

Лия Александровна

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

Специальность 14.01.02 – Эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Л.Г. Стронгин

Нижний Новгород – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГИПОТИРЕОЗЕ КАК ФАКТОРЕ РИСКА МЫШЕЧНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СТАТИНАМИ.....	14
1.1. Тиреоидная недостаточность и мышечные поражения.....	14
1.2. Симптомы поражения мышц, связанные с приемом статинов.....	21
1.3. Распространенность поражений мышц, ассоциированных с приемом статинов, у больных гипотиреозом.....	31
1.4. Освещение проблемы гипотиреоза в клинических рекомендациях и инструкциях по применению статинов.....	38
1.5. Резюме.....	44
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
2.1. Дизайн исследования.....	46
2.2. Методы обследования пациентов.....	49
2.3. Статистическая обработка данных.....	62
2.4. Клиническая характеристика обследуемых пациентов.....	63
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ПОРАЖЕНИЯ МЫШЦ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ.....	69
3.1. Клиническая оценка жалоб на мышечную боль в исследуемых группах.....	69
3.2. Клиническая оценка жалоб на генерализованную/локальную слабость в исследуемых группах.....	74

3.3. Анализ качества жизни, в соответствии с опросником SF-36.....	76
3.4. Зависимость качества жизни от некоторых клинических признаков.....	80
3.5. Резюме.....	83

ГЛАВА 4. ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПОРАЖЕНИЯ МЫШЦ В СФОРМИРОВАННЫХ ГРУППАХ.....85

4.1. Маркеры мышечного поражения.....	85
4.2. Зависимость мышечной боли от значений маркеров мышечного поражения и других параметров.....	86
4.3. Результаты ЭНМГ исследования.....	89
4.4. Резюме.....	96

ГЛАВА 5. СИМПТОМЫ ПОРАЖЕНИЯ МЫШЦ, СВЯЗАННЫЕ С ПРИЕМОМ СТАТИНОВ, И ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ ФАКТОРЫ.....97

5.1. Влияние степени компенсации тиреоидной недостаточности на клинико-лабораторные признаки поражения мышечной ткани	97
5.2. Результаты генотипирования <i>SLCO1B1*5(c.521T>C)</i> исследуемых групп.....	102
5.3. Зависимость симптоматики поражения мышц от генотипирования <i>SLCO1B1*5(c.521T>C)</i>	102
5.4. Некоторые лабораторно-инструментальные данные в зависимости от результатов генотипирования <i>SLCO1B1*5(c.521T>C)</i>	104
5.5. Количественная оценка «риска возникновения симптомов поражения мышц, связанных с приемом статинов».....	108
5.6. Резюме.....	113

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	115
ВЫВОДЫ.....	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	120
СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	124
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	150
Приложение 1. Краткий опросник оценки боли (BRIEF PAIN INVENTORY).....	150
Приложение 2. Болевой опросник Мак-Гилла (McGill Pain Questionnaire).....	152
Приложение 3. Краткий опросник оценки слабости (BRIEF FATIGUE INVENTORY).....	154

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

По частоте встречаемости в структуре эндокринной патологии гипотиреоз занимает 2 место [75], распространенность которого увеличивается с возрастом и достигает 12 % [43]. 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 [245] до 29% в когортах наблюдения [187]. 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 [154, 187]. 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 [187], либо всех его форм [129, 154].

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. 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 [271]. 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 [159]. 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 [28]. Негативное влияние статинов на тиреоидную функцию неоднократно описывалось в литературе [169, 171], 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 [92].

Лишь в некоторых европейских и российских рекомендациях по ведению пациентов с дислипидемией гипотиреоз рассматривается как один из факторов риска СПМ-СПС [25, 274]. Тогда как в остальных гипотиреоз рассматривается только как возможная причина вторичной дислипидемии [93, 273], например, в американских рекомендациях ААСЕ/АСЕ 2017 года [91]. В свою очередь 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 [154, 187, 210]. 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 реакции.

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 наблюдения клинико-лабораторных признаков вовлечения в патологический процесс мышц у больных, принимающих статины на фоне гипотиреоза, в частности КФК, не только до инициации статинотерапии, но через 3 месяцев 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 абстрагирования 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 статинотерапии в отношении развития нежелательных реакций со стороны поперечнополосатой мускулатуры у больных с гипотиреозом в стадии его компенсации. Исследование проводилось на базах кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России и включало поперечное обследование 120 пациентов, составивших 3 группы по 40 человек: 1 группа – пациенты, имеющие гипотиреоз и находящиеся на статинотерапии, 2 – пациенты без гипотиреоза на статинотерапии, 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 11.2017).

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 *TC/CC* гена *SLCO1B1*5 (c.521T>C)*, что

подтверждается прямой корреляционной связью боли, повышения значений КФК и полифазности ПДЕ с наличием *C*-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.

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 объему 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.).

Реализация результатов исследования

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.

Личный вклад автора

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.

Объем и структура работы

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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГИПОТИРЕОЗЕ КАК ФАКТОРЕ РИСКА МЫШЕЧНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СТАТИНАМИ

1.1. Тиреоидная недостаточность и мышечные поражения

Гипотиреозом общепринято считать клинический синдром, характеризующийся стойкой тиреоидной недостаточностью, ведущей к развитию дисфункции всех органов и систем. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения в структуре заболеваний эндокринной системы по частоте обнаружения патология щитовидной железы занимает второе место, уступая только сахарному диабету [20, 48, 75]. Исходя из результатов ряда популяционных исследований, распространенность впервые выявленного манифестного гипотиреоза находится в пределах от 0,2 до 2% [43, 83, 262]. Субклинический гипотиреоз выявляется чаще и варьирует в диапазоне: 4—10% в населении в целом и 7—26% у пожилых людей [15, 55, 85, 145, 257, 259, 262]. Отмечено также, что у женщин гипотиреоз наблюдается в 2-3 раза чаще, чем у мужчин, а в старшей возрастной группе его распространенность выше 12% [43]. Так Sawin СТ и коллеги (1985 г.) при обследовании 2 139 пациентов (892 мужчин и 1 256 женщин) в возрасте от 60 лет обнаружили уровень ТТГ выше 5 мЕд/л у 5,7% мужчин и 13,6% женщин [257]. Самая частая причина приобретенного гипотиреоза – аутоиммунный тиреоидит (АИТ), встречающийся у женщин в 7 раз чаще, чем у мужчин. Заболевание имеет наследственный характер, природа которого в настоящее время неизвестна [80].

Гипотиреоз и липидный обмен

Гипотиреоз рассматривается как один из факторов развития ССЗ [17, 10, 19, 181], что связано с особым влиянием на холестериновый метаболизм тиреоидных гормонов [228], функции которых разнообразны. Тиреоидные гормоны ведут к активации рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в печени, ускоряя тем самым катаболизм ЛПНП, стимулируют белок-транспортёр эфиров холестерина (СЕТР – cholesterol ester transfer protein), способствуя транспорту эфиров ХС ЛПВП - 2 на фракции ЛПНП и липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП) и ТГ в обратном направлении. Также тиреоидные гормоны активируют липопротеинлипазу (ЛПЛ), участвующую в гидролизе липопротеинов, богатых ТГ, и стимулируют печеночную липазу, катаболизирующую ЛПВП-2 в ЛПВП-3 и ЛППП до ЛПНП. Кроме того, тиреоидные гормоны проявляют свое антиатерогенное действие, подавляя образование окисленных ЛПНП.

Выраженность нарушений липидного обмена прямо пропорциональна уровню ТТГ и обратно пропорциональна содержанию Т4. Но даже в условиях адекватной заместительной терапии такие факторы риска, как нарушение липидного обмена, дисфункция эндотелия и диастолическая гипертензия нередко не нормализуются, что обусловлено метаболическим синдромом как проявлением возрастных изменений [23].

У пациентов с впервые выявленным явным гипотиреозом на фоне терапии левотироксином наблюдается снижение значений общего ХС в среднем на 1,2 ммоль/л при исходном уровне ХС до 8 ммоль/л и на 3,4 ммоль/л - более 8 ммоль/л. Хотя нередко, не зависимо от проводимой терапии, дислипидемия у большинства пациентов сохраняется [68].

Распространенность и клиническая картина поражения мышц при гипотиреозе

Клиническая картина гипотиреоза не имеет специфических признаков, ее проявления многообразны, в том числе со стороны нервно-мышечной системы.

Гипотиреоидная миопатия различной выраженности, составляющая 5% всех приобретенных миопатий [204], в структуре клинических проявлений гипотиреоза встречается у 25 до 80% пациентов [61, 68, 105, 155], в том числе и с субклиническим гипотиреозом [155].

В общем смысле гипотиреоидная миопатия рассматривается как вариант дисметаболической миопатии. В большинстве случаев миопатия сопровождается выраженной слабостью (16-97%), сниженной толерантностью к физической нагрузке, а также болезненными ощущениями, судорогами чаще в проксимальных мышцах верхних и нижних конечностей (более редко возможно вовлечение мышц тазового пояса). Характерным для тиреоидной недостаточности является псевдомиотония (замедление сокращения и расслабления мышц), что характеризуется наличием вялых движений у пациента. Наиболее часто псевдомиотония встречается при декомпенсации [43]. Также при декомпенсации можно обнаружить миоэдему, причиной которой является расстройство внутриклеточного гомеостаза. Миоэдема представляет собой локальное сокращение мышц в виде «валика» или «гребня» в результате перкуссии или небольшого давления, проходящее через 5-10 секунд [192, 271]. Кроме того у ряда больных можно наблюдать увеличение объема мышц, особенно заметного на языке, мышцах рук и ног [271]. До 60% случаев такие симптомы при гипотиреоидной миопатии сопровождаются повышением КФК [271]. Подъем КФК до 10 норм возможен даже при незначительных мышечных проявлениях [68], тогда как в большинстве случаев, повышение креатинкиназы для гипотиреоидной миопатии не является характерным [170]. Корреляции уровней КФК с выраженностью мышечных симптомов чаще не наблюдается [22, 37, 98, 105, 191, 204]. Возможно даже бессимптомное повышение КФК, в том числе и

при субклиническом гипотиреозе [181, 191]. Однако значение КФК нередко имеет прямую корреляционную связь с уровнем ТТГ и снижается, когда ТТГ возвращается к норме [271]. Однако время снижения КФК длительное и может достигать от 2 месяцев до нескольких лет [105].

Гипотиреоидная миопатия также представлена некоторыми редкими формами [58].

Ведущими симптомами атрофической формы являются слабость, скованность и похудание мышц. В патологический процесс в первую очередь вовлекаются мышцы таза и бедер, с последующим присоединением мышц плечевого пояса, шеи, туловища, дистальных отделов верхних и нижних конечностей. Наряду с перечисленными выше симптомами пациентов беспокоят мышечные боли и судороги, особенно в икроножных мышцах, а также пациенты испытывают трудности с подъемом по лестнице и тяжело встают с корточек. Псевдомиотонии не наблюдаются [66].

Гипертрофическая форма представлена синдромом Кохера-Дебре-Семеленя и синдромом Хоффмана. Оба синдрома схожи между собой, однако синдром Кохера-Дебре-Семеленя встречается у детей с кретинизмом, а для взрослых пациентов более характерен синдром Хоффмана, который возникает при манифестации или декомпенсации гипотиреоза. Чаще в процесс вовлекается проксимальная мускулатура плечевого пояса и конечностей, особенно мышцы голени [105]. У больного появляются судороги, псевдомиотонии без признаков миоэдемы, то есть изменения не сопровождается нарушением проводимости импульса и повышенной чувствительностью мышц. Изменения сопровождается миастенический симптомокомплекс, проявляющийся слабостью и падением мышечной силы. При этом наблюдается гипертрофия мышц, сопровождающаяся повышением их плотности и болезненностью при пальпации. Синдром имеет благоприятный прогноз с началом заместительной терапии. В большинстве случаев симптомы полностью исчезают, однако на это может потребоваться довольно длительные сроки, даже годы [66, 155]. В обзорной статье Sindoni A и коллег 2016 года приведено 55 клинических случаев синдрома Хоффмана, из них

у 62% пациентов симптомы полностью исчезли, и произошла нормализация КФК после начала заместительной терапии [155]. На исчезновение симптомов и нормализацию показателей КФК потребовалось от 2 недель до 1 года. В остальных 38% случаев синдрома Хоффмана симптомы значительно регрессируют, однако не исчезают полностью. Неполный ответ мышечной ткани на терапию тиреоидными гормонами может обуславливаться степенью тяжести повреждения мышц и возрастом пациента [155].

Также в редких случаях полимиозитоподобный синдром может развиваться у пациентов с гипотиреозом, характеризующийся мышечной слабостью, ярко выраженной миалгией, «жесткостью» мышц, возникающих параллельно со значительным подъемом КФК [155, 177]. Кроме того, встречается и болезненность мышц в виде фибромиалгии, полимиалгии с подъемом СРБ или без него. Однако эти синдромы могут развиваться только при манифестации гипотиреоза или при его декомпенсации [22, 204].

Микседематозная псевдомиотония – слабость в мышцах, ассоциированная с задержкой сокращения и расслабления последних, что провоцирует удлинение глубоких сухожильных рефлексов [188, 204].

Вторичный миофасциальный синдром также рассматривается как одно из возможных проявлений гипофункции щитовидной железы. Синдром характеризуется дисфункцией мышц, сопровождающейся появлением участков очагового уплотнения поврежденных мышц. Причиной данного синдрома является тиреоидная недостаточность, ведущая к ишемическому спазму мышц и развитию в дальнейшем хронической перегрузки мышц. Локальное снижение кровоснабжения мышц приводит к ее микроповреждению и увеличению в данном участке медиаторов воспаления, которые приводят к рефлекторному спазму мышц посредством активации болевых рецепторов. В спазмированной мышце формируются триггерные точки (участки повышенной чувствительности), характерные для миофасциального синдрома. В свою очередь длительное спазмирование мышц ведет к формированию очагового фиброза в пределах мышц, вовлеченных в патологический процесс. Расстройство сна, возникающее

из-за усиления боли за счет позного напряжения, является ведущим симптомом миофасциального синдрома. Наиболее часто патологические изменения наблюдаются в мышцах, выполняющих статокинетические функции (трапециевидная, грушевидная мышцы и квадратная мышца поясницы) [63].

Несомненно, развитие миопатии зависит от тяжести и длительности гипотиреоза [105], поэтому единственным методом лечения является своевременная адекватная заместительная терапия. Однако изменения мышечного метаболизма наблюдаются и на фоне субклинического гипотиреоза, что является посылкой назначения заместительной терапии левотироксином таким пациентам [155, 271].

Данные о состоянии мышц в период компенсации гипотиреоза разнятся [43]. Существуют данные, что нарушения мышечной ткани нивелируются с достижением компенсации тиреоидного обмена [231]. Так в исследовании Del Palacio A и соавт. в 1990 году при обследовании 20 больных с декомпенсированным гипотиреозом и развившейся мышечной болью, после достижения компенсации тиреоидной функции симптомы купировались во всех случаях [267]. Однако симптомы миопатии могут сохраняться и после нормализации уровня ТТГ [65, 204]. Это может быть обусловлено тем, что уровень Т3 в ряде случаев остается сниженным даже при достижении нормального уровня ТТГ в связи со снижением внутримышечного дейодирования Т4 в Т3, что может обусловить неполное разрешение миопатии, несмотря на адекватные дозы левотироксина. В связи с этим данным пациентам целесообразно рекомендовать комбинированную заместительную терапию Т4 и Т3 [155].

Патогенетические основы влияния на мышцы недостаточной функции тиреоидных гормонов

Нарушения со стороны мышечной ткани главным образом связаны с дефицитом тиреоидных гормонов, что инициирует снижение всех видов обмена и обуславливает метаболитные и ферментные нарушения [22, 58]:

- 1) дисфункция митохондрий, а именно ослабление митохондриального окисления ведет к снижению энергетического потребления (изменение активности АТФ-азы). Кроме того, снижение окислительной функции митохондрий ведет к снижению ответа в-адрено-рецепторов на ферменты метаболизма гликогена, увеличивая концентрацию последнего. А также снижение ответа в-адрено-рецепторов сопровождается изменением метаболизма мышечных углеводов в сторону нарушения производства мышечного лактата, что характеризуется болью и слабостью в мышцах, особенно при физической нагрузке [271];
- 2) нарушения углеводного обмена способствуют снижению образования АТФ, как энергетического ресурса, увеличивая тем самым слабость;
- 3) нарушения образования белка как строительного материала провоцируют задержку развития интенсивно делящихся тканей, а также снижают холестерольный синтез, увеличивая нестабильность мембран скелетных миоцитов, деградацию структурных белков мышц;
- 4) снижение карнитина в мышцах, участвующего в бетта-окислении жирных кислот в митохондриях, также способствует усугублению энергодефицита мышечных клеток;
- 5) замедление обратного захвата кальция в саркоплазматический ретикулум (СПР), ненормальная аккумуляция протонов и моновалентных фосфатных ионов, которые включаются в актин-миозиновые взаимодействия, пролонгируют мышечное сокращение и расслабление (псевдомиотония), приводя в некоторых случаях к мышечной гипертрофии;
- 6) нарушение активности Na-K-насоса в скелетной мускулатуре ведет к расстройству мембранной возбудимости, нестабильности мембран скелетных миоцитов. Нарушение электролитного баланса совместно с дисфункцией митохондрий ведет к замене быстросокращающихся мышечных фибрилл на медленные, нарастающей слабости и мышечной гипертрофии [83];

7) гипоперфузия сосудов мышц ведет к нарушению микроциркуляции и соответственно, к гипоксии мышечной ткани с низким запасом энергии в мышцах.

Гистопатогенетические изменения в мышцах при гипотиреозе неспецифичны. Выявляются области некроза мышечных волокон, их дегенерация с накоплением гликогена, липидов, разрушением митохондрий. Развивается заместительный склероз, нарушение микроциркуляции [61].

1.2. Симптомы поражения мышц, связанные с приемом статинов

Статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы) относятся к наиболее эффективным и часто назначаемым гиполипидемическим препаратам [21, 25, 127, 249, 265], в связи с распространенностью патологических состояний, при которой они используются в качестве первичной и вторичной профилактики. Польза от их применения неоспорима и позволяет значительно снизить сердечно-сосудистую и общую смертность [121, 125, 232]. Риск развития нефатального ИМ сокращается на 45%, риск развития нефатального инсульта – на 27% [255].

С тех пор как в 2001 году церивастатин был отозван с рынка по всему миру после подтверждения сообщений о развитии рабдомиолиза [143], все больший интерес вызывают симптомы поражения мышц, связанные с приемом статинов [232]. Сейчас статин-ассоциированное мышечное поражение составляет 2/3 всех неблагоприятных побочных реакций статинов и является основной причиной отказа от приема данной группы препаратов [213]. В связи с этим теряется важный инструмент для борьбы с возникновением и прогрессированием ССЗ.

Частота СПМ-СПС составляет 1,5-5% в клинических испытаниях [245] и 11-29% в когортах наблюдения [44, 86, 102, 187, 209, 229, 235, 269], тогда как рабдомиолиз достигает всего 0,005-0,01% всех случаев [25, 106, 121].

Вероятности возникновения мышечных симптомов по результатам клинических исследований недооценена в связи с тем, что пациенты, имеющие факторы риска развития мышечных болей, исключаются из исследования заранее. Однако, возможна и переоценка данных в когортных наблюдательных исследованиях, в связи с тем, что за СПМ-СПС могут приниматься боли иной этиологии, переоценивая силу этой взаимосвязи.

Патогенетические основы вовлечения мышц в результате действия на них статинов

Однозначного мнения о молекулярных механизмах, лежащих в основе структурно-функциональных нарушений мышечной ткани, не существует [7].

Широко известными факторами риска СПМ-СПС [206] являются некоторые антропометрические показатели (пожилой возраст (> 80 лет), женский пол, малая масса тела), ряд сопутствующих заболеваний (патология почек или печени, травматическое повреждение, сахарный диабет, недостаточность витамина D, хирургические манипуляции и др.), некоторые анамнестические данные (история значительного повышения КФК (>10 ВГН)), болезненность (крампи) в мышцах неясного генеза в анамнезе, нервно-мышечная или мышечная патология различной этиологии, некоторые генетические и фармакологические факторы [93, 229], терапия высокими дозами статинов [27, 29, 133, 242, 245] и полифармакотерапия с использованием препаратов, катаболизм которых происходит за счет системы цитохрома СYP3A4. Кроме того большая физическая нагрузка, избыточное потребление грейпфрутового сока, злоупотребление алкоголем, прием наркотических средств повышают риск статинового поражения мышц. Относительно наличия у пациентов гипотиреоза данные разнятся. Часть из них рассматривает только нелеченный гипотиреоз как фактор риска СПМ-СПС [25, 29, 55, 140, 206], другая указывает на то, что даже наличие леченного гипотиреоза является фактором риска [210].

Механизм развития поражения мышечной ткани при приеме статинов до конца не изучен. Однако существуют некоторые патогенетические составляющие данного процесса, которые представлены на рисунке 1.1.

Как уже давно известно, основой холестерин-снижающего эффекта статинов является истощение мевалоновой кислоты, которая является не только предшественником ХС, но и других липидов и метаболитов, таких как фарнезол, гепарилгераниол, CoQ10. В результате происходит снижение количества митохондриальных ферментов и развивается митохондриальная дисфункция. Кроме того, CoQ10 является мощным антиоксидантом и играет энергетическую роль, способствуя нормальной работе мышц [143].

Под действием статинов угнетается и синтез селенопротеинов, так же являющихся продуктом метаболизма мевалоната, действие которых направлено на антиоксидантную защиту и регенерацию миоцитов [28]. Немало важно и то, что статины вызывают апоптоз мышечных клеток, за счет подавления ГМГ-КоА-редуктазы, истощения изопреноидов, увеличения содержания внутриклеточного кальция и активации ряда апоптотических реакций [143]. Ну и, наконец, повреждение мембранных ионных каналов под действием статинов ведет к дестабилизации клеточных мембран и, как следствие, к снижению способности мышц к расслаблению.

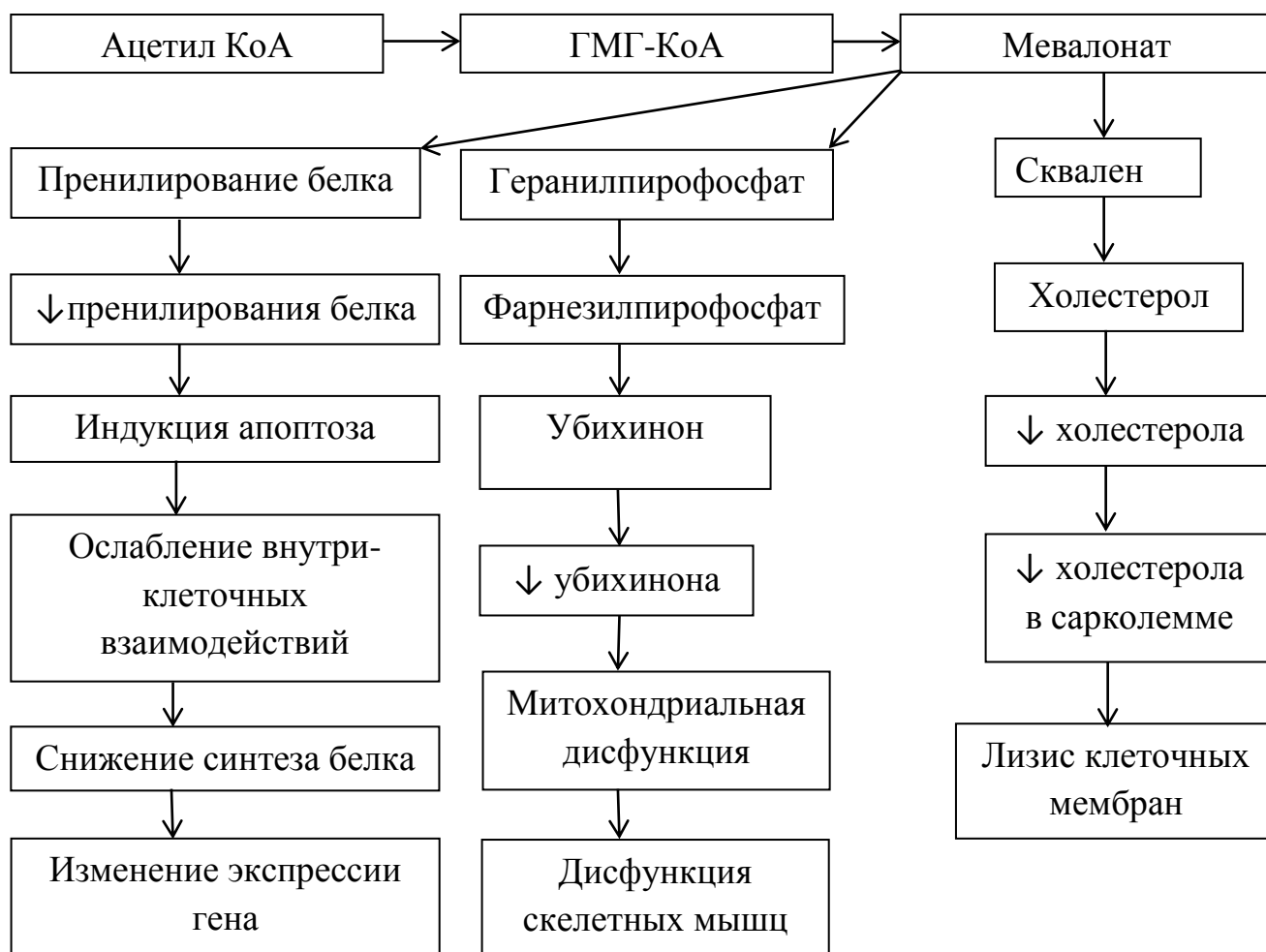


Рисунок 1.1. Патогенез развития поражения мышц, ассоциированного с приемом статинов

Терминология статинового поражения мышц

В 2002 году Американским колледжем кардиологии, Американской кардиологической ассоциацией и Национальным институтом сердца, легких и крови была проведена попытка стандартизации терминологии:

Миопатия стала общим понятием, включающим любую патологию мышц, в частности миалгию, миозит и рабдомиолиз. В свою очередь под миалгией понималась боль и мышечная слабость, не сопровождающаяся повышением КФК. Миозитом называли мышечные симптомы, сопровождающиеся повышением КФК. И, наконец, крайнее состояние - рабдомиолиз – симптомокомплекс, характеризующийся распадом мышц, в большинстве случаев сопровождающийся

симптомами миалгии и повышением КФК в 50 раз и более по сравнению с нормой, миоглобинурией с изменением цвета мочи, с исходом в ОПН [28, 93]. В тот же период был предложен общий термин для общего обозначения статинового мышечного поражения – статин-индуцированная миопатия.

В 2014 году Rosenson RS и коллеги рекомендовали использовать общий термин симптомы поражения мышц, связанные с приемом статинов – СПМ-СПС [102, 206], включающий следующие понятия:

Миалгия – мышечный дискомфорт, включающий жалобы на мышечную боль, жесткость и судороги (не ночные), связанные с физической нагрузкой с нормальным уровнем СК.

Миопатия - мышечная слабость, не сочетающаяся с болью и не обязательно связанная с повышением КФК.

Миозит - мышечное воспаление.

Мионекроз - повышение мышечных ферментов, в частности КФК, имеющее 3 степени: незначительный (повышение КФК более чем в 3 раза выше верхней границы нормы - ВГН), умеренный (повышение КФК более чем в 10-49 раз выше ВГН), тяжелый (повышение КФК более чем в 50 раз от ВГН).

Клинический рабдомиолиз – мионекроз с миоглобинурией или острой почечной недостаточностью (с увеличением сывороточного креатинина более 0,5 мг/дл).

Клиническая картина поражения мышц, связанных с приемом статинов

Клиническое представление СПМ-СПС в настоящее время не очень хорошо описано в литературе [143]. Вероятней всего это связано с неспецифичностью клинической картины и отсутствием ярких диагностических критериев. Пациенты с СПМ-СПС предъявляют жалобы на генерализованную слабость, усталость, диффузный дискомфорт, тяжесть, скованность в мышцах, мышечные боли, судороги, усиливающиеся ночью. Пациенты испытывают затруднение встать со

стула. Симптомы чаще возникают после физической нагрузки [79, 108, 153, 258]. Однако исследование STOMP 2013 года не отмечало межгрупповых различий в показателях переносимости физических нагрузок между пациентами, получающими статины и пациентами контрольной группы [133, 251]. Рядом авторов отмечается, что в патологический мышечный процесс на фоне приема статинов наиболее часто вовлекаются симметричные отделы мышц бедра и икроножных мышц [133, 187, 209], и в меньшей степени вовлекаются ягодичные и мышцы спины [73, 254]. Однако могут поражаться и дистальные мышцы, что характеризуется затруднением открыть банку и щелкать пальцами [248]. В работе Смусевой О.Н., проведенной в 2014 году по изучению нежелательных реакций статинов с определением достоверности связи симптомов с приемом статинов [73], пациенты с большей вероятностью наличия СПМ - СПС имели слабость, что составило 19,4% случаев. Симптомы в большей степени были преходящими и встречались в 54,8% случаев, по характеру боль чаще была сводящая, судороги беспокоили 32,3% пациентов. В соответствии с применяемыми опросниками боль, связанная с приемом статинов, чаще локализовалась в мышцах нижних конечностей и реже в мышцах верхних конечностей, спины и шеи. Эта боль характеризовалась небольшой выраженностью, меньше влияла на качество жизни. Тогда как по данным Parker В.А. (2013 г) различий тяжести боли и степени влияния ее на различные аспекты жизни в зависимости от ассоциации боли с приемом статинов или иными причинами обнаружено не было [133].

Также известно, что в более тяжелых случаях статины могут вызвать статин-некротизирующий аутоиммунный миозит (НАТ), который представляет 19% всех случаев воспалительных миопатий и 6% всех приобретенных миопатий [180]. Причиной НАТ являются вновь образованные АТ против белка, участвующего в транспорте статинов, а также против ГМГ-КоА-редуктазы. Процесс начинается остро или подостро, с вовлечением проксимальных мышц, неуклонно прогрессируя и вызывая сильную слабость и очень высокий уровень КФК (чаще более 5000 Ед/л) [14, 59, 118, 180]. Чаще продолжает прогрессировать даже после отмены статинов.

При приеме статинов при наличии или без развития миопатии повышение КФК наблюдается в 0,17-0,27% случаев [25]. Однако его уровень КФК не коррелирует с наличием мышечной симптоматики. Уровень креатинкиназы может оставаться в пределах референсных значений даже при значительных миопатиях [94, 235]. А в работе Петрова В.И. уровни КФК не различались у пациентов с мышечными симптомам и без таковых [56].

Период развития СПМ - СПС варьирует - от 4 недель до 4 лет приема статинов [101, 153, 233, 242], однако чаще симптомы проявляются в период от 6 месяцев до 2 лет [110, 132]. Ряд исследований выявили, что предиктором СПМ - СПС является статинотерапия более 1 года [56, 109, 133, 245].

Фармакогенетические аспекты статин-ассоциированного поражения мышц

Известно, что белки-переносчики благодаря активным и пассивным механизмам осуществляют транспорт лекарств через биологические мембраны. Таким образом, генетическая изменчивость этих белков способна изменить фармакокинетику препарата, а, следовательно, и реакцию на него организма, обуславливая тем самым развитие у пациентов нежелательных побочных реакций [17, 142]. Генетическим маркером СПМ-СПС является полиморфизм гена *SLCO1B1*5* (*c.521T>C*), который впервые был определен в исследовании SEARCH Collaborative Group (2008). Ген *SLCO1B1* располагается в коротком плече 12 хромосомы и кодирует органический анион-транспортный полипептид ОАТР1В1, фиксирующийся на мембране гепатоцитов и участвующий в захвате статинов печенью. Замещение тимина (Т) на цитозин (С) в 521 положении цепи гена *SLCO1B1* обуславливает носительство двух аллельных вариантов: гетерозиготного - *ТС*, или гомозиготного – *СС*, что ведет к замещению аланина валином в белке-транспортере ОАТР1В1, а именно в 174 положении аминокислотной последовательности (Val174Ala). Это ведет к снижению скорости переноса статина в гепатоцит и увеличивает время циркуляции его в кровотоке, что ведет к развитию поражения мышечной ткани. В исследовании

SEARCH были обследованы 85 пациентов с СПМ-СПС и 90 пациентов группы контроля, получающие симвастатин в дозе 80 мг. В результате было отмечено, что у пациентов с генотипом *TC* миопатия развивается в 4,5 раза чаще, а с генотипом *CC* - в 16,9 раз чаще, чем пациенты – носители генотипа *TT* [241]. Таким образом, В результате частота поражения мышц на фоне высокодозовой терапии статинами возрастает до 60% случаев у пациентов – носителей как гетерозиготного, так и гомозиготного аллельного варианта *SLCO1B1* [241].

Структура генотипов в популяции согласно данным Wilke RA, представленным в 2012 году, выглядит следующим образом: генотип *TT* 55-88%, генотип *TC* 11-36%, генотип *CC* 0-6% [258]. В работе Сычева Д.А. структура генотипов по *SLCO1B1*5* в популяции выглядит следующим образом: генотип *TT* – 61%, *TC* – 32,5%, *CC* – 6,5% [77]. Подобные результаты были получены Сироткиной А.М. и соавторами в 2013 году при генотипировании 389 пациентов: *TT* - 67,3%, *TC* – 29,1%, *CC* – 3,6% [60].

Носители аллелей *CC* не только имеют повышенный риск СПМ-СПС, но более слабый ответ на лечение статинами [156, 253]. Кроме того, В.И.Петров и соавторы обнаружили зависимость значений КФК и мышечной боли у пациентов с наличием в генотипе *C*-аллеля [50].

Конкретных рекомендаций для проведения фармакогенетическое тестирования для определения полиморфизма *SLCO1B1* сейчас нет. Однако, согласно экспертному мнению Европейского научного фонда, его необходимо использовать, во-первых, для определения генетической предрасположенности к возникновению СПМ-СПС, что даст возможность заранее прогнозировать фармакологический ответ на статинотерапию и поможет установить максимально безопасную дозу препарата у пациентов с высоким риском СПМ-СПС [39]. Так дозу статина при генотипе *TC* ограничивают до ½ от терапевтической, *CC* – до ¼ от терапевтической [60].

Рекомендации по ведению пациентов, имеющих симптомы поражения мышц, связанные с приемом статинов

На данный момент не существует универсального метода диагностики СПМ-СПС. Хотя все предлагаемые методы требуют отмены препарата и повторного применения для оценки причинно-следственных связей. Сейчас для оценки предложен клинический индекс статиновой миалгии (SMCI), разработанный Канадской кардиологической рабочей группой. В дальнейшем оценка может включать метаболическую и генетическую оценку, оценку аутоантител HMG-CoA редуктазы [201].

Согласно последним российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза [25, 243] ведущим диагностическим признаком, повышающим безопасность статинов в отношении их неблагоприятного воздействия на мышечную ткань, является определение активности КФК до назначения препарата. Кроме того необходимо информирование пациентов о возможности появления мышечных симптомов, о чем необходимо немедленно сообщить лечащему врачу. Особую осторожность рекомендуется проявить в отношении пациентов из групп риска возникновения СПМ-СПС: возраст > 80 лет, субтильность, полифармация, злоупотребление алкоголем, высокая физическая активность, генетические факторы, заболевания скелетной мускулатуры. Согласно тем же рекомендациям повторное исследование КФК рационально лишь при вновь возникшей боли в мышцах на фоне статинотерапии. Если же у пациента отмечается повышение КФК при приеме препарата, то тактику строить рекомендуют определенным образом. Во-первых, необходима оценка преходящего кратковременного повышения КФК в связи с рядом иных причин, например, физической нагрузкой. Вторым шагом является определение степени повышения КФК. Если КФК повысился менее чем в 4 раза от верхней границы нормы (ВГН) и пациент не имеет мышечных симптомов, терапию статинами следует продолжить при регулярном контроле КФК. При наличии симптомов

пациента рекомендовано регулярно наблюдать с контролем КФК в течение 6 недель. Если симптомы не исчезают, необходимо пересмотреть показания для статинотерапии. Если КФК повысился от 4 до 10 ВГН, тактика в отношении асимптомных пациентов остается та же, что и с пациентами менее 4 ВГН. Пациентам, имеющим жалобы на боль в мышцах, необходимо немедленно отменить статины и лишь после нормализации КФК определить дальнейшую тактику. Необходимо так же отметить, что в инструкциях к розувастатину порогом отмены статинов является уровень КФК 5 ВГН [16]. При уровне КФК выше 10 ВГН независимо от наличия симптоматики необходима отмена препарата и контроль ренальной функции раз в 2 недели. При отсутствии снижения уровня КФК оценить возможность мышечного повреждения иного генеза (например, гипотиреоз, метаболические причины).

Дальнейшая тактика ведения пациентов при исчезновении симптоматики и нормализации КФК заключается в попытке возобновить использование того же статина в меньшей дозе или перевести на прием иного статина. В случае если такая терапия не вызывает у пациента нежелательных реакций, при необходимости рекомендуется увеличить дозу статина. При непереносимости такой тактики, возможна статинотерапия в режиме через день или 2 раза в неделю, а также можно рассмотреть возможность комбинированной терапии или альтернативного препарата.

В качестве альтернативных препаратов возможно использование новых классов гиполипидемических препаратов, таких как ингибиторы фермента пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9) и ингибиторы белка — переносчика эфиров холестерина (БПЭХ). Алирокумаб, являющийся препаратом PCSK9, способен снижать не только уровень ХС, но и при совместном применении со статинами снижает непереносимость статинов [234]. Также, в настоящее время есть некоторые дополнительные терапевтические средства на основе пищевых добавок, включающих убихинон (коэнзим Q₁₀) и витамин D, использование которых, возможно, улучшит переносимость статинов. Но важно отметить, что в проведенных исследованиях применение коэнзима Q₁₀

даже в высокой дозе не подтвердили благоприятного влияния на мышечную ткань у больных с СПМ-СПС [103, 104]. Информация об эффективности терапии витамином D также противоречива [103], хотя неоднократно наблюдалось снижение витамина D в крови у пациентов с СПМ-СПС. Ввиду этого на данный момент нет рекомендаций для использования пищевых добавок на основе коэнзима Q₁₀ или витамина D для лечения больных с СПМ-СПС.

1.3. Распространенность поражений мышц, ассоциированных с приемом статинов, у больных гипотиреозом

При изучении патогенетических основ мышечного поражения как проявление гипотиреоза и как одного из нежелательных эффектов статинов необходимо отметить некоторые теоретические факты, увеличивающие шанс развития нежелательных реакций со стороны мышц при совместном влиянии данных факторов. Во-первых, имеются общие пути патологического воздействия на мышцы в виде развития дисфункции митохондрий, ведущей энергетическому дефициту и окислительному стрессу, что увеличивает неблагоприятное действие на миоциты. Во-вторых, снижение тиреоидных гормонов провоцирует замедление метаболизма и, соответственно, катаболизма принимаемых препаратов, приводя к их кумуляции и акселерации нежелательных эффектов [159]. Кроме того, ингибирование статинами синтеза селенопротеинов, которые участвуют в метаболизме гормонов щитовидной железы, потенциально может спровоцировать снижение их продукции и тем самым усугубить гипотиреоз [227].

Знания о связи статиноterapiи и метаболизма гормонов щитовидной железы

Итак, имеются определенные патогенетические механизмы, позволяющие предположить возможное негативное действие статинов на потенцирование

развития гипотиреоза. Конверсию T4 в T3, а также инактивацию этих гормонов обеспечивают дейодиназы [Type 2 deiodinase at the cross roads of thyroid hormone action], которые принадлежат к селенопротеинам. В свою очередь статины ингибируют образование мевалоновой кислоты, одним из метаболитов которой является изопентинилпирофосфат, который участвует в образовании транспортной РНК селеноцистеина, являющейся компонентом селенопротеинов [28]. Таким образом, недостаток дейодиназы типа 2, снижающий конверсии тиреоидных гормонов, потенциально, может инициировать манифестацию гипотиреоза при условии снижения функции щитовидной железы или вести к снижению эффективности заместительной терапии при ее наличии. В то время как дефицит дейодиназы 3 типа действует иначе, предрасполагая к увеличению продолжительности жизни T3 и T4, замедляя прогрессирование гипотиреоза и повышая эффект заместительной терапии.

Нами было найдено 2 клинических случая, описывающих негативное влияние симвастатина на тиреоидную функцию [169, 171]. Для лучшего понимания, опишем один из них. Пациентка 85 лет предьявляет жалобы на боль в мышцах нижних конечностей, а также прогрессирующую мышечную слабость, появившиеся за последние 7 дней. В анамнезе - гипертония, остеопороз, гипотиреоз. Пациент получает гипотензивную терапию и заместительную терапию левотироксина (100 мкг). 3 недели назад в связи с обнаруженной дислипидемией назначен симвастатин в дозе 80 мг. Лабораторные данные показали КФК 2228 Ед/л, ТТГ 28,6 мЕд/л. Симвастатин был немедленно отменен. Через 4 недели после отмены уровни КФК и ТТГ вернулись к норме в отсутствие коррекции дозы левотироксина [169]. Авторы объясняют это ухудшение функции щитовидной железы тем, что симвастатин спровоцировал избыточное образование СУР3А4 в печени, что ускоряет катаболизм L-тироксина. Такого эффекта не будет наблюдаться при использовании правастатина и флувастатина, которые не выводятся через систему СУР3А4 [169].

Клинических исследований, свидетельствующих в пользу повышения вероятности развития гипотиреоза у пациентов, принимающих статины, нам

обнаружить не удалось. В небольшом исследовании 2011 года Abbasinazari M и коллеги оценивали эффект приема статинов после 3 месяцев его использования на тиреоидный статус пациентов с гипотиреозом, уже получающих заместительную терапию [92]. В исследовании были включены 41 пациент на левотироксине, дозы которого составили 50-150 мкг/сут. Пациенты получали симвастатин в дозе 20 мг. Уровни ТТГ и Т4 определялись до и после 3 месяцев лечения. Результат показал, что уровни ТТГ до и после статинотерапии ($3,50 \pm 2,44$ мЕд/л и $3,62 \pm 2,98$ мЕд/л, $p=0,77$), как и уровень Т4 ($31,5 \pm 22$ нмоль/л и $32,6 \pm 26,82$ нмоль/л $p=0,76$) не имели различий. Данные говорят об отсутствии существенного влияния симвастатина на эффективность заместительной терапии у пациентов с корригированным гипотиреозом.

Исходя из вышеизложенного, нет однозначного ответа в связи с недостаточностью данных. Однако можно предположить, что прием статинов в большинстве случаев все же не имеет особого влияния на тиреоидную функцию и на эффективность проводимой заместительной терапии левотироксином.

Случаи тяжелого поражения мышц при лечении статинами на фоне гипотиреоза

Не так редки оказались случаи возникновения тяжелого поражения мышц, вплоть до рабдомиолиза при лечении статинами на фоне недиагностированного гипотиреоза, описанные в литературе. В результате проведенного поиска в системе PubMed было найдено не менее 26 клинических случаев, один из них описывает случай реального СПМ-СПС у пациента на фоне гипотиреоза, остальные – развитие мышечного поражения было расценено как тиреоид-индуцированное, не разрешившееся после отмены статинотерапии, но купированное после компенсации гипотиреоза.

Случай истинной СПМ-СПС представлен в статье Qari FA и др. [212]. Пациентка 52 лет, в анамнезе имеющая сахарный диабет и нарушение липидного обмена, получала симвастатин в дозе 80 мг. Спустя 20 дней от начала приема

пациентка стала предъявлять жалобы на генерализованную болезненность мышц, олигурию. Результаты лабораторного исследования: АсАТ 2497 Ед/л, АлАТ 1304 Ед/л, КФК 81660 Ед/л, креатинин 447 мкмоль/л, метаболический ацидоз. Кроме того, был оценен тиреоидный статус пациентки - ТТГ 22,7 мЕд/л, Т4 12,6 пмоль/л. Заключительный диагноз: статин-индуцированная миопатия, рабдомиолиз, ОПН, гипотиреоз. После чего статины были отменены и начата терапия левотироксином. После двух недель госпитализации снизились уровни печеночных ферментов, КФК до 1875 Ед/л. А спустя 2 месяца КФК снизилась до 151 Ед/л, уровень ТТГ – до 2,06 мЕд/л. Статья указывает на развитие рабдомиолиза, индуцированного высокодозовой терапией симвастатином у пациентки с недиагностированным гипотиреозом [212].

В других статьях предлагаются описания случаев поражений мышц, в том числе рабдомиолиза, природа которых вероятнее всего имеет гипотиреоидный характер в связи с ранее невыявленным декомпенсированным гипотиреозом [111, 113, 114, 149, 162, 169, 173, 182, 207, 215, 222, 223, 250]. Эти случаи очень похожи между собой, поэтому мы описываем только один из них.

Hung YT, Yeung VT [149] в своей статье приводят данные женщины 50 лет, имеющей в анамнезе гипертоническую болезнь. По причине обнаружения у пациентки высокого уровня общего ХС крови, который составил 8,8 ммоль/л, была рекомендована терапия 20 мг симвастатина. Спустя 3 месяца пациентка поступила с жалобами на боли в мышцах. Определялся повышенный уровень КФК (3180 Ед/л). Статины были отменены. Через 14 дней значение КФК снизилось почти в 2 раза и составило 1785 Ед/л, однако после еще 14 дней вновь произошло повышение КФК выше 3500 Ед/л, которое сохранялось на протяжении нескольких недель. Кроме того, в тот же период манифестировал гипотиреоз жалобами на сухость кожных покровов, выпадением латеральной части бровей. Лабораторные данные показали значительное повышение ТТГ выше 100 мЕд/л и снижение Т4 ниже 2 пмоль/л. Поставлен диагноз: гипотиреоз. Незамедлительно начата терапия левотироксином, в результате чего полностью нормализовался уровень КФК (97 Ед/л). Более того инициация заместительной терапии

способствовала снижению общего ХС до 5,6 ммоль/л. Авторы подчеркивают, что гиперхолестеринемия в описанном случае имела вторичный характер и являлась причиной недиагностированного нелеченного гипотиреоза. В связи с этим внимание авторов обращается на потребность в проведении сбора анамнеза, сосредоточенного на наличии сопутствующих патологий, потенциально являющихся причиной вторичной гиперхолестеринемии. Также рекомендовано проверять функцию щитовидной железы для выявления гипотиреоза при наличии гиперхолестеринемии у всех пациентов.

Электронейромиографическое исследование при мышечных поражениях

ЭНМГ — современный и высокоинформативный метод диагностики нервно-мышечных заболеваний, нередко служащий эффективным инструментом для дифференцировки первично-мышечных поражений, болезни мотонейронов и полиневропатии различного генеза и определения степени тяжести данных отклонений [11, 203].

У больных гипотиреозом вовлечение мышц в патологический процесс происходит по типу первично-мышечного поражения, когда в ходе игольчатой ЭНМГ определяется снижение амплитуды и длительности потенциалов двигательных единиц (ПДЕ), увеличение количества полифазных и псевдополифазных потенциалов, определяется наличие спонтанной электрической активности мышечных волокон (фибрилляции), что прослеживается, однако, не так часто [137, 195, 204]. При стимуляционной электромиографии выявляются изменения параметров М-ответа в виде снижения его амплитуды и длительности [136, 137, 267].

Электрофизиологические признаки поражения мышц, по данным различных авторов, у пациентов с гипотиреозом регистрируются в широких пределах от 5 до 50% случаев [69, 135, 137, 197], а в исследовании El-Salem К 2006 года [138] при обследовании 23 пациентов с леченым гипотиреозом, не имеющих симптомы, 74% пациентов имели неудовлетворительные миопатические изменения. А Del

Palacio A. и коллеги обнаруживали «миопатический» тип ЭНМГ у 65% больных гипотиреозом [267]. ЭНМГ изменения могут сохраняться даже при полном разрешении клинической картины и нормализации уровня КФК [105]. Более того, признаки нервно-мышечного поражения могут регистрироваться и при субклиническом гипотиреозе [136, 137, 189].

Оценке с помощью стимуляционной миографии в большинстве исследований подвергались следующие нервы: моторные порции срединного, локтевого, малоберцового и большеберцового нервов. Показания игольчатой ЭНМГ снимали с дельтовидной, четырехглавой мышцы бедра, большеберцовой и икроножной мышц [61, 134, 135, 138, 189, 196]. При этом изменения на ЭНМГ обнаруживаются чаще всего в дельтовидной мышце и в четырёхглавой мышце бедра и в меньшей степени в большеберцовой и малоберцовых мышцах.

Что же касается связи лабораторных данных с миографическими изменениями, мнения авторов различаются. Так по данным ряда исследований не находится связь мышечных изменений с уровнем ТТГ, длительностью заболевания и мышечной слабостью [137, 197]. Тогда как в исследовании Crus et al [135] корреляция лабораторных изменений с изменениями на ЭНМГ имелась при «миопатии» в 42,8% случаев. Однако авторы уточняют, что мышечные ферменты могут быть больше связаны скорее с метаболическими нарушениями при гипотиреозе, чем с мышечными поражениями.

Так же противоречивое мнение существует и по поводу сохранения нейромышечных изменений после компенсации гипотиреоза. Часть исследований указывает на полностью обратимое действие заместительной терапии относительно изменений на ЭНМГ [90]. Однако есть исследования, которые заявляют обратное. Например, в исследовании Duyff et al [195] после 1 года заместительной терапии сохранение симптомов и изменений на ЭНМГ наблюдалось у 33% пациентов. А Кесесі Н и коллеги [167] заявляют о сохранении изменений на ЭНМГ у 12,5% пациентов после 3 месяцев лечения гипотиреоза в виде изменений терминальной латентности, амплитуды моторной части срединного нерва, а также скорости ПДЕ большеберцового нерва.

Невропатия, а именно синдром запястного канала, встречается в 25-44% случаев гипотиреоза [135 - 138, 195, 197], имеющий в большинстве исследований значительную корреляцию с женским полом, старшим возрастом, длительностью заболевания и клиникой [136, 137]. Карпальный синдром, развивающийся как результат компрессии срединного нерва вследствие осаждения мукополисахаридов в нервном волокне и окружающих тканях, характеризуется увеличением ТЛ срединного нерва, снижением скорости проведения импульса [136, 197]. Так Faraz A [131] и соавторы, обследуя 30 пациентов с гипотиреозом и 30 с эутиреозом, отмечали увеличение ТЛ, снижение скорости проведения импульса особенно по срединному нерву правой руки. Было отмечено более частая встречаемость моторной невропатии, чем сенсорной.

Данные относительно электромиографических изменений в состоянии компенсации тиреоидного статуса, а также их связи с клинико-лабораторными изменениями варьируют, возможно, в связи с тем, что существующие исследования включали довольно малое число людей. Так в некоторых из них было обследовано менее 10 человек [90], а в остальных число больных не достигало 30 человек [140].

Что касается ЭНМГ изменений при СПМ-СПС, здесь также имеет место первично-мышечное поражение, которое может обнаруживаться не у всех пациентов [203]. При определенных обстоятельствах, когда статины вызывают тяжелое токсическое мышечное поражение, чаще с выраженной слабостью и повышением КФК, на ЭНМГ можно найти снижение амплитуды и длительности ПДЕ, а также потенциалы фибрилляций и позитивные острые волны [157]. В исследовании Abdulrazaq M [95] и коллег при обследовании 40 пациентов, принимающих аторвастатин в дозе 40 мг, и 33 пациентов контрольной группы ЭНМГ исследовалась левая двуглавая мышца плеча и левая большеберцовая мышца. Значения ТЛ не отличались в группах статинов и контрольной группе. В группе пациентов, принимающих статины, обращало на себя внимание снижение амплитуды и длительности ПДЕ двуглавой мышцы плеча, тогда как в большеберцовой мышце прослеживалось только снижение длительности ПДЕ.

Кроме того в обеих мышцах в группе пациентов, принимающих статины, обнаруживалось повышение числа полифазных ПДЕ. Кроме того, была обнаружена обратная корреляция длительности ПДЕ с КФК.

1.4. Освещение проблемы гипотиреоза в клинических рекомендациях и инструкциях по применению статинов

Дислипидемия и ее лечение подробно описываются в различных клинических рекомендациях, выпущенных профессиональными ассоциациями. Эти рекомендации устанавливают основы статинотерапии, базируясь на принципах доказательной медицины, результатах клинических испытаний и практической медицины. Кроме того большое число литературных обзоров представляют многие вопросы и проблемы использования статинов. Однако справедливо отметить, что как рекомендации, так и тем более обзоры служат лишь в качестве предложения правильного их использования. Тогда как инструкции к препаратам статинов строго прописывают показания, противопоказания и меры предосторожности, необходимые к соблюдению. Информация относительно роли гипотиреоза в развитии мышечного поражения, связанного с приемом статинов, различается.

Так, например, в рекомендациях по использованию и безопасности статинов, выпущенных Американским кардиологическим колледжем, Американской ассоциацией сердца и Национальным институтом сердца, легких и крови (ACC/AHA/ NHLBI) в 2013 году [273], а также в руководстве по ведению дислипидемии и лечению атеросклероза, выпущенной Американской ассоциацией клинических эндокринологов и Американским колледжем эндокринологии (AACE/ACE) в 2017 году [91], и в 3ем докладе Американского института сердца, легких и крови (NCEPATRII) по национальной образовательной программе выявления, оценки и лечения дислипидемии крови у

взрослых 2002 года [264] гипотиреоз рассматривается лишь как возможная причина вторичной гиперхолестеринемии. Рекомендации NCEPATPIII указывают на необходимость оценки ТТГ у лиц с уровнем ХС-ЛПНП выше 4,1 ммоль/л, определенным впервые. Рекомендации ACC/ANA/NHLBI предлагают исследовать уровень ТТГ у лиц, принимающих статины, при наличии признаков мышечного поражения, что аналогично рекомендациям, предложенным Rallidis L.S. в своей обзорной статье, посвященной риску неблагоприятных побочных явлений на фоне статинотерапии в отношении мышц [214]. Необходимо уточнить, что в вышеперечисленных рекомендациях о гипотиреозе как о факторе риска поражения скелетной мускулатуры при статинотерапии даже информация отсутствует.

Согласно европейским рекомендациям кардиологического общества и европейского общества атеросклероза по коррекции дислипидемий (ESC/EAS) 2011 года [140], российским рекомендациям лечения дислипидемии 2012 года, разработанным национальным обществом по изучению атеросклероза (НОА), российским кардиологическим обществом (РКО) и российским обществом кардио-соматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) [25] гипотиреоз рассматривается как возможный фактор риска, повышающий вероятность развития СПМ-СПС, наряду с возрастом, женским полом, злоупотреблением алкоголя, заболеваниями печени и почек и т.д. Подобные сведения присутствуют и в обзорных статьях Кобалавы Ж.Д. и коллег [31] и Ушкаловой Е.А. [79]. Тогда как в российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (НОА/РКО/РосОКР) 2017 года вновь упоминается о гипотиреозе лишь как о причине высокого ХС [64], без упоминания его вклада в повышение вероятности развития нарушения мышечного метаболизма на фоне приема статинов.

Информация, касающаяся гипотиреоза как причины, повышающей риск возникновения СПМ-СПС, представленная инструкциями к лекарственным препаратам, взятыми из Регистра лекарственных препаратов России 2011 года,

неоднозначна [16]. Среди инструкций к препаратам аторвастатина лишь в инструкциях к препарату липримар имеется указание на необходимость приема препарата с осторожностью в случае наличия у пациента сниженной функции щитовидной железы. В отношении остальных препаратов аторвастатина какая-либо информация о гипотиреозе отсутствует. Инструкции к симвастатину указывают, что неконтролируемый гипотиреоз повышает риск СПМ-СПС. В инструкции же по применению розувастатина, имеются предостережение приема препарата на фоне гипотиреоза, а применение препарата в дозе 40 мг противопоказано при его наличии.

Клинические исследования, включающие информацию о вкладе гипотиреоза в развитие СПМ-СПС

По результатам расширенного поиска в системе PubMed (критериями поиска были следующие комбинации терминов «статины, миопатия, гипотиреоз» и «статины, мышечные поражения, гипотиреоз») было идентифицировано шесть клинических исследований, так или иначе относящийся к изучаемой проблеме. Столь малое количество связано с тем, что многие исследования, изучающие СПМ-СПС, заранее исключали из исследования пациентов с гипотиреозом [104].

Bruckert E и др в 2005 году провели исследование PRIMO [187], главной задачей которого являлось подсчет риска СПМ-СПС и выявление факторов, повышающих риск мышечных поражений, у пациентов на фоне высокодозовой статинотерапии. Исследование включало 7 924 пациентов. Вся информация о мышечной симптоматике, статинотерапии и демографических признаках была получена после заполнения пациентами определенных опросников. В результате проведенного исследования 10,5 % пациентов (832 человека) предъявляли жалобы на боль в мышцах, 4% пациента (315 человек) испытывали мышечную боль, ограничивающую их физическую активность, и 0,4% (31 человек) испытывали боль, полностью препятствующую какой-либо физической активности пациента (пациент был ограничен постелью). Среднее время появления мышечных

симптомов составило 1 месяц от начала статинотерапии. При оценке факторов риска пятое место после анамнестических данных о наличии болей, возникших на липидснижающей терапии в прошлом, необъяснимых судорог, данных о подъеме КФК в прошлом, а также семейной истории мышечных симптомов, было определено недиагностированному гипотиреозу с относительным риском, повышающим вероятность развития СПМ-СПС в 1,7 раз [159, 187].

Работа Robison CD и коллег [154] была направлена на анализ частоты встречаемости гипотиреоза у лиц с «непереносимостью» статинов по данным регистра пациентов. Исследование включало данные 2686 пациентов, имеющих «непереносимость» более 1 препарата статинов, и 8103 пациентов без «непереносимости». Данные анализа показали, что гипотиреоз имели 30,2 % пациента с «непереносимостью» статинов, и 21,5% - среди лиц, без «непереносимости». Таким образом, среди пациентов, у которых развивались нежелательные реакции, гипотиреоз встречался чаще. Было заключено, что у лиц с гипотиреозом риск «непереносимости» статинотерапии увеличивается в 1,58 раз, повышая тем самым и частоту СПМ-СПС. Кроме того, отмечался статистически значимо более высокий уровень КФК у пациентов с «непереносимостью» статинов, чем у пациентов, переносящих терапию статинами, хотя и не выходил за пределы референсных значений. Авторы уточняют, что они не следили за тем, кто получал лечение от гипотиреоза, а кто нет. Но в целом можно судить, что компенсация гипотиреоза была достаточной (ТТГ 2,3 мЕд/л у пациентов с «непереносимостью», 2,5 мЕд/л у пациентов без «непереносимости»).

В 2014 году Khelif Y с соавторами провели одномоментное исследование с включением 1046 пациентов, принимающих статины [210]. Из них 293 (28%) пациента имели мышечные боли. При этом у 149 (51%) пациента боли регистрировались через 4 – 24 месяца после инициации терапии и у 31 % - позднее 24 месяцев. Боль непостоянного характера локализовалась в бедрах и икроножных мышцах, продолжительностью от нескольких минут до часов. Кроме того боль незначительно влияла на повседневную активность. Среди пациентов,

имеющих мышечную боль, у 46 (15,7%) пациентов был гипотиреоз, что оказалось статистически значимо чаще, чем у пациентов, не предъявляющих жалоб, где гипотиреоз был у 70 (9,3%) пациентов ($p=0,034$). Следовательно, 40% пациентов имели статин-индуцированную мышечную боль симптомы на фоне гипотиреоза, в отличие от 26,5% пациентов без гипотиреоза. Это позволило авторам сделать вывод, что СПМ-СПС в значительной степени ассоциировалось с гипотиреозом. Авторы заявляют, что наличие гипотиреоза повышает риск СПМ-СПС в 1,6 раз. В отношении компенсации гипотиреоза указано лишь то, что ТТГ были взяты из историй болезни и их средние значения были в пределах нормы, что предполагает наличие адекватное лечение и наличии гипотиреоза в стадии компенсации у пациентов, хотя и не исключает возможность попадания в исследование пациентов с высокими и низкими значениями ТТГ.

Еще одно исследование, проведенное Berta E и коллегами в 2014 году [129], было направлено на идентификацию факторов, повышающих риск нежелательных побочных реакций статинов. Исследование включало 101 пациента с различными неблагоприятными побочными реакциями, вызванными статинами, включая поражение мышц, которое составило 55,4% (56 пациентов) [129]. В результате оценки тиреоидного статуса, что среди всех пациентов, имеющих мышечную симптоматику, 5 пациентов субклинический гипотиреоз (4,95%), 2 пациента клинически явный гипотиреоз (2%) и 11 (10,9%) пациентов имели гипотиреоз в анамнезе. Хотя уровни ТТГ, Т4 и Т3 не имели межгрупповых различий среди пациентов с жалобами мышечного характера и другими нежелательными реакциями. Авторы исследования сделали вывод о высокой встречаемости гипотиреоза в группе пациентов с наличием неблагоприятных побочных реакций, развивающихся на фоне статинотерапии.

Итак, в выше изложенных исследованиях авторы указывают на повышение риска поражения мышц, ассоциированного со статинотерапией, у пациентов при наличии гипотиреоза. Иная картина представлена в следующем исследовании. Manoj K и коллеги [181] у 200 пациентов в возрасте старше 40 лет, принимающих аторвастатин в дозе 10, 20 и 40 мг, определяли частоту «миопатии» и связанные с

ней факторы риска. Частота «миопатий» составила 7,5% (15 пациентов). Боль локализовалась в верхних и нижних конечностях. Повышение значений КФК отмечалось лишь у 2 пациентов (1%), что не коррелировало с симптомами. Диапазон времени появления симптомов составил от 7 дней до 2 лет, средний интервал - 90 дней. Кроме того была оценена частота встречаемости гипотиреоза среди пациентов, имеющих и не имеющих мышечную боль, и составила 13,3% (2 пациента) и 24,9% (46 пациентов), соответственно. Результаты анализа показали, что в данном исследовании гипотиреоз не увеличивал риск СПМ-СПС. Уровень ТТГ хотя и был в среднем выше в группе пациентов, имеющих симптомы ($4,05 \pm 7,76$ и $3,13 \pm 2,88$ мЕд/л), однако не достигал статистически значимой разницы ($p > 0,05$). Таким образом, авторами не было найдено существенной разницы распространенности гипотиреоза между пациентами, имеющими и не имеющими «статин-индуцированную миопатию». Однако отсутствие существенных различий возможно в силу малой выборки (в отличие, например, от исследования PRIMO) [181].

Кроме того, хотелось бы остановиться на исследовании Tokinaga K и коллег [148], где проблема гипотиреоза и статинов рассматривается немного иначе. В ходе исследования обследовались 77 пациентов с гипотиреозом, поступивших в стационар для назначения заместительной терапии. Однако 9 из них начали принимать статины до компенсации гипотиреоза. 68 пациентов статины не принимали. Было отмечено, что мышечные ферменты были выше в группе пациентов, принимающих статины, чем у пациентов, не принимающих статины: КФК 1095 ± 338 и 338 ± 70 Ед/л, соответственно ($p < 0,01$), уровни ЛДГ 599 ± 86 и $408 \pm 7,3$ Ед/л, соответственно ($p < 0,05$). Кроме того в группе пациентов, не получающих статины, прослеживалась обратная корреляция Т4 и КФК ($r = -0,53, p < 0,01$), чего не было в группе статинов. В ходе анализа данных было сделано заключение, что в случае недиагностированного гипотиреоза повышение КФК выше 1000 Ед/л встречается в 11% случаев, тогда как у той же группы пациентов при приеме статинов повышение КФК наблюдается в 56% случаев. Таким образом, у пациентов при наличии недиагностированного гипотиреоза

назначение статинов сопровождается усугублением гипотиреоидной миопатии и сопровождается значительным подъемом КФК.

Таким образом, хотелось бы отметить, что данных за степень влияния гипотиреоза на развитие СПМ-СПС не достаточно, что связано во-первых, с малым количеством исследований, кроме того почти во всех из них оценка влияния гипотиреоза была лишь одной из не первоочередных задач. Во-вторых, в существующих клинических испытаниях крайне редко проводится оценка частоты развития симптомов поражения мышц с помощью специальных анкет. В-третьих, многие испытания не сообщают об уровнях КФК, таким образом, утрачиваются данные маркеров мышечного поражения, которые, возможно, играют немаловажную роль и могут помочь в постановке диагноза.

1.5. Резюме

Суммируя имеющиеся в литературе данные, в первую очередь хотелось бы обратить внимание на высокую частоту развития СПМ-СПС, которая может достигать 29%, что ведет к тому, что сейчас более 60% пациентов текущих пользователей, имеющих боли, отказываются от приема статинов [234, 246]. Следовательно, данная реакция может служить основным барьером максимального снижения сердечно-сосудистых рисков [129].

Кроме того, развитие поражения мышц возможно как следствие гипотиреоза. Наличие общих метаболических путей развития данной нежелательной реакции со стороны мышечной ткани обуславливает возможность усугубления ситуации при совместном влиянии данных факторов.

Исходя из представленных данных ряда рекомендаций, обзоров и клинических случаев, риск развития нежелательных реакций в отношении мышечной ткани при приеме статинов на фоне нелеченного гипотиреоза вполне очевиден. Тогда как вопрос совместного действия на мышечную ткань статинов и

гипотиреоза в стадии медикаментозной компенсации остается открытым и дискуссионным. Этот вопрос остается актуальным в наше время и требует решения в связи с высокой распространенностью ССЗ, требующих активных терапевтических мер.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

По своему характеру исследование являлось одномоментным (поперечным).
Схема его приведена на таблице 2.1.

Таблица 2.1. Дизайн исследования

120 женщин		
<u>Группа 1</u>	<u>Группа 2</u>	<u>Группа 3</u>
40 пациентов	40 пациентов	40 пациентов
Гипотиреоз+ Статины+	Гипотиреоз- Статины +	Гипотиреоз+ Статины-
Оценка симптомов мышечного поражения (n=120): Краткий опросник боли, Болевой опросник Мак-Гилла, Краткий опросник слабости		
Оценка качества жизни SF-36		
Исследование тиреоидного статуса (n=120)		
ТТГ, Т4, АТ-ТПО, АТ-ТГ, УЗИ щитовидной железы	ТТГ	ТТГ, Т4, АТ-ТПО, АТ-ТГ, УЗИ щитовидной железы
Исследование липидного спектра (n=120)		
Маркеры мышечного поражения (n=120)		
Генотипирование <i>SLCO1B1</i> *5 (c.521T>C) (n=120)		
ЭНМГ – исследование при наличии боли и с согласия пациента		
(n=15)	(n=10)	(n=12)

Группы формировали из пациентов женского пола в возрасте от 44 до 82 лет, поступивших в кардиологическое отделение ГБУЗ НО «ГКБ №5» г. Нижнего Новгорода, а также обратившихся на прием к эндокринологу в ГБУЗ НО «Клинический диагностический центр» и ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Нижегородской области» в период с декабря 2015 по ноябрь 2017 года.

Первую группу (40 человек) исследования составили пациенты, имеющие диагноз первичного гипотиреоза, получающие терапию статинами. Вторая группа (40 человек) была представлена пациентками без гипотиреоза, получающих статины. Третья группа (40 человек) – пациенты с первичным гипотиреозом, не принимающие статины. В исследование включались пациенты, обратившиеся в кардиологические и эндокринологические отделения, находящиеся на базах кафедры эндокринологии и внутренних болезней ГБУЗ НО ПИМУ Минздрава России, а также находящиеся на учете у эндокринологов тех же баз. Наиболее частыми причинами обращения были: контроль уровней гормонов щитовидной железы и коррекции заместительной гормональной терапии (для пациентов групп 1 и 3), обследование на наличие сердечно-сосудистой патологии, подбора адекватного лечения и плановая госпитализация по поводу коррекции получаемой терапии по поводу ишемической болезни сердца (ИБС) (для пациенток групп 1 и 2). При включении в исследование всеми его участниками была подписана письменная форма информированного согласия.

Показания к назначению статинов в группах 1 и 2, как и их дозы, определялись кардиологами, курирующими этих пациентов. Изучая место компенсированного гипотиреоза как фактора повышающего вероятность развития поражения мышечной ткани на фоне приема статинов, хотелось исключить влияние такого фактора СПМ-СПС как высокие дозы статинов. Тем более прием некоторых из препаратов статинового ряда в высоких дозировках противопоказан при гипотиреозе.

Таким образом, критериями включения явились:

- первичный медикаментозно-компенсированный гипотиреоз,

- длительность компенсации более 6 месяцев,
- прием статинов (аторвастатин, симвастатин и розувастатин, и их дженерики) в малых и средних дозах, аторвастатин и симвастатин в дозе не выше 40 мг, розувастатин – не выше 20 мг;
- длительность приема статинов - от 6 месяцев до 2 лет.

Критериями исключения были:

- впервые выявленный гипотиреоз,
- гипотиреоз в исходе леченного диффузного токсического зоба,
- миопатии иной этиологии,
- травматизация скелетной мускулатуры ранее, чем за 6 месяцев до исследования,
- оперативные вмешательства (ранее 6 месяцев до обследования),
- сахарный диабет,
- другая эндокринная патология (акромегалия, гипо- и гиперкортицизм, гиперпаратиреоз),
- злокачественные новообразования в анамнезе,
- дозы статинов более 40 мг для аторвастатина и симвастатина и более 20 мг для розувастатина,
- прием глюкокортикостероидов, гидроксихлорохина, колхицина, D-пенициллина, фибратов,
- беременность, период лактации,
- психическое заболевание или нетрудоспособность.

У всех женщин первоначально был оценен гормональный статус (ТТГ, св.Т4), что помогло в группе 2 исключить наличие тиреоидной патологии, а в группах 1 и 3 определить уровень компенсации тиреоидного статуса. Гипотиреоз считали компенсированным при уровне ТТГ в диапазоне 0,5 - 5,0 мЕд/л.

2.2. Методы обследования пациентов

Всем пациенткам было выполнено обследование, включающее изучение ряда показателей.

1. Данные анамнеза.

Пациенты предоставляли медицинскую документацию (амбулаторную карту/выписку с данными предыдущих обследований), подтверждающую назначение статинов, а также называли торговое/международное непатентованное название статина. При сборе анамнеза уточнялась доза и длительность непрерывного приема препарата. Особое внимание уделялось сбору жалоб на мышечную боль. Уточнялась локализация, интенсивность, характер и частота возникновения.

2. Общий терапевтический осмотр.

Всем пациентам был проведен общий терапевтический осмотр, включающий непосредственно исследование щитовидной железы методом пальпации, измерение ЧСС и АД, измерение роста и веса пациента для определения индекса массы тела (ИМТ). Размер зоба оценивался пальпаторно, используя рекомендации ВОЗ, принятые в 2001 году (степень 0 – 2). Проводилась пальпация мышц верхних и нижних конечностей на наличие их гипертрофии и болезненности.

3. Оценка предъявляемых жалоб согласно данным общепринятых валидизированных опросников.

Характеристики болевого синдрома, в том числе степень тяжести, локализация боли и ее воздействие на некоторые стороны жизни пациентов, оценивались благодаря использованию **Краткому Опроснику Боли (Brief Pain Inventory - BPI)** (приложение 1). Cleeland CS с соавторами (The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center), разработавшие опросник в 1994 году, изначально предложили его для определения характеристик синдрома боли у больных раком [87, 116, 117]. Однако впоследствии BPI стал широко

используемым (более чем в 400 исследованиях) и подтвердил свою эффективность для оценки болевого синдрома (в том числе и мышечного генеза), сопровождающего широкий спектр не раковых клинических состояний [110, 109, 165, 236]. Опросник начинается с вопроса: за всю жизнь большинство из нас время от времени испытывают болезненность (такую как небольшая головная боль, растяжение связок и зубная боль). Имели Вы за прошедшие сутки боль другую, отличную от выше изложенных? Затем, если пациент положительно отвечает на первый вопрос, следовало перейти к заполнению остальных данных. Заполняя опросник, пациенту необходимо было отметить на соответствующей диаграмме локализацию болевых ощущений. Затем больной отвечал на вопросы, оценивающие силу болевого синдрома, а именно определял самую интенсивную боль, наименьшую, промежуточную и боль, присутствующую в данный момент времени. Последующие семь вопросов отражали влияние боли на базовые стороны каждодневной деятельности больного, а именно на общую активность, настроение, способность ходить, работоспособность, сон и способность радоваться жизни. Все пункты ВРІ были представлены рейтинговыми шкалами и характеризовали интенсивность боли и/или воздействия боли, используя баллы от 0 (отсутствие боли/воздействия боли) до 10 (максимально возможная сила боли/воздействие боли). Оценка всех шкал складывается в определение двух величин: 1) индекс тяжести боли (pain severity index - PSI), представленный средним арифметическим суммы баллов четырех шкал, характеризующих болевой синдром, 2) индекс интерференции (воздействия) (pain interference index - PI), представленный средним арифметическим семи шкал, описывающих уровень воздействия боли на каждодневную активность пациента [116]. Так же опросник содержит пункт относительно применения препаратов, облегчающих болевой синдром, и степени его помощи, выражаемой в процентах.

Качественные характеристики болевого синдрома и его интенсивность оценивались с помощью **болевого опросника Мак-Гилла (McGill Pain Questionnaire - MPQ)** (приложение 2), созданного R. Melzack в 1975 году и переведенного на разные языки мира. Опросник заявил о своей высокой

эффективности в разносторонней оценке боли [87, 89, 184, 185]. В нашем исследовании пользовались русской версией опросника [87]. Опросник представлен 78 словами (дескрипторами), представляющими качественные характеристики боли. Слова составили 3 шкалы: сенсорную, аффективную и эвалюативную. В свою очередь шкалы разделены на подклассы, где несколько дескрипторов со схожей интерпретацией, располагаются в порядке увеличения интенсивности болевого ощущения, которое они характеризуют. При этом каждый дескриптор имеет свое ранговое значение (число, совпадающее с порядковым номером определения в подклассе). Сенсорную шкалу представляют 12 подклассов, описывающих боль в терминах механического (пример: колющая - 1, впивающаяся - 2, буравящая - 3, сверлящая - 4, пробивающая - 5) или температурного воздействия (пример: горячая - 1, жгучая - 2, ошпаривающая - 3, палящая - 4). Аффективная шкала, представленная 6 подклассами, включающими описания эмоционального воздействия болевого синдрома на больного (пример: боль Вас утомляет - 1, изматывает - 2). Эвалюативная шкала содержит один последний подкласс, состоящий из 5 описаний интенсивности боли от слабой (1 балл) до невыносимой (5 баллов). Заполняя опросник пациентам необходимо было выбрать описания, наиболее подходящие к их болевым ощущениям в любых подклассах, но исключительно одно определение в подклассе. Итоговый подсчет сводился к следующим показателям: 1) индекс числа выбранных дескрипторов (ИЧВД) характеризовался количеством всех выбранных слов, 2) ранговый индекс боли (РИБ) представлял сумму порядковых номеров дескрипторов, выбранных во всех подклассах, 3) ранговые индексы каждой шкалы (сенсорный РИБ - СРИБ, аффективный РИБ - АРИБ и эвалюативный РИБ - ЭРИБ) – сумма порядковых номеров в каждом подклассе, подсчитанных отдельно [87]. Совокупность индексов отражала интегральную интенсивность болевого синдрома.

Интенсивность слабости и воздействия ее на различные стороны каждодневной жизни оценивались, используя **Краткий Опросник Слабости (Brief Fatigue Inventory - BFI)** (приложение 3). Опросник был предложен в 1999 году Cleeland CS, Mendoza TR и коллегами (M.D. Anderson Cancer Center, Houston

Texas) [47, 238, 261]. Опросник состоит из 9 позиций, первые 3 из которых описывают интенсивность слабости, а 6 последующих – степень воздействия слабости на физическое и эмоциональное состояние пациента. Все пункты опросника соответствуют характеристикам слабости, которую пациент испытывал в течение последних суток. Первые три вопроса описывают слабость (усталость, утомление) в момент заполнения опросника, обычную и самую выраженную слабость. С 4 по 9 вопросы определяют воздействие слабости на каждодневную деятельность, в том числе на настроение, ходьбу, выполнение каждодневных домашних и рабочих обязанностей, на взаимоотношение с людьми и способность радоваться жизнью. Оценка граф проводилась по 11 бальной шкале, где 0 – отсутствие слабости или ее воздействия на определенный спектр жизни, 10 – максимально выраженная (невыносимая) слабость или мера ее воздействия на вышеперечисленные стороны жизни. Целью являлось определение 3ех суммарных значений: 1) индекс интенсивности слабости (FSI – fatigue severity index), представляющий среднее арифметическое из суммы баллов первых трех вопросов, 2) индекс интерференции (воздействия) (FII - fatigue interference index), представленный средним арифметическим последующих шести вопросов, 3) суммарный индекс слабости (FTI - fatigue total index), характеризующийся средним арифметическим всех 9ти вопросов. Для анализа интенсивность слабости авторами предложены 3 градации: незначительно выраженная слабость - от 1 до 3 баллов; умеренно выраженная слабость - от 4 до 6 баллов; значительно выраженная слабость – от 7 до 10 баллов.

Для оценки качества жизни обследуемых пациентов использовался опросник **MOS SF-36** (Ware JE et al, 1993), характеризующий психическое и физическое составляющие здоровья пациентов. Анализируя качество жизни, оценивались основные показатели опросника, такие как физическое функционирование (PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP), интенсивность боли (BP), общее состояние здоровья (GH), жизненная активность (VT), социальное функционирование (SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE),

психическое здоровье (МН), и суммарные показатели шкал физического (PHs) и психического (MHs) компонентов здоровья. Значения шкал подсчитывались с использованием нормативов, полученных для общей популяции США.

4. Общеклиническое исследование.

Общий анализ крови осуществлялся на базе клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ НО «Клинический диагностический центр», используя стандартизованные лабораторные методики на автоматическом анализаторе «Beckman Coulter Ac-T 5diff», производства США с набором реагентов Horiba ABX SAS (Франция) и на автоматическом анализаторе Excell 2280 Drew (Франция) с набором реагентов Drew Hematology Sheath (Франция). Для определения СОЭ использовался автоматический анализатор Roller 20 PN (Италия)– с использованием смарт-карты (ALI FAX Universal Card of 4000 ESR tests) на 4000 определений (Италия).

Общий анализ мочи проводился с применением стандартных лабораторных методик на базе клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ НО «Клинический диагностический центр».

Оценка функционального состояния печени проведена путем подсчета в плазме крови содержания трансаминаз в клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ НО «Клинический диагностический центр».

Активность АлАТ и АсАТ определялась кинетическим способом на автоматическом анализаторе Furuno-CA-180 (Япония) и диагностическими наборами реагентов «АЛАНИНАМИНОТРАНСФЕРАЗА ДиаС» и «АСПАРТАТАМИНОТРАНСФЕРАЗА ДиаС» фирмы DiaSys (Германия).

Нормальными считали значения: АлАТ 0 – 31 Ед/л; АсАТ 0 – 31 Ед/л.

Исследование липидного спектра сыворотки крови было проведено в отделении клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ НО «Клинический диагностический центр». Все исследования проведены на автоматическом анализаторе Furuno-CA-180 (Япония) с помощью набора реагентов фирмы DiaSys (Германия).

Значения общего холестерина определялся в сыворотке крови ферментным фотометрическим методом «CHOD-PAP», используя реагенты «ХОЛЕСТЕРИН ДиаС».

Уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови определялся гомогенным способом HDL-C Immuno FS без центрифугирования, используя набор реагентов «Холестерин ЛПВП (прямой иммуно)». В основе способа лежат реакции, когда антитела (АТ) против человеческих липопротеинов (ЛП) связывают липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и хиломикроны (ХМ), в это время ЛПВП-холестерин селективно измеряется ферментным методом.

Содержание холестерина ЛПНП определялось гомогенным методом прямого измерения ЛПНП холестерина без осаждения LDL-C Select FS реагентами «Холестерин ЛПНП (прямой селективный)». Метод состоит из двух шагов. Первый шаг заключается в ферментном воздействии на ЛП за исключением ЛПНП, селективно защищенных от данного воздействия. Второй – освобождение ЛПНП и селективное определение их, используя цветную ферментную реакцию.

Содержание триглицеридов определялось ферментным фотометрическим методом с глицерол-3-фосфатоксидазой и набором реагентов «ТРИГЛИЦЕРИДЫ ДиаС».

У всех пациентов определялся уровень **маркеров мышечного поражения**.

В клиничко-диагностической лаборатории ГБУЗ НО «Клинический диагностический центр» было проведено исследование уровня **лактатдегидрогеназы (ЛДГ)** кинетическим методом на основе оптимизированного ультрафиолетового теста согласно рекомендациям DGKS (Германского Общества клинической Химии) на автоматическом анализаторе Fujiuno-SA-180 (Япония) с использованием набора реагентов «ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗА ДиаС» фирмы DiaSys (Германия).

Нормальными значениями ЛДГ считались - меньше 480 Ед/л.

На базе клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ НО «ГКБ №5» проводился анализ **креатинфосфокиназы (КФК)** общей ферментативным способом на автоматическом анализаторе ВА 400 (Испания) с использованием реагентов фирмы BioSystems (Испания).

Нормальным диапазоном КФК считался – 26-140 Ед/л.

Титр миоглобина сыворотки крови определялся на той же базе ручным способом в плашке, используя реагенты «ДС-ЭРИТРО-МИОГЛОБИН» (Россия). Суть метода заключалась в том, что в 12 лунок планшета вносится по 50 мкл 0,9% раствора натрия хлорида. Затем в первую лунку добавляется 50 мкл исследуемого образца и проводится титрование (последовательное перенесение 50 мкл образца из лунки в лунку), в результате чего получают разведения 1:2, 1:4, 1:8 и т.д. В последнюю лунку, являющуюся контрольной, образец не добавлялся. Затем в каждую лунку добавляется по 25 мл ресуспензированных сенсibilизированных эритроцитов (реагент). После перемешивания содержимое выдерживается 20-30 минут при температуре от 18 до 24 °С. Затем проводился полуколичественный учет результатов на основании визуальной оценки наличия гемагглютинации в зависимости от степени разведения исследуемого образца (титра).

Содержание миоглобина следует определить по формуле:

$$T=C/A \quad (1)$$

где С – концентрация миоглобина в первой лунке (10000 нг/мл);

А – чувствительность определения миоглобина, последнее разведение, где выявлена полная или частичная агглютинация.

Нормальные значения титра миоглобина не превышают 1:64.

Определение концентрации креатинина крови проводилось кинетическим методом Яффе без депротеинизации на автоматическом анализаторе Stat Fax (США, Россия) с использованием набора реагентов «Креатинин ДДС» (Россия) на базе клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ НО «Клинический диагностический центр».

Расчет клиренса креатинина (КК) проводился на основании полученных результатов по формуле Cockcroft - Gault:

$$\text{КК (мл/мин)} = 1,228 \times (140 - \text{возраст (годы)}) \times \text{масса тела (кг)} \times 0,85 \text{ (для женщин)} / \text{креатинин сыворотки (мкмоль/л)} \quad (2)$$

Референсными значениями КК для женщин считали 90 – 130 мл/мин.

Определение концентрации мочевой кислоты проводилось на базе клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ НО «Клинический диагностический центр» ферментным фотометрическим способом с N-этил-N-(гидрокси-3-сульфоприл)-m-толуидином (TOOS) на автоматическом анализаторе Furuno-CA-180 (Япония) с использованием набора реагентов «Мочевая кислота АО ДиаС» фирмы DiaSys (Германия). Нормальными значениями считались показатели в диапазоне 140-360 мкмоль/л.

Всем пациентам на базе клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ НО «Клинический диагностический центр» проводилось **определение уровня следующих электролитов крови: калия, натрия, кальция, магния, фосфора.**

Концентрация ионов калия и натрия изучалась с помощью ионоселективного анализатора EasyLyte (США) и набора реагентов фирмы Medica (США). Нормальными считали значения: калий – 3,5-5,3 ммоль/л, натрия – 135-148 ммоль/л.

Определение содержания кальция в сыворотке осуществлялось на фотоэлектроколориметре КФК-3 (Россия), используя набор реагентов «КАЛЬЦИЙ-ВИТАЛ» фирмы Vital (Россия). Нормальным диапазоном уровня кальция считали: 2,15-2,55 ммоль/л.

Содержание магния в сыворотке крови определялось фотометрическим методом с ксилиловым синим на автоматическом анализаторе Furuno-CA-180 (Япония) с помощью диагностического набора реагентов «МАГНИЙ» фирмы DiaSys (Германия). Нормальными значениями магния считали: 0,66-1,07 ммоль/л.

Концентрацию магния в сыворотке крови определяли ультрафиолетовым методом с молибдатом аммония в кислой среде. Уровень фосфора прямо пропорционален интенсивности свечения образовавшегося фосфоромолибдатного комплекса. Определение проводилось с помощью автоматического анализатора Furuno-CA-180 (Япония) и набора реагентов «ФОСФОР НЕОРГАНИЧЕСКИЙ» фирмы Dialab (Австрия). Нормальными значениями фосфора считали: 0,83-1,45 ммоль/л.

На базе клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ НО «ГКБ №5» проводился анализ глюкозы крови на автоматическом анализаторе ВА 400 (Испания) с использованием реагентов фирмы BioSystems (Испания). Нормальными значениями глюкозы крови считали: 3,89-5,83 ммоль/л.

5. Исследование тиреоидного статуса

Определение тиреоидного статуса проводилось на базе клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ НО «Клинический диагностический центр». Уровни ТТГ, св.Т4, АТ-ТГ, АТ-ТПО определялись у всех пациентов, имеющих диагноз первичного гипотиреоза. Для подтверждения отсутствия сниженной функции щитовидной железы у пациентов группы 2 проводилось исследование ТТГ. Измерение проводилось иммунохемилюминисцентным иммуноферментным методом с использованием набора реагентов системы SIEMENS: «RTH Rapid TSH», «Free T4», «Anti-Thyroglobulin», «Anti-ТРО» производства Siemens Immulite 2000 Systems (Великобритания) на иммуно-хемилюминисцентном автоматическом анализаторе «Immlite 2000TM» (Великобритания).

Нормальным диапазоном ТТГ считался его уровень от 0,4 до 4,0 мЕд/л, нормальным уровнем свТ4 – от 10,2 до 24,5 пмоль /л; нормальным уровнем АТ-ТГ для пациентов в возрастной категории до 50 лет считался титр 0-40 МЕ/мл, для пациентов старше 50 лет – 0-80 МЕ/мл; АТ-ТПО в возрастной категории до 50 лет – 0-35 МЕ/мл, для пациентов старше 50 лет – 0-100 МЕ/мл.

6. Генетическое обследование.

Определение полиморфных маркеров Val174Ala гена *SLCO1B1* (*SLCO1B1**5; *c.521T>C*)

С целью изучения распределение генотипов полиморфных маркеров гена *SLCO1B1**5 и ассоциации их с клиникой и лабораторными показателями мышечного поражения все 120 пациентов были генотипированы для выявления аллельного варианта (полиморфизма) гена *SLCO1B1**5. Исследование производилось на базе лаборатории медико-генетической консультации ГБУЗ НО «Клинический диагностический центр». Генотипирование осуществлялось стандартным методом полимеразной цепной реакции с флуоресцентной схемой обнаружения продуктов в режиме реального времени (Real Time) «SNP-ЭКСПРЕСС» – РВ. Полиморфизм определялся с использованием диагностического набора «Мутация *SLCO1B1*», производитель: ООО Научно-производственная фирма «Литех» по стандартному протоколу, любезно предложенному нам непосредственно фирмой производителя (г. Москва).

Результаты анализа позволяют дать три типа заключений: гомозигота по аллелю 1 (генотип *c.521 TT*), гетерозигота (генотип *c.521 TC*), гомозигота по аллелю 2 (генотип *c.521 CC*) [76].

Подробное описание проведения данного исследования содержится в работе Смусевой О.Н. (2014) по изучению неблагоприятных побочных реакций лекарственных препаратов [73].

7. Инструментальное обследование.

В том случае, если пациенту с гипотиреозом **ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы** не проводилось более чем 6 месяцев, данное исследование было проведено этим больным либо на базе ГБУЗ НО «Клинический диагностический центр», либо на базе ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №5». УЗИ проводилось на ультразвуковом сканере LOGIQ 9 (США) датчиком M12L с переменной частотой 7,5 МГц.

36 пациентам, имеющим жалобы на мышечные боли, проводилась **электронейромиография** на базе отделения функциональной диагностики ГБУЗ НО НОКБ им. Н. А. Семашко.

Электронейромиографические показатели регистрировались на аппарате «Нейро-МВП-4» фирмы Нейрософт (Россия, г.Иваново) при помощи стандартного набора одноразовых пластинчатых электродов F3001 (Fiab, Италия).

Исследования проводились в стабильных микроклиматических условиях, в экранированном кабинете лежа на кушетке.

План исследования включал 2 этапа.

Первый этап – проведение стимуляционной электронейромиографии, в ходе которой исследовались двигательные волокна подкрыльцового нерва, когда стимуляция регистрировалась с *m. Deltoideus* в точке Боткина-Эрба, срединного нерва - с *m. Abductor pollicis brevis*, бедренного нерва - с *m. Rectus femoralis*, малоберцового нервов - с *m. Extensor digitorum brevis*. В ходе первого этапа оценивался ряд параметров моторного ответа (М-ответ):

- амплитуда М-ответа – суммарный электрический потенциал мышцы в ответ на одиночное электрическое раздражение двигательного или смешанного нерва, отражает количество и синхронность активации двигательных единиц мышцы. Нормальными значениями считали: нижняя граница для подкрыльцового нерва – 4,5 мВ, для срединного нерва – 3,5 мВ, для бедренного нерва – 4,5 мВ, для малоберцового нерва – 3,5 мВ.

- форма М-ответа отражает соотношение высокопроводящих и медленнопроводящих волокон, отвечающих на раздражение,

- длительность М-ответа, обусловленная временным различием активации двигательных единиц, что связано с разной скоростью проведения импульсов по нервным волокнам,

- площадь М-ответа, комбинированный показатель,

- латентность М-ответа – временной интервал между началом стимула и началом М-ответа, характеризующая максимальную проводимость по нервным волокнам. Верхняя граница терминальной латентности была определена: для

подкрыльцового и бедренного нервов - 4,5 мс, для срединного – 4,2 мс, для малоберцового – 5,9 мс.

- скорость проведения импульса (СПИ) – скорость распространения потенциала действия по волокнам нерва; рассчитанная СРВ являлась максимальной, то есть отражала скорость проведения по наиболее высокопроводящим волокнам, минимальная скорость проведения не исследовалась и выражалась в показателях – метры в секунду (м/с). Скорость проведения по двигательным волокнам отражает главным образом состояние миелиновой оболочки двигательных волокон нерва. Нижняя граница СРВ была определена: для срединного нерва – 50 м/с, для малоберцового нерва – 40 м/с.

Второй этап – проведение игольчатой электромиографии концентрическим игольчатым электродом «И50600» (37 мм) (Россия, г. Иваново). Проводилось исследование *m. Deltoideus* и *m. Vastus lateralis quadriceps femoris*. В ходе второго этапа анализировались некоторые показатели спонтанной активности в покое:

- потенциалы фибрилляций (ПФ),
- положительные острые волны (ПОВ) (возникают вследствие изменения возбудимости мышечных волокон при денервационном процессе),
- потенциалы фасцикуляций (обусловлены раздражением периферического нейрона на уровне передних рогов спинного мозга или периферических нервов).

А также параметры потенциала двигательных единиц (ПДЕ):

- амплитуда ПДЕ (отражает плотность, с которой мышечные волокна расположены у кончика электрода). Нормальными референсными значениями для проксимальных мышц (дельтовидной и бедренной) являлись 500-700 мкВ. Верхней границей максимальной амплитуды считалось значение 1700 мкВ.

- длительность ПДЕ (характеризует территорию двигательной единицы, которая обусловлена диаметром прилежащих мышечных волокон и временной дисперсией их активации). Значения средней длительности ПДЕ считались нормальными, если они укладывались в диапазон $\pm 12\%$ от величин: для *m. Vastus lateralis* 12,4 мс, для *m. Deltoideus* 12,1 мс.

- фазность ПДЕ (определяется расстоянием от кончика электрода до двигательных пластинок ближайших групп мышечных волокон, а также синхронностью активации различных групп мышечных волокон). Нормальными значениями считалась доля полифазных ПДЕ не более 5-15%.

При обработке результатов электронейромиографического и электромиографического исследований использовались нормативные показатели амплитуда и длительность М-ответа, скорость проведения импульса исследуемых нервов, разработанные в Отделе нервно-мышечной патологии человека с Российским миастеническим центром НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН [46, 49, 90, 236].

8. Неврологическое обследование.

Пациенты, предъявляющие жалобы на мышечную боль, были консультированы неврологом для исключения неврологического характера возникших симптомов. Исключались такие патологии, как полинейропатия, остеохондроз и др.

Ограничения настоящего исследования

Ограничениями исследования явились его поперечный одномоментный характер и, как следствие, невозможность использования алгоритма Naranjo, разработанного в ходе двойного слепого клинического исследования STOMP и затем рекомендованного ВОЗ и Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения, используемого для оценки достоверности причинно-следственной связи возникновения нежелательной лекарственной реакции на фоне приема статинов [133].

2.3. Статистическая обработка данных

Статистический анализ базы данных, сформированной из полученной информации, осуществлялся с помощью системы статистического анализа данных Statistica 6.0.

Для описания выборок применяли среднее и его стандартное квадратичное отклонение ($M \pm SD$). Анализируя количественные показатели в двух независимых группах, использовался метод U-критерия Манна-Уитни, для анализа количественных показателей трех и более независимых групп применяли метод H-критерия Краскела-Уоллеса. Качественные характеристики описывались с использованием метода Хи-квадрат и двустороннего точного критерия Фишера. Описание качественных характеристик приводилось в %. Корреляционные взаимосвязи оценивались с использованием критерия Спирмена.

Различия рассматривались как статистически значимые при значениях $p \leq 0,05$.

Установление взаимосвязей между описательными характеристиками (переменными) групп и сокращение их числа производилось с помощью факторного анализа, используя метод главных компонент.

Построение ROC-кривых применялось 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 $p < 0,05$.

Для определения риска возникновения СПМ-СПС у пациентов в зависимости наличия или отсутствия медикаментозно-компенсированного гипотиреоза использовались таблицы сопряженности программы MedCalc для определения относительного риска (Relative Risk – RR) и отношения шансов (Odds Ratio) с 95% ДИ. Порог значимости измерений принимался как $p < 0,05$.

Данные изображались графически с помощью программ Statistica 6.0 («StatSoft Inc.», USA) и Microsoft Office Excel, 2010.

2.4. Клиническая характеристика обследуемых пациентов

Всего было включено в исследование 120 женщин. Как представлено в таблице 2.2 пациентки всех трех групп были сопоставимы по возрасту и индексу массы тела (ИМТ) ($p > 0,05$). Пациенты, старше 70 лет, составили 17,5 % (7 человек) 1 группы, 22,5% (9 человек) 2 группы и 10 % (4 пациента) 3 группы ($p = 0,44$).

Таблица 2.2. Клинико-демографическая характеристика сформированных групп исследования

Параметр	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	
САД, мм.рт.ст	127,6±11,4	132,8±12,3	124,3±14,8	0,036	
ДАД, мм.рт.ст	77,9±9,98	81,1±10,59	79,3±8,46	0,402	
СС анамнез, n (%)				(1-2) (1-2-3)	
<i>ИБС</i>	26 (65)	34 (85,0)	12 (30,0)	0,07	0,00
<i>Стенокардия</i>	24 (60,0)	31 (77,5)	10 (25,0)	0,14	0,00
<i>ПИКС</i>	6 (15,0)	4 (10,0)	0 (0,0)	0,73	0,05
<i>Тахикардии</i>	5 (12,5)	11 (27,5)	4 (10,0)	0,16	0,16
<i>Блокады</i>	6 (15,0)	8 (20,0)	3 (7,5)	0,77	0,38
<i>Атеросклероз</i>	27 (67,5)	31 (77,5)	24 (60,0)	0,45	0,30
<i>ГБ</i>	34 (85,0)	38 (95,0)	28 (70,0)	0,26	0,012
<i>ОНМК</i>	1 (2,5)	3 (7,5)	1 (2,5)	0,61	1,0
<i>Вертеброгенные нарушения</i>	14 (35,0)	15 (37,5)	12 (30,0)	1,0	1,0
<i>Варикозная болезнь нижних конечностей</i>	6 (15,0)	2 (5,0)	5 (12,5)	0,26	0,52
<i>Полинейропатия</i>	4 (10,0)	2 (5,0)	3 (7,5)	0,33	0,68

Группы не различались по частоте ОНМК в анамнезе ($p=0,61$). Между группами 1 и 2 не было различий по частоте и структуре сердечно-сосудистых заболеваний ($p>0,05$). В равной мере у пациентов имелась ИБС, ГБ и фибрилляция предсердий ($p>0,05$). 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 получали терапию статинами.

У всех пациентов определялись уровни риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) согласно рекомендациям ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016 [140]. Пациенты, имеющие в анамнезе ИБС и/или атеросклероз периферических артерий, ишемический инсульт, были отнесены в категорию очень высокого кардиоваскулярного риска. Для остальных пациентов риск ССЗ определялся в соответствии со шкалой SCORE. При определении сердечно-сосудистого риска пациенты очень высокого и высокого риска составили 85 и 97,5%, умеренный риск – 15 и 2,5% 1 и 2 групп, соответственно. В группе пациентов, не принимающих статины, степени сердечно-сосудистого риска были представлены следующим образом: очень высокий и высокий риск – 67,5%, умеренный риск – 30%, низкого риска – 2,5%.

Анализ структуры сопутствующей патологии проводился в соответствии с данными амбулаторных карт и выписных эпикризов. Как видно из таблицы 2.1 исследуемые группы были сопоставимы по наличию вертеброгенных нарушений, варикозной болезни, полинейропатии. Диагноз полинейропатии и вертеброгенных нарушений ставился врачом неврологом. В большей степени полинейропатия имела дисметаболический характер.

Как видно из таблицы 2.3 группы не различались по уровню трансаминаз (АлАТ и АсАТ), креатинина, мочевой кислоты и таких электролитов крови, как калий, натрий, кальций, магний и фосфор ($p>0,05$). Не было различий и в уровне глюкозы крови исследуемых групп пациентов ($p = 0,67$). Пациенты с нарушением толерантности к глюкозе и нарушением гликемии натощак составили 2 (5%), 1 (2,5%) и 3 (7,5%) пациента в группах 1, 2 и 3, соответственно, что не имело межгруппового различия ($p=0,61$).

Таблица 2.3. Сравнение лабораторных показателей исследуемых групп

Показатель	1-я группа (N=40)	2-я группа (N=40)	3-я группа (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
Глюкоза, ммоль/л	5,1±0,61	5,1±0,74	5,0±0,70	0,67
Креатинин, ммоль/л	87,6±12,37	83,0±13,3	86,0±10,67	0,13
Мочевая к-та, мкмоль/л	309,5±68,34	306,4±87,51	335,8±75,44	0,29
К, ммоль/л	4,48±0,47	4,43±0,51	4,41±0,39	0,62
Na, ммоль/л	142,3±3,43	143,1±2,44	142,1±1,84	0,22
Ca, ммоль/л	2,17±0,20	2,20±0,20	2,18±0,18	0,75
Mg, ммоль/л	0,86±0,140	0,90±0,159	0,87±0,169	0,72
P, ммоль/л	1,15±0,170	1,17±0,263	1,16±0,195	0,98
СКФ, мл/мин	71,0±14,33	71,2±15,61	79,6±22,93	0,20

Анализ липидного профиля больных представлен в таблице 2.4. Уровни липидов (ХС общего, ЛНВН, ЛПНП и ТГ) групп пациентов на статинотерапии не различались ($p>0,05$). При этом только 55 и 65% пациентов групп 1 и 2, соответственно, достигли целевых уровней ЛПНП-холестерина. Пациентки же групп 3 имели достоверно более высокий атерогенный потенциал по сравнению с группами 2 и 3, что подчеркивается статистически значимыми различиями уровней ХС общего, ЛПНП-холестерина и ТГ крови и является закономерным, в связи с отсутствием приема липидснижающей терапии.

Таблица 2.4. Липидный профиль исследуемых групп

Показатель	1-я группа (N=40)	2-я группа (N=40)	3-я группа (N=40)	p ₍₁₋₂₋₃₎	p ₍₁₋₂₎
ХС общий, ммоль/л	4,66±0,89	4,60±0,88	5,88±1,15	0,000	0,55
ЛПВП, ммоль/л	1,60±0,37	1,62±0,31	1,52±0,36	0,36	0,80
ЛПНП, ммоль/л	2,50±0,65	2,41±0,69	3,31±0,71	0,000	0,31
ТГ, ммоль/л	1,32±0,50	1,20±0,50	1,71±0,99	0,03	0,33

Пациенты, составившие группы 1 и 2, не различались в плане структуры статинотерапии ($p>0,05$), которая представлена в таблице 2.5. Более часто пациентами принимался аторвастатин, что составило 62,5 и 74,4% пациенток 1 и 2

групп. И в меньшей степени пациенты принимали розувастатин и симвастатин. Дозы всех статинов были идентичны в группах 1 и 2 ($p>0,05$). Длительность терапии статинами была идентична в группах 1 и 2 и составила $12,3\pm 6,9$ и $11,1\pm 8,6$ месяцев, соответственно ($p=0,34$).

Таблица 2.5. Структура статинотерапии в 1 и 2 группах

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	$19,6\pm 5,39$	$21,0\pm 7,12$	0,50
Симвастатин: принимают, n (%)	3 (7,5)	2 (5,1)	1,0
дозы, мг	$23,3\pm 5,77$	$25,0\pm 7,07$	0,20
Розувастатин: принимают, n (%)	12 (30,0)	8 (20,5)	0,44
дозы, мг	$12,5\pm 4,52$	$11,3\pm 3,54$	0,50
Длительность приема статинов, месяцев	$12,3\pm 6,9$	$11,1\pm 8,6$	0,34

Все пациенты, имеющие гипотиреоз, были медикаментозно компенсированы (таблица 2.6). Уровни ТТГ ($2,7\pm 1,27$ и $2,5\pm 1,31$ мЕд/л, соответственно, $p=0,47$) и Т4 ($14,5\pm 2,74$ и $14,7\pm 2,75$ пмоль/л, соответственно, $p=0,92$) в группах 1 и 3 были сопоставимы, как и не имели отличий дозы заместительной терапии левотироксином ($64,4\pm 27,23$ и $77,2\pm 33,73$ мкг, соответственно; $p=0,12$). Длительность гипотиреоза не имела межгрупповых различий и составила в среднем 6,8 и 6,4 лет, соответственно ($p=0,75$).

Таблица 2.6. 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	$2,7\pm 1,26$	$2,0\pm 0,95$	$2,5\pm 1,31$	p_{1-2-3} 0,03 p_{1-3} 0,47
Т4, пмоль/л	$14,5\pm 2,74$	-	$14,7\pm 2,75$	0,92
АТ-ТПО, Ед/мл	$613,2\pm 841,58$	-	$521,0\pm 645,39$	0,65
АТ-ТГ, Ед/мл	$304,8\pm 664,56$	-	$396,1\pm 860,43$	1,0
V ЩЖ, мл	$14,9\pm 15,93$	-	$13,5\pm 12,82$	0,73

Продолжение таблицы 2.6

Признак	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=40)	3-я группа (n=40)	p
Доза левотироксина, мкг/р	64,4±27,23	-	77,2±33,73	0,12

Причины нарушения функции щитовидной железы были идентичны в группах сравнения (таблица 2.7). В обеих группах основной преобладающей причиной явился хронический аутоиммунный тиреодит, который составил 92,5% и 87,5% ($p=0,36$). Кроме того, небольшую долю причин составил послеоперационный гипотиреоз, имеющийся у 5,0% и 12,5% пациенток ($p=0,22$) и кордарон-индуцированный гипотиреоз у 2,5% и 0% пациенток, соответственно. Группы не различались по размеру щитовидной железы в соответствии с проведенным УЗ-исследованием ($p=0,73$). Не отмечалось межгрупповых различий и по уровням АТ-ТПО и АТ-ТГ ($p=0,65$ и $p=1,0$, соответственно).

Таблица 2.7. Структура причин гипотиреоза групп 1 и 3

Причина гипотиреоза, n (%)	1-я группа (N=40)	3-я группа (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

Пациентам группы 2 для исключения нарушений со стороны щитовидной железы проводилось исследование ТТГ. Значения ТТГ у пациентов составили $2,0\pm 0,95$ мЕд/л.

Анализ сопутствующей терапии

Анализ структуры сопутствующей терапии представлялся важным, ввиду возможности увеличения концентрации статинов в плазме крови в связи с

общими путями выведения статинов и других лекарственных средств, что ведет к фармакокинетическому взаимодействию препаратов и тем самым увеличивает вероятность возникновения САМП. Список этих препаратов довольно широк, в их числе амиодарон, некоторые антибиотики (макролиды, телитромицин), противогрибковые средства (азолы), некоторые антидепрессанты (нефазодон) и антигипертензивные средства (блокаторы рецепторов ангиотензина II, верапамил) и другие. Структура сопутствующей терапии пациентов, получающих статинотерапию, представлена в таблице 2.8.

Таблица 2.8. Сопутствующая терапия в исследуемых группах

Группа лекарственных препаратов	1-я группа (N=40)	2-я группа (N=40)	p
В-блокаторы, n (%)	25 (62,5)	28 (70)	0,32
Ингибиторы АПФ, n (%)	16 (40)	19 (47,5)	0,33
Диуретики, n (%)	16 (40)	22 (55)	0,13
Сартаны, n (%)	12 (30)	15 (37,5)	0,32
Гипотензивные препараты центрального действия, n (%)	8 (20)	3 (7,5)	0,10
Блокаторы Са-каналов, n (%)	12 (39,0)	8 (20)	0,22
Амиодарон, n (%)	2 (5,0)	2 (5,0)	1,0
Дигоксин, n (%)	0	2 (5,0)	0,25
Антиагреганты, n (%)	18 (45,0)	25 (62,5)	0,10
Антикоагулянты, n (%)	5 (12,5)	10 (25,0)	0,13
Антидепрессанты, n (%)	2 (5,0)	3 (7,5)	0,50

Межгрупповых различий в сопутствующей терапии среди пациентов на статинотерапии выявлено не было. Таким образом, можно сделать вывод, что назначенная сопутствующая терапия не могла послужить причиной межгруппового различия в отношении частоты возникновения мышечных поражений.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ПОРАЖЕНИЯ МЫШЦ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Клиническую оценку мышечных симптомов проводили на основании жалоб пациента, сбора анамнеза, физикального осмотра и результатов анкетирования с использованием общепринятых валидизированных опросников.

3.1. Клиническая оценка жалоб на мышечную боль в исследуемых группах

Жалобы, предъявляемые пациентками на мышечную боль, оценивались в соответствии с опросниками VPI и MPQ. Жалобы на боль беспокоили 67,5% пациенток 1 группы, 27,5% пациенток 2 группы и 32,5% пациенток 3 группы ($p=0,0006$).

Локализация мышечной боли определялась на основании прицельного опроса и диаграммы опросника VPI, которая показала разнообразие локализаций симптомов, что представлено на рисунке 3.1.

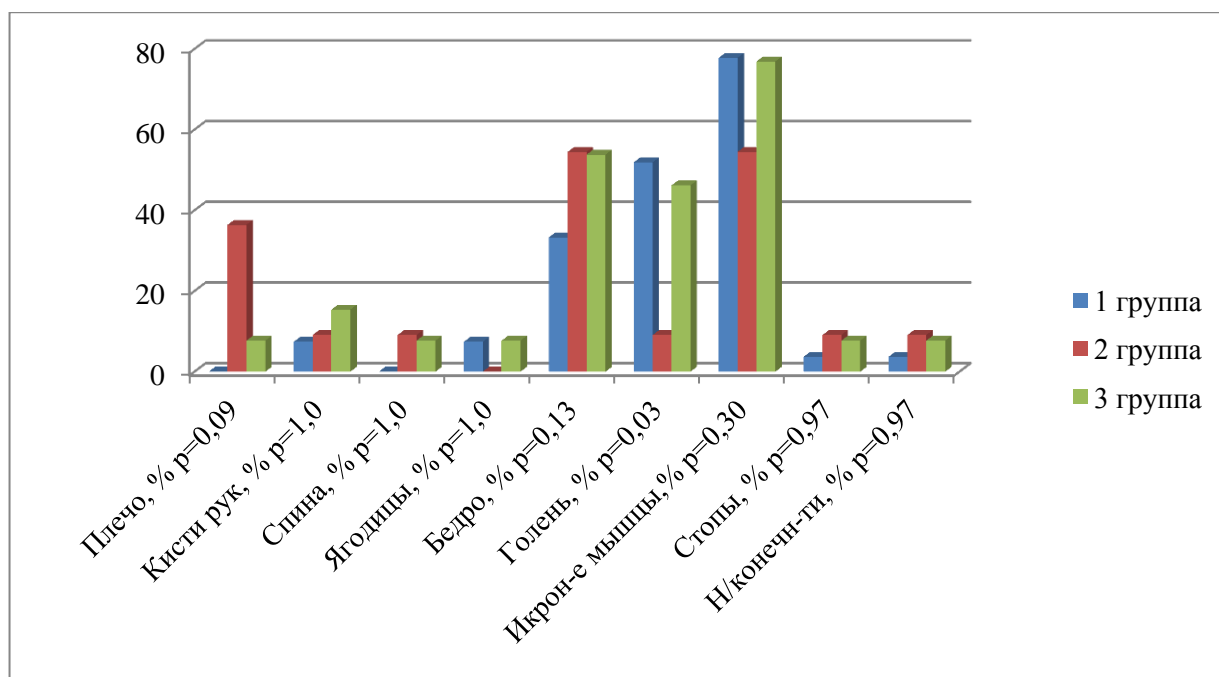


Рисунок 3.1. Локализация мышечной боли в исследуемых группах

Как видно из рисунка 3.1, боль локализовалась в мышцах кистей рук (2 пациента 1 группы, 1 пациент 2 группы и 2 пациента 3 группы, $p=0,64$), дельтовидных мышцах плеча (4 человека 2 группы и 1 человек 3 группы; $p=0,009$), мышцах спины (1 и 1 пациент групп 2 и 3, соответственно; $p=0,58$), ягодиц (2 пациентки 1 группы и 1 пациентка 3 группы; $p=1,0$), бедер (9 пациентов 1 группы, 6 пациентов 2 группы и 7 пациентов 3 группы; $p=0,13$), передней поверхности голени (14, 1 и 6 пациентов групп 1, 2 и 3, соответственно; $p=0,03$), икроножные мышцы (21, 6 и 10 человек, соответственно в группах 1, 2 и 3; $p=0,30$), мышцы стоп (по 1 пациентке в каждой группе; $p=0,97$). Тотальная болезненность нижних конечностей беспокоила 1 пациентку в каждой группе ($p=0,97$).

Среди пациенток всех трех групп боль чаще локализовалась в ногах, а именно по передней поверхности бедра и в икроножных мышцах. Необходимо отметить, что у пациентов, имеющих гипотиреоз (группы 1 и 3), боль статистически значимо чаще локализовалась по передней поверхности голени, в отличие от группы 2. Тогда как в группе 2 боль чаще, чем в остальных группах, локализовалась в плечах. По характеру боли имели разносторонний характер.

Чаще всего пациенты жаловались на сводящие боли, однако имело место и наличие болей «ноющего», «сжимающего», «схватывающего», «выкручивающего» характера и т.д. Также необходимо отметить наличие близкой к статистически значимой тенденции более частого выявления судорог в мышцах у пациентов группы 1, чем в группах сравнения (66,7%, 45,5% и 38,5%, соответственно; $p=0,07$). Не было межгрупповых различий в следующих характеристиках мышечной боли: скованность в мышцах (14,8%, 27,3% и 23,1%; $p=0,63$), усиление болей при физической нагрузке (59,3%, 36,4% и 53,8%; $p=0,35$), возникновения болей в ночное время (40,7%, 36,4% и 46,2%; $p=0,94$). При пальпации гипертрофия мышц было выявлена у 3 (11,1%) пациентов 1 группы и не определялась в группах 2 и 3 ($p=0,60$). Частота определения болезненности при пальпации не различалась между группами и была отмечена у 5 (18,5%), 2 (18,2%) и 1 (7,7%) пациентов, соответственно ($p=0,86$).

Согласно VPI (таблица 3.1) интенсивность боли, отражаемая параметром PSI, не имела межгрупповых различий. Хотя при сравнении средних величин интенсивности боли в группе 1 прослеживается наименьшая интенсивность, что совпадало с результатами работы Смусевой О.Н. [73], где мышечный болевой синдром, достоверно связанный со статинотерапией, характеризовался меньшей выраженностью, в отличие от остальных групп. Кроме того в нашем исследовании межгрупповых различий интенсивности боли не наблюдалось и согласно всем параметрам MPQ (таблица 3.2). Однако, изучая степень влияния боли на разные стороны жизнедеятельности, что выражается в параметре PI опросника VPI (таблица 3.1), было выявлено достоверно более выраженное отрицательное воздействие боли на способность ходить, именно у пациенток группы 1, имеющих гипотиреоз и принимающих статины ($p=0,003$).

Таблица 3.1. Оценка мышечных болей по опроснику VPI

Параметр	1-я группа (N=40)	2-я группа (N=40)	3-я группа (N=40)	P
Боль*, n (%)	27 (67,5)	11 (27,5)	13 (32,5)	0.0006
Самая сильная боль, баллы	5.4±2.17	4.5±2.46	5.2±1.79	0.31

Продолжение таблицы 3.1

Параметр	1-я группа (N=40)	2-я группа (N=40)	3-я группа (N=40)	P
Наименьшая боль, баллы	1.0±1.36	1.3±1.49	1.5±1.51	0.42
Боль на момент осмотра, баллы	1.7±2.26	0.9±1.30	1.8±2.23	0.48
Лечение, принимаемое для облегчения боли:				
НПВС, n (%)	5 (12.5%)	1 (2.5%)	3 (7,5%)	0.20
Другое, n (%)	3 (7.5%)	2 (5.0%)	2 (5,0%)	1.0
Не требуется, n (%)	32 (80.0%)	37 (92.5%)	35 (87.5%)	0.18
Уменьшение боли на фоне лечения, %	45±28.8	40±42.4	54±26.1	0.68
Влияние боли на:				
общую активность, баллы	3.1±2.71	1.6±1.96	2.1±2.33	0.22
настроение, баллы	4.1±3.20	2.3±3.13	2.5±2.60	0.13
способность ходить, баллы	3.4±2.36	1.9±2.81	2.0±2.31	0.003
обычную работу, баллы	3.2±2.97	2.5±3.39	3.0±2.58	0.66
отношение с людьми, баллы	0.9±2.15	1.2±2.44	1.0±1.58	0.98
сон, баллы	4.6±3.48	4.0±3.0	4.5±3.31	0.85
способность радоваться жизни, баллы	3.7±3.34	1.4±3.21	2.4±3.01	0.16
PSI, баллы	2,8±1,27	2,5±1,21	3,1±2,23	0,65
PII, баллы	3,2±2,32	2,2±2,20	2,5±2,00	0,25

Примечание - * - пациенты отвечали на вопрос: за всю жизнь большинство из нас время от времени испытывают болезненность (такую как небольшая головная боль, растяжение связок и зубная боль). Имели Вы за прошедшие сутки боль другую, отличную от выше изложенных?

Таблица 3.2. Оценка мышечных болей по опроснику MPQ

Показатель	1-я группа (N=40, n=27)	2-я группа (N=40, n=11)	3-я группа (N=40, n=13)	P
ИЧВД, баллы	7.6±3.18	7.5±3.11	8.6±2.99	0.31
РИБ, баллы	16.0±7.76	15.0±10.07	17.2±8.16	0.66
СРИБ, баллы	10.8±6.49	10.0±6.96	12.4±6.86	0.49
АРИБ, баллы	5.2±3.10	5.0±3.63	4.8±2.58	0.85
ЭРИБ, баллы	2.6±1.15	2.0±0.77	2.3±0.75	0.31

При определении соответствия полученных данных при анализе опросников ВРІ и МРQ был проведен анализ корреляционных связей данных опросников, представленный в таблице 3.3 (в таблице в расчет принимались данные только тех пациентов, которые предъявляли жалобы на боль).

Таблица 3.3. Корреляционные связи показателей МРQ с ВРІ

Показатель ВРІ, баллы	Показатель МРQ, баллы				
	ИЧВД	РИБ	СРИБ	АРИБ	ЭРИБ
1 группа (n=27)					
PSI	R=0,61 p=0,001	R=0,58 p=0,002	R=0,37 p=0,055	R=0,56 p=0,002	R=0,53 p=0,004
PII	R=0,50 p=0,007	нд*	нд	R=0,67 p=0,000	R=0,64 p=0,000
2 группа (n=11)					
PSI	R=0,54 p=0,087	R=0,54 p=0,083	R=0,64 p=0,035	R=0,33 p=0,32	R=0,51 p=0,11
PII	R=0,20 p=0,56	нд	нд	R=0,13 p=0,71	R=0,14 p=0,69
3 группа (n=13)					
PSI	R= -0,03 p=0,91	R= -0,09 p=0,78	R= -0,20 p=0,50	R= -0,04 p=0,91	R=0,37 p=0,21
PII	R=-0,10 p=0,77	нд	нд	R=-0,17 p=0,59	R=0,20 p=0,52

Примечание - *нд – не достоверно

Из проведенного анализа следует, только в группе 1 прослеживается прямая корреляционная связь средней силы степени интенсивности боли (PSI), определенной согласно данным ВРІ, со всеми индексами, интегрально характеризующими силу боли, согласно опроснику МРQ, в наибольшей степени с ИЧВД (R=0,61 p=0,001). Также степень влияния боли (PII) на разные стороны жизни имела прямую связь средней силы с ИЧВД и ЭРИБ (R=0,50 p=0,007 и R=0,64 p<0,0001, соответственно), а также сильную связь с АРИБ, характеризующий эмоциональный окрас боли (R=0,67 p<0,0001). Данный факт подчеркивает отрицательное влияние болевого синдрома на эмоциональное функционирование пациентов, имеющих оба фактора, способствующих

возникновению мышечного поражения. В то время как в группе 2 лишь показатель СРИБ имеет прямую связь с PSI ($R=0,64$, $p=0,035$), а также прослеживается тенденция к наличию прямой связи с ИЧВД и РИБ. В группе же 3 не только не было найдено достоверно значимых связей опросников ВРІ и МРQ, но и имеется некий потенциал к наличию обратной связи данных опросников. Полученный результат дополнительно объективизирует данные в отношении факта наличия боли именно у пациенток группы 1, что подчеркивается однонаправленными взаимосвязанными изменениями интегральных характеристик боли различных опросников, наблюдаемыми лишь в этой группе.

Таким образом, именно пациентки группы «гипотиреоз+статины» предъявляли чаще жалобы на боль. Кроме того боль являлась наиболее социально значимой, что характеризовалось отрицательным воздействием болевых ощущений на способность ходить именно в этой категории пациентов. Исходя из результатов корреляционного анализа, прямая связь краткого опросника боли и опросника боли Мак-Гилла в первой группе указывает на особую значимость этого симптома для обследованных пациентов.

3.2. Клиническая оценка жалоб на генерализованную/локальную слабость в исследуемых группах

Результаты интерпретации краткого опросника слабости (таблица 3.4) указывают на близкую к статистически значимой тенденцию большей частоты выявления генерализованной/локальной слабости у пациентов 1 группы, т.е. среди пациенток, принимающих статины на фоне гипотиреоза, по сравнению с группами 2 и 3 ($p=0,056$). Тогда как показатели интенсивности (FSI) и влияние слабости на разные стороны жизнедеятельности (FII) были идентичными в сформированных группах ($p>0,05$).

Таблица 3.4. Оценка слабости по опроснику VFI

Параметр	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=40)	3-я группа (n=40)	p
Наличие слабости, n (%)	31 (77,5)	22 (55)	22 (55)	0.056
Слабость на данный момент, баллы	3.6±2.74	4.2±2.50	2.8±1.92	0.25
Обычная слабость, баллы	4.3±2.32	4.0±2.77	4.6±1.62	0.38
Самая сильная слабость, баллы	5.1±2.74	4.95±2.52	5.3±2.21	0.83
Влияние боли на: общую активность, баллы	4.0±2.79	4.2±3.06	4.3±2.03	0.60
настроение, баллы	3.1±3.08	3.7±3.33	3.5±2.13	0.55
способность ходить, баллы	3.1±2.92	3.3±3.25	4.0±1.90	0.16
обычную работу, баллы	3.5±3.24	4.6±4.05	4.5±1.65	0.12
отношение с людьми, баллы	1.6±2.61	2.9±3.61	1.95±1.80	0.31
способность радоваться жизни, баллы	3.2±3.26	3.6±3.58	2.9±2.45	0.92
FSI, баллы	4.3±2.28	4.3±2.27	4.4±1.59	0,95
FII, баллы	3.1±2.62	3.7±3.00	3.5±1.31	0,21
FTI, баллы	3.5±2.34	3.9±2.70	3.8±1.12	0,48

Таким образом, именно пациенты группы 1, имеющие в качестве факторов, повышающих вероятность возникновения мышечной боли и гипотиреоз, и терапию статинами, статистически значимо чаще жаловались на мышечную боль и имели тенденцию к более частому предъявлению жалоб на генерализованную/локальную слабость, чем пациенты групп 2 и 3. Данная зависимость наглядно представлена на рисунке 3.2.

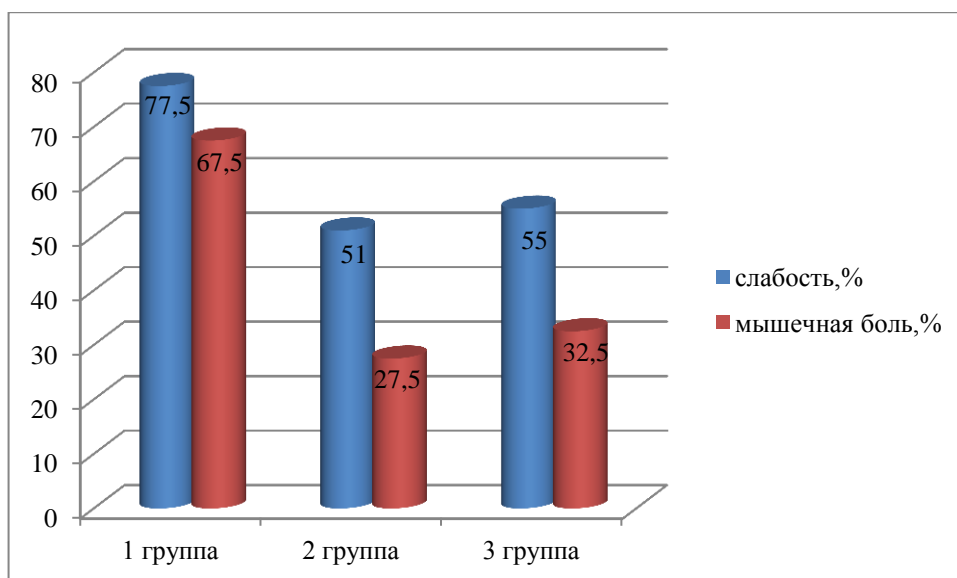


Рисунок 3.2. Частота выявления жалоб на мышечную боль и слабость в исследуемых группах

3.3. Анализ качества жизни, в соответствии с опросником SF-36

Для оценки качества жизни и его зависимости от изучаемых факторов (жалобы мышечного генеза, гипотиреоз, статинотерапия) было проведено сравнение результатов опросника SF-36 исследуемых групп (таблица 3.5).

Таблица 3.5. Параметры оценки качества жизни по опроснику SF-36

Показатель, баллы	1-я группа (N=40)	2-я группа (N=40)	3-я группа (N=40)	p
PF	57,5±26,2	60,1±24,2	63,9±24,5	p ₁₋₂₋₃ =0,55 p ₁₋₂ =0,60 p ₁₋₃ =0,60 p ₂₋₃ =0,49
RP	40,9±43,2	46,9±43,2	50,6±40,6	p ₁₋₂₋₃ =0,50 p ₁₋₂ =0,54 p ₁₋₃ =0,25 p ₂₋₃ =0,62

Продолжение таблицы 3.5

Показатель, баллы	1-я группа (N=40)	2-я группа (N=40)	3-я группа (N=40)	p
BP	68,8±27,0	84,1±27,7	80,9±28,7	p ₁₋₂₋₃ = 0.01 p ₁₋₂ = 0,008 p ₁₋₃ = 0,04 p ₂₋₃ =0,63
GH	53,2±18,7	60,2±15,5	55,3±17,3	p ₁₋₂₋₃ =0.17 p ₁₋₂ =0,058 p ₁₋₃ =0,49 p ₂₋₃ =0,27
VT	46,1±19,5	52,5±19,4	52,1±18,7	p ₁₋₂₋₃ =0.39 p ₁₋₂ =0,20 p ₁₋₃ =0,27 p ₂₋₃ =0,95
SF	72,2±19,2	74,5±28,2	77,4±17,4	p ₁₋₂₋₃ =0.90 p ₁₋₂ =0,77 p ₁₋₃ =0,66 p ₂₋₃ =0,90
RE	41,0±42,3	50,1±46,5	53,6±41,8	p ₁₋₂₋₃ =0.35 p ₁₋₂ =0,48 p ₁₋₃ =0,15 p ₂₋₃ =0,69
MH	58,5±19,7	62,7±19,4	61,7±16,4	p ₁₋₂₋₃ =0.59 p ₁₋₂ =0,34 p ₁₋₃ =0,46 p ₂₋₃ =0,74
PHs	43,1±10,4	47,3±8,1	45,6±8,8	p ₁₋₂₋₃ =0.15 p ₁₋₂ =0,053 p ₁₋₃ =0,22 p ₂₋₃ =0,49
MHs	43,2±9,3	44,1±10,4	45,7±8,3	p ₁₋₂₋₃ =0.40 p ₁₋₂ =0,60 p ₁₋₃ =0,15 p ₂₋₃ =0,50

Из таблицы видно, что при сравнении трех исследуемых групп только показатель интенсивности боли оказался достоверно более низким в 1 группе обследуемых, и его среднее значение составило 68,8 баллов, в сравнении пациентами, имеющими гипотиреоз, не принимающими статины, (84,1 баллов) и с пациентами на статинотерапии без сопутствующего гипотиреоза (80,9 баллов)

($p=0,01$). Кроме того, отмечается статистически значимая тенденция более низких показателей общего здоровья (GH) и общего физического компонента здоровья (PHs) в группе пациентов «статины+гипотиреоз», в отличие от пациентов, не имеющих гипотиреоз, но принимающих статины. Остальные показатели не имели отличий между группами ($p>0,05$), необходимо отметить, что пациенты 1 группы имеют более низкие средние показатели, чем пациенты групп сравнения.

Для изучения влияния мышечных симптомов на показатели качества жизни в исследуемых группах был проведен анализ вышеизложенных показателей в подгруппах пациентов, имеющих мышечную болезненность и не имеющих таковую (таблица 3.6).

Таблица 3.6. Сравнительная характеристика показателей качества жизни исследуемых групп в зависимости от наличия мышечных болей

Параметр, баллы	1-я группа (N=40)	2-я группа (N=40)	3-я группа (N=40)	p_{1-2-3}
PF				
боль «-»	63,8±24,8	59,0±26,1	64,1±24,5	0,70
боль «+»	54,5±26,8	63,2±19,0	63,5±25,5	0,43
$p_{(+)}$	0,29	0,62	0,89	
RP				
боль «-»	57,7±46,1	48,3±45,8	54,6±41,6	0,69
боль «+»	32,4±39,7	43,3±37,2	42,3±38,7	0,52
$p_{(+)}$	0,12	0,83	0,34	
GH				
боль «-»	57,8±18,8	61,9±16,6	57,6±16,9	0,71
боль «+»	51,0±18,6	58,2±12,3	50,5±17,8	0,44
$p_{(+)}$	0,30	0,65	0,21	
VT				
боль «-»	50,8±19,7	54,8±20,7	52,6±20,2	0,84
боль «+»	43,9±19,4	46,4±14,8	51,2±15,8	0,61
$p_{(+)}$	0,27	0,22	0,76	
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	

Продолжение таблицы 3.6

Параметр, баллы	1-я группа (N=40)	2-я группа (N=40)	3-я группа (N=40)	p ₁₋₂₋₃
RE				
боль «-»	43,8±41,6	49,5±47,6	55,7±43,3	0,68
боль «+»	39,6±43,4	51,6±45,6	49,0±39,8	0,61
p ₍₊₋₎	0,67	0,98	0,69	
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	
RHs				
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	
MHs				
боль «-»	44,2±7,7	42,4±11,1	44,9±9,6	0,12
боль «+»	42,7±10,2	48,6±6,8	47,4±4,9	0,85
p ₍₊₋₎	0,62	0,069	0,73	

Из таблицы видно, что наличие мышечной боли оказывало статистически значимо большее негативное влияние на параметр физического компонента (RHs) 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 воздействия мышечной боли на социальную функцию (SF) в 1 группе ($p = 0,058$). В свою очередь отличий 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 с мышечными симптомами, имеются статистически значимо более низкие показатели данного параметра в группах 1 и 3, в отличие от группы 2. Средние значения SF 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.

Пациенты 1 группы имели более низкие параметры качества жизни, что было связано с более высокой интенсивностью болевого синдрома в этой группе, в отличие от групп 2 и 3. Наличие боли приводило к снижению физического компонента здоровья во всех группах пациентов. Кроме того пациенты основной группы имели тенденцию к более низким показателям общего здоровья и его физического компонента, в отличие от группы 2, что, возможно, связано с наличием гипотиреоза у пациентов 1 группы. Во всех исследуемых группах боль оказывала негативное влияние на физическую составляющую здоровья. Тогда как тенденция негативного воздействия болевого синдрома на социальное функционирование и психическое здоровье пациентов прослеживается только в группе пациентов «гипотиреоз+статины». Итак, у пациентов, имеющих гипотиреоз и принимающих статины, боль оказывала более негативное влияние на различные аспекты качества жизни пациентов.

3.4. Зависимость качества жизни от некоторых клинических признаков

Для более подробного разбора структуры влияния боли на качество жизни пациентов проводился корреляционный анализ опросника ВРІ с параметрами опросника SF-36. Данные анализа представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7. Корреляционные связи опросников ВРІ и SF-36 (показаны только достоверные и близкие к достоверной взаимосвязи)

Показатель ВРІ	Показатель SF-36			
	PHs, баллы R (p)	BP, баллы R (p)	SF, баллы R (p)	MH, баллы R (p)
1-я группа (N=40)				
Наличие боли, n	-0,34 (0,03)	-0,78 (0,000)	-0,31 (0,049)	-0,29 (0,06)
PSI, баллы	-0,38 (0,053)	-0,39 (0,04)	НД*	НД
PII, баллы	НД	-0,37 (0,06)	НД	0,05 (0,82)
2-я группа (N=40)				
Наличие боли, n	-0,49 (0,001)	-0,83 (0,000)	0,31 (0,052)	0,29 (0,07)
PSI, баллы	-0,56 (0,072)	-0,09 (0,79)	НД	НД
PII, баллы	НД	0,11 (0,75)	НД	0,05 (0,82)
3-я группа (N=40)				
Наличие боли, n	-0,50 (0,001)	-0,98 (0,000)	-0,05 (0,77)	-0,02 (0,90)
PSI, баллы	НД	НД	НД	НД
PII, баллы	НД	НД	НД	НД

Примечание - * - не достоверно

Из таблицы 3.7, где представлены корреляционные связи «краткого опросника боли» и опросника качества жизни SF-36, видно, что во всех группах имеется достоверная обратная сильная корреляция наличия жалоб на мышечную боль и интенсивность боли, определенную согласно SF-36, тогда как показатель PSI, определяющий интенсивность боли, согласно опроснику ВРІ, имеет обратную достоверную связь с ВР лишь в 1 группе, что указывает на однонаправленность и взаимосвязанность полученных данных именно в этой группе. Отмечается обратная корреляционная связь наличия боли с показателями общего физического компонента здоровья (PHs) во всех трех группах ($p < 0,05$). Тенденция к отрицательной средней силы корреляционной связи степени тяжести боли (PSI) и PHs прослеживается в группе 1 ($p = 0,053$) и совсем незначительно в группе 2 ($p = 0,072$). Данный результат подтверждает то, что только в группах пациентов, принимающих статины, интенсивность болевого синдрома оказывало негативное влияние на физическое функционирование пациентов и в большей степени при наличии гипотиреоза. Лишь в группе 1 прослеживается тенденция

отрицательной связью между индексом влияния боли на различные аспекты жизни (PI) и интенсивностью боли (BP) ($p=0,06$), в отличие от групп 2 и 3 ($p>0,05$).

Найденные зависимости объективизирует полученные данные и позволяет предположить, что в группе 1 пациенты имели менее вариабельные по своим характеристикам боли и более значимые для пациентов, в отличие от групп 2 и 3. Таким образом, большее число корреляционных связей между опросниками VPI и SF-36 в 1 группе доказывает большую степень влияния болевого фактора на качество жизни этой группы пациентов.

Следующим шагом было определение влияния на качество жизни некоторой сопутствующей патологии, ведущей к возникновению мышечной боли, а именно вертеброгенных синдромов, варикозной болезни и полинейропатии (таблица 3.8).

Таблица 3.8. Корреляционные связи сопутствующих заболеваний и SF-36 (показаны только достоверные и близкие к достоверной взаимосвязи)

Заболевание, n	Параметр SF-36	
	PHs, баллы R (p)	BP, баллы R (p)
1-я группа (n=40)		
Вертеброгенные синдромы	-0,28 (0,087)	-0,28 (0,083)
Варикозная болезнь	-0,14 (0,38)	0,10 (0,53)
2-я группа (n=40)		
Вертеброгенные синдромы	-0,10 (0,53)	-0,16 (0,32)
Варикозная болезнь	-0,37 (0,024)	-0,42 (0,01)
3-я группа (n=40)		
Вертеброгенные синдромы	-0,47 (0,002)	-0,39 (0,014)
Варикозная болезнь	-0,31 (0,06)	-0,51 (0,001)

В результате анализа, обратила внимание обратная корреляционная связь наличия варикозной болезни с показателями PHs и BP в группах 2 и 3. А в группе 3 еще и наличие вертеброгенных синдромов имело достоверную отрицательную связь с теми же показателями. В группе 1 таких взаимосвязей не прослеживалось.

Таким образом, качество жизни, определяемое в соответствии с опросником SF-36, незначительно ниже у пациентов, имеющих гипотиреоз и принимающих статины, что связано с более низкими показателями интенсивности боли у данной группы пациентов, а также определяемой тенденцией к более низким показателям общего здоровья и физического компонента здоровья. Во всех исследуемых группах возникающая боль так или иначе влияла на качество жизни пациентов. Однако более социально значима она была в группе 1, у пациентов, имеющих гипотиреоз и принимающих статины, что подтверждается более низкими показателями не только физического компонента здоровья, что наблюдается во всех группах, но и низкими показателями социального функционирования среди пациентов, имеющих боль, в сравнении с группами 2 и 3.

3.5. Резюме

Согласно общеклинической оценки сформированных групп и результатам анкетирования, именно в группе 1, где пациенты имели оба фактора, повышающие вероятность возникновения мышечных симптомов (имели гипотиреоз и принимали статины), достоверно чаще наблюдалась боль в мышцах, а также имелась статистически значимая тенденция большей частоты жалоб на слабость по сравнению с группами, где пациенты имели по одному из этих факторов риска. В свою очередь интенсивность боли в группах не различалась. Тогда как негативное влияние на способность ходить боль оказывала в большей степени именно в 1 группе пациентов. Также именно в группе «гипотиреоз+статины» боль имела более объективные характеристики, что подчеркивается однонаправленными достоверными изменениями ряда параметров различных опросников, которые наблюдались только в этой группе. В дополнение ко всему выше изложенному, социальная значимость симптомов в 1

группе пациентов подтверждается более низкими показателями качества жизни по шкалам физического компонента опросника SF-36.

ГЛАВА 4. ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПОРАЖЕНИЯ МЫШЦ В СФОРМИРОВАННЫХ ГРУППАХ

4.1. Маркеры мышечного поражения

При исследовании лабораторных показателей нарушения мышечного метаболизма (таблица 4.1), обратило внимание то, что статистически значимо более высокий уровень КФК наблюдался в группе пациенток с двумя факторами, повышающими вероятность развития мышечных нарушений, то есть прием статинов на фоне компенсированного гипотиреоза, в сравнении с группами 2 и 3 ($167,2 \pm 108,82$, $120,9 \pm 68,25$ и $114,0 \pm 51,60$ Ед/л, соответственно в группах 1, 2 и 3, $p=0,012$). В свою очередь, сравнивая уровни ЛДГ и миоглобина крови, не было отмечено межгрупповых различий ($p=0,88$ и $p=0,41$, соответственно), хотя можно отметить, что средние значения этих показателей все же были выше в основной группе пациентов.

Таблица 4.1. Уровни маркеров мышечного поражения в исследуемых группах

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

4.2. Зависимость мышечной боли от значений маркеров мышечного поражения и других параметров

Выявление более высокого уровня КФК в 1 группе пациентов послужило основанием для более тщательного изучения структуры мышечной симптоматики и их зависимостей от различных факторов. Для этого группы разделили на подгруппы в зависимости от наличия болевого синдрома («+» мышечная боль) и ее отсутствия («-» мышечная боль). Сравнение некоторых характеристик исследуемых подгрупп представлено в таблице 4.2.

Таблица 4.2. Биохимические маркеры мышечного повреждения в подгруппах пациентов, предъявляющих и не предъявляющих жалобы на боль в мышцах

Показатель	1-я группа (N=40, n=27)	2-я группа (N=40, n=11)	3-я группа (N=40, n=13)	p
ИМТ, кг/м ²				
Мышечная боль «-»	27,2±5,91	28,9±4,38	30,3±4,98	0,17
Мышечная боль «+»	30,7±4,27	29,0±4,32	35,0±7,71	0,076
p	0,029	1,00	0,06	
Наличие слабости, n				
Мышечная боль «-»	6 (46,2%)	11 (37,9%)	10 (37%)	0,86
Мышечная боль «+»	25 (92,6%)	11 (100%)	12 (92,3%)	1,0
p	0,0023	0,0003	0,01	
Вертеброгенные синдромы, n				
Мышечная боль «-»	7 (53,8%)	11 (37,9%)	8 (29,6%)	0,34
Мышечная боль «+»	16 (59,3%)	8 (72,7%)	9 (69,2%)	0,88
p	0,50	0,06	0,02	
Варикозная болезнь, n				
Мышечная боль «-»	2 (15,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,20
Мышечная боль «+»	4 (14,8%)	2 (18,2%)	5 (38,5%)	0,82
p	0,65	0,07	0,02	
Полинейропатия, n				
Мышечная боль «-»	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Мышечная боль «+»	3 (11,1%)	0 (0,0%)	3 (23,1%)	0,22
p	0,30	-	0,03	

Продолжение таблицы 4.2

Показатель	1-я группа (N=40, n=27)	2-я группа (N=40, n=11)	3-я группа (N=40, n=13)	p
КФК, Ед/л:				
Мышечная боль «-»	118,8±83,40	114,8±70,23	112,1±44,80	0,77
Мышечная боль «+»	190,5±113,21	137,1±62,93	118,0±65,41	0,03
p	0,005	0,15	0,91	
ЛДГ, Ед/л:				
Мышечная боль «-»	322,1±75,52	364,1±66,94	352,7±55,56	0,08
Мышечная боль «+»	387,7±84,65	341,2±46,36	350,5±65,41	0,22
p	0,006	0,32	0,94	
Миоглобин крови, титр:				
Мышечная боль «-»	45,3±31,11	69,8±68,36	42,9±28,76	0,84
Мышечная боль «+»	69,9±34,42	58,4±34,15	56,0±34,24	0,35
p	0,022	0,92	1,00	
Длительность статинотерапии, мес				
Мышечная боль «-»	9,0±5,37	10,6±6,54	-	1,0
Мышечная боль «+»	13,9±7,07	12,3±12,82	-	1,0
p	0,029	0,98	-	

Из таблицы видно, что во всех группах, подгруппы пациенток с болевым синдромом чаще также жаловались на слабость, чем пациенты без болевого синдрома. Тогда как только в группе пациенток, принимающих статины на фоне гипотиреоза, была отмечена значимая разница в пользу более высоких уровней всех ферментов повреждения мышц (КФК, ЛДГ и миоглобина крови) у пациенток с болью, в отличие от пациенток без боли ($p < 0,05$), тогда как в группах сравнения таких ассоциаций обнаружить не удалось.

Немало важно и то, что анализируя сопутствующую патологию, которая потенциально могла стать причиной возникновения жалоб, было выявлено, что пациенты с болью во 2 группе чаще имели вертеброгенные синдромы и варикозную болезнь в анамнезе, а в 3 группе вертеброгенные синдромы, варикозную болезнь и полинейропатию, чем пациенты без болей соответствующих групп. Тогда как в группе пациентов с гипотиреозом и статинотерапией подгруппы были сопоставимы по структуре сопутствующей патологии.

Кроме того с целью подтверждения связи данных параметров с наличием болевого синдрома был проведен корреляционный анализ, представленный в таблице 4.3.

Таблица 4.3. 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
ИМТ, кг/м ²	0,35	0,027	0,04	0,80	0,30	0,057
Наличие слабости, n	0,52	0,0006	0,56	0,0002	0,52	0,0006
Вертеброгенные синдромы, n	0,05	0,75	-	-	0,38	0,0017
Варикозная болезнь, n	-0,31	0,054	0,39	0,014	0,57	0,0002
Полинейропатия, n	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 болевой синдром имеет четкую ассоциацию с биохимическими маркерами мышечного повреждения. Только в этой группе наличие мышечной боли имело сильную прямую корреляционную связь с повышением КФК и ЛДГ, а также слабую, но близкую к статистически значимой корреляцию с уровнем титра миоглобина. В группе 1 по сравнению с группой 2 была отмечена достоверная прямая корреляция с длительностью статинотерапии.

Наличие прямой связи болевого синдрома с подъемом маркеров повреждения мышц дает возможность полагать о наличии связи мышечного синдрома с реальным дефектом мышечных клеток, именно в группе пациентов «гипотиреоз+статины». Кроме того связь боли с длительностью статинотерапии говорит об определенном вкладе статинов в происхождение болей данной группы пациентов.

На иной генез болевого синдрома в группах сравнения указывает сильная корреляция боли с частотой наличия у пациентов сопутствующей патологии в

группе пациентов, имеющих гипотиреоз без статинотерапии и в меньшей мере в группе пациентов на статинотерапии без гипотиреоза, чего не наблюдалось в основной группе.

При изучении связи качества жизни с маркерами мышечного повреждения (таблица 4.4) лишь в группе пациентов «гипотиреоз+статины» отмечалась достоверная обратная связь интенсивности боли, определенная согласно SF-36, с КФК ($R=-0,44$ $p=0,0045$) и ЛДГ ($R=-0,39$ $p=0,012$), чего не наблюдается в остальных группах.

Таблица 4.4. Корреляционные связи маркеров мышечного поражения и SF-36 (показаны только достоверные взаимосвязи)

Показатель ВР опросника SF-36	Показатель		
	КФК, Ед/л	ЛДГ, Ед/л	Миоглобин, титр
1-я группа (N=40)	$R= - 0,44$ $p=0,0045$	$R= - 0,39$ $p=0,012$	НД*
2-я группа (N=40)	$R= - 0,18$ $p=0,26$	$R= 0,03$ $p=0,83$	НД
3-я группа (N=40)	$R= - 0,03$ $p=0,84$	НД	НД

Примечание - * - не достоверно

Итак, частота наличия мышечных болей в группе 1 нарастала параллельно с увеличением мышечных ферментов и длительностью приема статинов, тогда как частота выявления болей в группах 2 и 3 ассоциировалась с наличием у этих пациентов сопутствующей патологии (неврологические заболевания и болезни вен нижних конечностей).

4.3. Результаты ЭНМГ исследования

36 пациенткам, предъявляющим жалобы на мышечную боль, было проведено ЭНМГ исследование в два этапа.

В первую очередь был проведен анализ данных стимуляционной ЭНМГ.

Значения параметров подкрыльцового нерва – латентность (3.0 ± 0.59 , 3.1 ± 0.53 и 3.5 ± 0.72 мс, соответственно в группах 1, 2 и 3; $p=0,12$), амплитуда (8.2 ± 1.37 , 8.4 ± 1.74 и 7.9 ± 1.82 мВ; $p=0,78$) и длительность (11.7 ± 1.24 , 11.8 ± 0.95 и 12.0 ± 1.57 мс; $p=0,97$) - не имели статистически значимых межгрупповых различий, кроме того значения не выходили за пределы нормальных значений (верхняя граница нормальных значений терминальной латентности подкрыльцового нерва – 4,5 м/с; нижняя граница значения амплитуды – 4,5 мВ). Лишь у 1 пациентки группы 3 отмечалось повышение ТЛ подкрыльцового нерва до 5,0 мс при сохранении остальных показателей в норме.

Значения, полученные в ходе исследования срединного нерва при стимуляции *m. Abductor pollicis brevis* в трех точках (медиальная часть запястья, локтевой сгиб и нижняя 1/3 плеча), были сопоставимы в исследуемых группах и не выходили за пределы референсных значений: значения амплитуды были выше 3,5 мВ во всех группах ($p>0,05$), значения длительности не были выше 7,6 мс ($p>0,05$), скорость проведения импульса составила 50 м/с и более ($p>0,05$). Но хотелось бы отметить, что лишь у 2ух пациенток 1 группы были отмечены некоторые отклонения показателей. У 1ой пациентки отмечалось снижение скорости М-ответа срединного нерва до 42,8 м/с, у 2ой – снижение амплитуды М-ответа до 3,71 мВ. В связи с этим врачом - функциональным диагностом было сделано заключение о демиелинизирующем типе повреждения сенсорных волокон срединного нерва, что характерно для пациентов с гипотиреозом в виде развития карпального синдрома.

Исследуя бедренный нерв, при стимуляции *m. Rectus femoralis*, статистически значимо более высокие значения терминальной латентности определялись в 3 группе, где пациенты имели гипотиреоз и не принимали статины, (2.5 ± 0.61 , 3.0 ± 0.71 и 3.6 ± 0.73 мс; $p=0,01$) однако ни средние значения, ни наибольшие значения показателя у пациенток не выходили за пределы нормы (верхняя граница ТЛ составляет 4,5 мс). Амплитуда бедренного нерва не имела

межгрупповых различий (5.4 ± 0.59 , 4.7 ± 0.74 и 4.7 ± 0.45 мВ; $p=0,06$) и ее средние значения соответствовали норме (нижняя граница - 4,5 мВ).

Малоберцовый нерв исследовался при стимуляции *m. Extensor digitorum brevis* в двух точках: головка малоберцовой кости и предплюсна. Средние значения ТЛ малоберцового нерва не различались между группами и были не выше 5,9 мс, что соответствовало норме. Значения составили $3,0 \pm 0,50$, $2,9 \pm 0,56$, $2,8 \pm 0,69$ мс в 1, 2 и 3 группах, соответственно ($p=0,67$). Средние значения амплитуды малоберцового нерва были выше 3,5 мВ, что соответствовало нормальным значениям, и составили $5,6 \pm 2,67$, $5,9 \pm 1,68$ и $4,6 \pm 1,69$ мВ в первой точке ($p=0,29$) и $5,0 \pm 2,06$, $5,1 \pm 1,52$ и $4,1 \pm 1,44$ мВ во второй точке исследования ($p=0,26$), соответственно в группах 1, 2 и 3. Длительность в группах также была сопоставима и не была выше 8,5 мс ($5,4 \pm 0,92$, $5,3 \pm 0,94$, $5,7 \pm 1,18$ мс и $6,0 \pm 0,81$, $6,2 \pm 1,01$, $6,2 \pm 0,94$ мс в группах 1, 2, 3 в 1ой и 2ой точке, соответственно). Скорость проведения импульса также не имела различий и ее значения соответствовали нормальным (нижняя граница нормы 40 м/с) - 48.0 ± 3.71 , 46.7 ± 3.75 и 47.7 ± 6.42 мс ($p=0,60$). Необходимо добавить, что у 2ух пациенток 1 группы и у 2ух пациенток 3 группы исследования отмечалось снижение амплитуды М-ответа малоберцового нерва ниже 1,9 мВ при сохранении остальных параметров в пределах нормы, в результате чего было сделано заключение о наличии невропатии данного нерва.

Вторым этапом нейромиографического исследования было проведение игольчатой ЭНМГ, данные которой представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5. Показатели игольчатой ЭНМГ исследуемых групп

Показатели		1 группа (n=15)	2 группа (n=10)	3 группа (n=12)	p
<i>Левая m. Deltoideus Axillaris</i>					
Длительность, мс	Минимальная	10.2 ± 1.42	10.0 ± 1.05	10.5 ± 1.08	0.77
	максимальная	$14,5 \pm 1.28$	13.5 ± 0.86	13.1 ± 0.94	0.07
	Средняя	12.2 ± 0.68	11.7 ± 0.63	11.8 ± 0.53	0.13

Продолжение таблицы 4.5

Показатели		1 группа (n=15)	2 группа (n=10)	3 группа (n=12)	p
Левая m. Deltoideus Axillaris					
Амплитуда, мВ	Минимальная	341±85.3	348±147.8	354±116.2	0.80
	максимальная	755±284	857±228	719±126	0.28
	Средняя	528±113	598±145	534±65	0.49
Полифазность, %		5.55±3.10	5.77±1.41	7.9±10.71	0.63
Левая m. Vastus lateralis femoralis					
Длительность, мс	Минимальная	10.2±1.18	11.3±0.86	10.8±1.04	0.051
	максимальная	14.7±1.15	14.4±1.04	14.1±1.17	0.52
	Средняя	12.4±0.82	12.9±0.64	12.4±0.22	0.17
Амплитуда, мВ	Минимальная	325±158	362±135	301±102	0.59
	максимальная	1060±541	1285±815	1055±524	0.84
	Средняя	611±220	676±175	609±119	0.67
Полифазность, %		6.64±2.20	5.0±2.60	3.03±3.30	0.038

Как видно из таблицы средние значения средней длительности ПДЕ дельтовидной мышцы были в пределах нормального диапазона, кроме того ни один из показателей данного параметра не выходил за пределы нормы. Межгруппового различия по данному показателю найдено не было ($p>0,05$). Нормальными значениями средней длительности дельтовидной мышцы считали значения $12,1 \text{ мс} \pm 12\%$ от нормы. Сопоставимы в группах были и средние показатели амплитуды ПДЕ данной мышцы. Нормальным диапазоном значений амплитуды ПДЕ в проксимальных мышцах у здорового человека считали 500-700 мкВ, а границей величины максимальной амплитуды - 1700 мкВ. Средние значения амплитуды дельтовидной мышцы не имели различий между группами 1, 2 и 3 ($p>0,05$) и не выходили за пределы рефересных значений. Максимальные значения амплитуды дельтовидной мышцы не выходили за пределы обозначенных значений, а именно 1700 мкВ и также были сопоставимы между группами ($p>0,05$). Показатель полифазности дельтовидной мышцы не различался в группах 1, 2 и 3 (5.55 ± 3.10 , 5.77 ± 1.41 и 7.51 ± 9.74 , соответственно; $p=0,62$). Однако в 1 группе у 1 пациентки отмечалось снижение амплитуды ПДЕ (360) мкВ при нормальной длительности. Полифазность в данном случае составила 6%. В

группе 2 2 пациентки имели низкие показатели амплитуды ПДЕ (363 и 477 мкВ) без отклонения от нормы длительности ПДЕ, доля полифазных ПДЕ составила 3,3 и 6,6%, соответственно. Однако хотелось бы отметить, что ни в 1, ни в 3 группе у данных пациенток не отмечался подъем мышечных ферментов. В группе же 3 у 2 пациенток отмечалось снижение амплитуды ПДЕ до 473, 428 мкВ, при этом длительность ПДЕ оставалась в пределах референсных значений, тогда как значения полифазности ПДЕ дельтовидной мышцы составили 10 и 37,3% соответственно. Кроме того, у обеих пациенток отмечалось незначительное повышение уровней КФК (157 и 160 Ед/л), тогда как уровни ЛДГ (330 и 369 Ед/л) оставались нормальными. Титра миоглобина крови был повышен у 1 пациентки (1:32 и 1:128).

При исследовании четырехглавой мышцы бедра средняя длительность и амплитуда ПДЕ не различалась ($p=0,17$, и $p=0,57$, соответственно). Нормальным диапазон средней длительности латеральной головки четырехглавой мышцы бедра считался $12,4 \text{ мс} \pm 12\%$ от нормы, а средней амплитуды – 500-700 мВ. Средние значения средней длительности и средние значения амплитуды ПДЕ соответствовали норме во всех группах. Показатель доли полифазных ПДЕ латеральной головки четырехглавой мышцы был достоверно выше в группе 1 (6.64 ± 2.20 , 5.0 ± 2.60 и 3.63 ± 3.60 , соответственно; $p=0,049$), где пациенты принимали статины и имели гипотиреоз. Хотя по ряду данных показатель не выходит за пределы референсных значений (не выше 5-15%), некоторые эксперты указывают, что доля полифазности выше 5% считается патологической [95]. Значения наглядно представлены на рисунке 4.2. Кроме того в 1 группе у 3ех пациентов отмечаются низкие показатели амплитуды ПДЕ (366, 359 и 441 мкВ) без изменения длительности. Доля полифазных потенциалов у данных пациентов составила 8, 6,7 и 10%. У двух из этих пациентов были незначительно повышены значения КФК (148 и 150 Ед/л), у 1 пациентки отмечалось повышение титра миоглобина крови 1:128. В группе 2 у 2 пациентов отмечалось незначительное снижение амплитуды ПДЕ (494 и 477 мкВ), нормальная длительность ПДЕ и полифазность 5 и 6,7%. При этом маркеры мышечного поражения были в норме.

В группе 3 также у двух пациенток отмечалось незначительное снижение амплитуды ПДЕ до 493 и 472 мкВ с нормальными значениями амплитуды и полифазностью 2 и 10%, соответственно. Повышение КФК наблюдалось у 1 пациентки (156 Ед/л), как и повышение титра миоглобина (1:128).



Рисунок 4.2. Значения доли полифазных потенциалов двигательных единиц при проведении игольчатой ЭНМГ с четырехглавой мышцы бедра

Для исключения влияния иных факторов на результаты ЭНМГ была проведена сравнительная характеристика исследуемых групп по некоторым параметрам, представленная в таблице 4.6.

Таблица 4.6. Сравнительная характеристика пациентов, прошедших ЭНМГ – исследование в соответствии со сформированными группами

Параметр	1 группа (n=15)	2 группа (n=10)	3 группа (n=11)	p
Возраст, лет	66.9±8.27	65.5±5.21	63.8±2.64	0.60
Рост, см	160.1±7.48	160.8±4.78	160.4±4.87	0.82
ИМТ, кг/м ²	30.5±4.89	30.6±3.59	33.4±4.29	0.26
Аторвастатин, n	10 (66,7%)	9 (90%)	-	0.20
Дозы, мг	20.0±8.2	21.1±7.8	-	0.90
Розувастатин, n	4 (26,7%)	1 (10%)	-	0.31
Дозы, мг	10.0±0	20.0	-	1.0
Симвастатин, n	1 (6,6%)	0	-	0.60
Дозы, мг	20±0	0	-	1.0

Продолжение таблицы 4.6

Параметр	1 группа (n=15)	2 группа (n=10)	3 группа (n=11)	p
Статинотерапия, мес	13.1±6.52	7.5±2.88	-	0.03
КФК, Ед/л	181.1±143.9	150.8±94.7	151.9±99.3	0.83

При сравнении возраста, антропометрических данных исследуемых пациентов не было найдено межгрупповых различий ($p > 0,05$). Не было различий в структуре и дозах статинотерапии между группами, принимающими статины. Однако длительность приема статинов различалась: пациенты 1 группой, прошедшие исследование ЭНМГ, значительно дольше принимали липид-снижающую терапию. Средние значения составили 13,1 и 7,5 месяцев у 1 и 2 группы, соответственно ($p = 0,03$). Однако это не могло послужить дополнительной причиной появления патологических значений доли полифазных ПДЕ у данной группы пациентов, так как достоверных связей данного параметра и длительности статинотерапии обнаружено не было ($p > 0,05$). Из лабораторных исследований важным было провести сравнение уровня КФК, как наиболее чувствительного показателя поражения мышечной ткани. Однако различий между группами найдено не было – уровень КФК составил (181,1±143,9, 150,8±94,7 и 147,9±96,2 Ед/л, $p = 0,78$).

Таким образом, полученный результат подтверждает отсутствие какой-либо явной мышечной патологии у всех групп пациентов. Однако наличие более выраженного снижения амплитуды, более высокого показателя полифазности ПДЕ четырехглавой мышцы именно в группе 1 может указывать на снижение числа мышечных волокон четырехглавой мышцы бедра и более высокий потенциал возникновения мышечной патологии при наличии у пациентов гипотиреоза и приема статинов.

4.4. Резюме

Анализ лабораторных данных обследованных пациентов показал, что пациенты, принимающие статины на фоне компенсированного гипотиреоза, имеют более высокие уровни маркеров мышечного поражения (в частности КФК), чем пациенты групп сравнения. Кроме того, боль имеет прямую корреляционную связь с подъемом маркеров мышечного поражения, а также с длительностью статинотерапии, что непосредственно указывает на немаловажную роль статинов в генезе клиничко-лабораторных изменений мышечного метаболизма в данной группе. Таких корреляционных связей не прослеживается в группах 2 и 3, боль в которых имела прямую связь с наличием сопутствующей патологии (вертеброгенные симптомы, варикозная болезнь, полинейропатия).

Результаты инструментального обследования, а именно ЭНМГ исследования, не показали наличия явной мышечной патологии в группах сравнения. Однако отмеченные более высокие значения доли полифазных потенциалов двигательных единиц в группе 1 могут рассматриваться как начальные признаки деструктуризации мышечных волокон и более высокий потенциал развития мышечной патологии.

ГЛАВА 5. СИМПТОМЫ ПОРАЖЕНИЯ МЫШЦ, СВЯЗАННЫЕ С ПРИЕМОМ СТАТИНОВ, И ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ ФАКТОРЫ

5.1. Влияние степени компенсации тиреоидной недостаточности на клинико-лабораторные признаки поражения мышечной ткани

Как уже было сказано выше группы пациентов, имеющих гипотиреоз (группы 1 и 3), не различались по степени компенсации тиреоидной гипофункции.

Однако особый интерес представляло прицельное изучение тиреоидного статуса и его связи с клинико-биохимическими параметрами исследуемых групп пациентов с гипотиреозом.

Итак, у больных гипотиреозом была выявлена слабая, но достоверная прямая связь ТТГ с наличием боли ($R=0,25$, $p=0,03$), а также подъемом КФК ($R=0,25$, $p=0,028$) и тенденция к положительной связи с миоглобином ($R=0,21$, $p=0,066$). Таким образом, данные корреляционные связи не исключают влияние уровня ТТГ, даже в условиях компенсации тиреоидного статуса, на различные метаболические пути, в том числе в отношении мышечной ткани.

Для более детального изучения связей между уровнем ТТГ и показателями мышечного метаболизма у пациентов с компенсированным гипотиреозом был применен ROC-анализ. Определяли «порог отсечения» ТТГ при вероятности возникновения у пациентов мышечной боли, ассоциированной с подъемом КФК, то есть определяли 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 5.1. Отсутствие влияния уровня ТТГ вероятнее всего связано с

доминирующим влиянием статинотерапии на клинико-лабораторные показатели мышечного метаболизма.

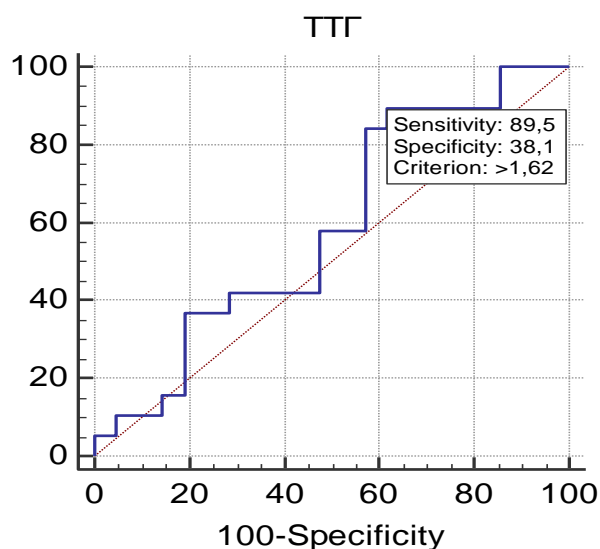


Рисунок 5.1. ROC-кривая для 1 группы пациентов пороговых уровней ТТГ для возникновения мышечных симптомов, ассоциированных с подъемом КФК

При проведении ROC-анализа в группе 3, где пациенты имели гипотиреоз и не принимали статины (рисунок 5.2), 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.

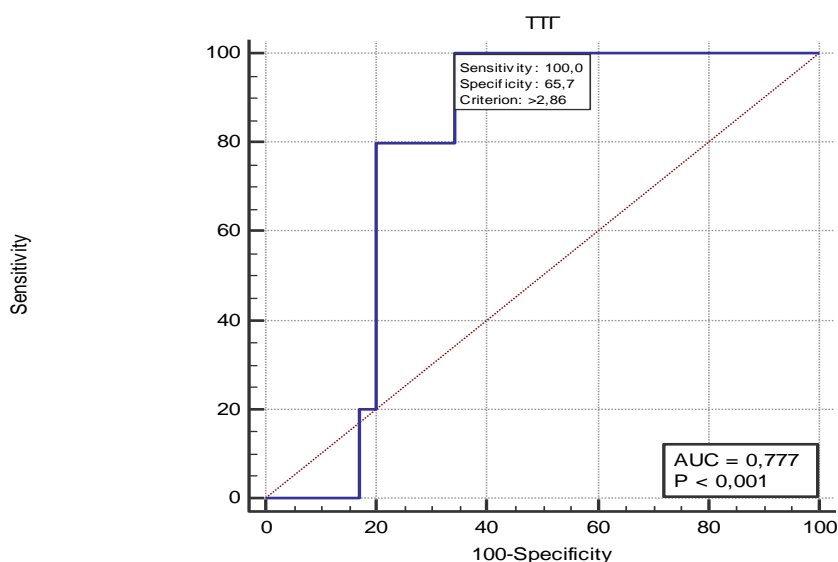


Рисунок 5.2. ROC-кривая для 3 группы пациентов пороговых уровней ТТГ для возникновения мышечных симптомов, ассоциированных с подъемом КФК

Для дальнейшего изучения пациенты групп 1 и 3 были разделены на 2 подгруппы: значения ТТГ в диапазоне 0,5-2,86 мЕд/л и значения 2,86-5,0 мЕд/л. Данные данного сравнения представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1. Сравнительная характеристика больных гипотиреозом в зависимости от уровня ТТГ

Параметры	1-я группа		3-я группа		p			
	ТТГ 0,5-2,86 (n=25)	ТТГ 2,86-5,0 (n=15)	ТТГ 0,5-2,86 (n=23)	ТТГ 2,86-5,0 (n=17)	1-1	3-3	1-3 0,5-2,86	1-3 2,86-5,0
Боль, n (%)	16 (64)	11 (73)	4 (17)	9 (53)	0,73	0,02	0,001	0,29
Слабость, n (%)	18 (72)	13 (87)	12 (52)	10 (59)	0,44	0,53	0,23	0,12
Интенсивность боли (SF-36), баллы	71±28,2	65,5±25,6	90±23,9	69±30,9	0,62	0,04	0,01	1,0
КФК, Ед/л	152±73,8	193±150,1	103±39,5	129±62,7	0,65	0,15	0,01	0,26
ЛДГ, Ед/л	364±78,5	370±101,5	336±52,2	373±61,2	0,89	0,03	0,20	0,32
Миоглобин, титр	82±96,5	60±33,4	47±29,3	66±32,9	0,71	0,03	0,045	0,62

В группе 1 18 пациентов (45%) имели значения ТТГ менее 25 мЕд/л и 22 пациента (55%) – более 2,5 мЕд/л. В группе же 3 значения ТТГ составили равные количества по 20 человек (50%). Как видно из таблицы в 1 группе у пациентов, в зависимости от уровней ТТГ, частота встречаемости боли, ее интенсивность, а также уровни маркеров мышечного поражения не имели различий. Тогда как в 3 группе пациенты со значениями ТТГ, находящимися в диапазоне 2,86-5,0 мЕд/л чаще предъявляли жалобы на мышечную боль, в отличие от пациентов той же группы со значениями ТТГ ниже порогового. Кроме того, у этих же пациентов боль имела большую интенсивность. Также у пациентов 3 группы со значениями ТТГ выше порогового уровня отмечались более высокие значения показателей маркеров мышечного метаболизма, а именно, ЛДГ и миоглобина крови. Данные изменения указывают на наличие начальных гипотиреодных изменений у пациентов группы 3 при уровне ТТГ выше 2,86 мЕд/л. Отсутствие данных различий в 1 группе пациентов может говорить о наличии другого (доминирующего) фактора, ведущего к клинико-биохимическим изменениям, что подтвердилось при сравнении подгрупп в зависимости от наличия статинотерапии. Было отмечено, что среди пациентов с уровнем ТТГ от 0,5 до 2,86 мЕд/л подгруппа пациентов, принимающих статины, чаще имели жалобы на мышечную боль, кроме того интенсивность боли у данных пациентов выше, в отличие от пациентов, не принимающих статины. Так же эти изменения сопрягались с более высокими показателями КФК и миоглобина крови. Данные различий в зависимости от наличия статинотерапии не наблюдается у пациентов при уровне ТТГ 2,86-5,0 мЕд/л.

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.

Также представляло особый интерес изучение связи компенсации тиреоидного статуса, а именно уровней ТТГ и Т4, у больных групп 1 и 3 с качеством жизни, что представлено в таблице 5.2.

Таблица 5.2. Корреляционные связи тиреоидного статуса и SF-36 в группах пациентов с тиреоидной недостаточностью (показаны только достоверные и близкие к достоверной взаимосвязи)

Параметр	Показатель SF-36, баллы					
	PHs R (p)	RP R (p)	BP R (p)	GH R (p)	SF R (p)	RE R (p)
1-я группа (n=40)						
ТТГ, мЕд/л	НД*	НД	НД	- 0,35 (0,027)	НД	НД
Т4, пмоль/л	НД	НД	НД	НД	НД	НД
3-я группа (n=40)						
ТТГ, мЕд/л	НД	НД	НД	-0,09 (0,59)	НД	НД
Т4, пмоль/л	0,47 (0,002)	0,38 (0,0017)	0,30 (0,066)	НД	0,43 (0,007)	0,33 (0,042)

Примечание - * - не достоверно.

Как видно из таблицы 5.2 в группе пациентов, принимающих статины на фоне компенсированного гипотиреоза, имеется достоверная обратная связь ТТГ только с общим состоянием здоровья (GH, R=-0,35, p=0,027), а уровень Т4 не коррелирует ни с одним показателем опросника качества жизни (p>0,05). Тогда как в группе 3 при отсутствии достоверных связей ТТГ с показателями качества жизни обнаружены прямые корреляционные зависимости средней силы уровней гормона Т4 с ролевым (RP, R=0,38, p=0,0017; RE, R=0,33, p=0,042) и социальным функционированием (SF, R=0,43, p=0,007), общим компонентом здоровья (PHs, R=0,47, p=0,002), а также статистически значимую тенденцию прямой связи Т4 с интенсивностью боли (BP, R=0,30, p=0,066). Таким образом, наличие связей показателей ТТГ и Т4 с некоторыми показателями SF-36, подтверждают влияние тиреоидной функции на качество жизни пациентов с гипотиреозом.

5.2. Результаты генотипирования *SLCO1B1*5* (*c.521T>C*) исследуемых групп

Генотипирование по аллельному варианту *SLCO1B1*5* (*c.521T>C*) было проведено всем 120 пациентам, включенным в исследование. Результаты изложены в таблице 5.3.

Таблица 5.3. Результаты генотипирования исследуемых групп

Генотип <i>SLCO1B1*5</i>	Группа			p		
	1-я (n=40)	2-я (n=40)	3-я (n=40)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
<i>c.521TT</i> , n (%)	23 (57,5)	25 (62,5)	20 (50,0)	0,41	0,33	0,18
<i>c.521TC</i> , n (%)	13 (32,5)	10 (25,0)	16 (40,0)	0,31	0,32	0,12
<i>c.521CC</i> , n (%)	4 (10)	5 (12,5)	4 (10,0)	0,50	1,0	0,50
<i>c.521TC+c.521CC</i> , n (%)	17 (42,5)	15 (37,5)	20 (50,0)	0,41	0,33	0,18

При проведении исследования полиморфизма гена *SLCO1B1*, кодирующего белок-транспортер растворимых анионов, носительство *C*-аллеля, повышающего вероятность развития мышечного поражения, ассоциированного со статинотерапией, наблюдалось у 17 (42,5%), 15 (37,5%) и 20 (50,0%) пациентов 1, 2 и 3 групп, соответственно. Встречаемость генотипов *c.521TT*, *c.521TC* и *c.521CC* имело одинаковую частоту как между пациентами, находящимся и не находящимся на статинотерапии, имеющими и не имеющими гипотиреоз.

5.3. Зависимость симптоматики поражения мышц от генотипирования *SLCO1B1*5* (*c.521T>C*)

Наличие *C*-аллеля в генотипе *SLCO1B1*5* повышает риск СПМ-СПС, что обусловило целесообразность проведения сравнения группы 1 и 2, где пациенты,

получали липид-снижающую терапию. Для реализации поставленной задачи была оценена мышечная симптоматика при наличии и отсутствии *C*-аллеля в гене *SLCO1B1*5*. Данная зависимость представлена на рисунке 5.3.

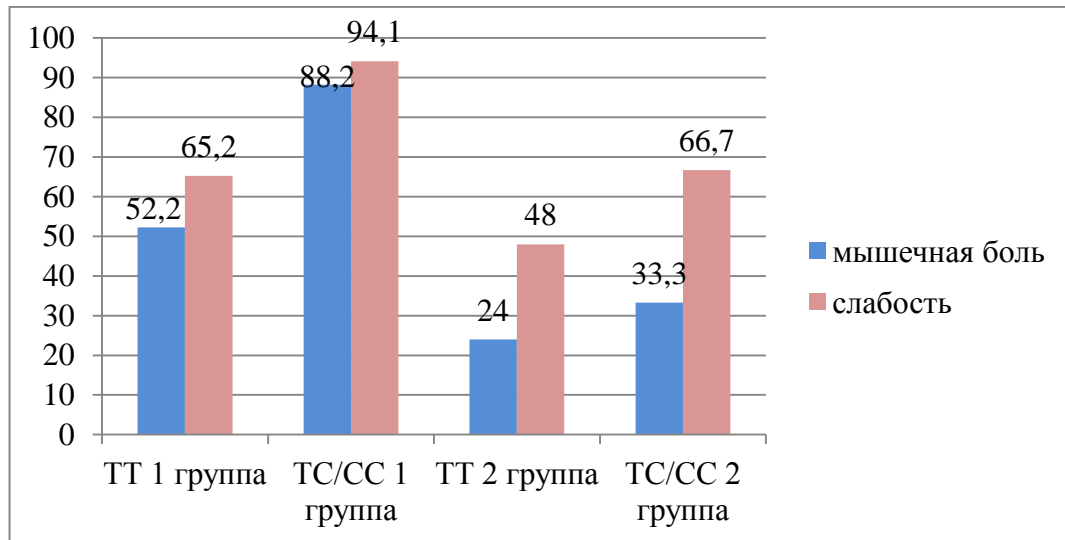


Рисунок 5.3. Внутригрупповые различия мышечной симптоматики в группах пациентов, принимающих статины, в зависимости от наличия *C*-аллеля в генотипе *SLCO1B1*5*

Частота возникновения мышечной боли, встречающейся в группе пациентов, принимающих статины на фоне гипотиреоза, составила 12 из 23 (52,2%) пациентов с генотипом *TT* и 15 из 17 (88,2%) пациентов с генотипами *TC/CC* ($p=0,017$). В группе пациентов, принимающих статины без гипотиреоза, 6 из 25 (24,0%) неносителей и 5 из 15 (33,3%) носителей *C*-аллеля имели симптоматику болей в мышцах ($p=0,39$). При этом тяжесть болевого синдрома и степень его влияния на различные аспекты жизни, согласно данным опросника ВРІ, не имели различий между подгруппами ни в 1, ни во 2 группе ($p>0,05$). Однако, изучая интенсивность боли, оцененную благодаря параметрам ЭРИБ опросника МРQ была выявлена достоверная разница между подгруппами в 1 группе пациентов в сторону увеличения интенсивности боли при наличии *C*-аллеля в гене *SLCO1B1*5* ($1,8\pm 0,58$ и $3,3\pm 1,10$ баллов, $p=0,001$). Тогда как интенсивность боли была идентична внутри групп 2 и 3 ($p>0,05$). Жалобы на

генерализованную/локальную слабость предъявляли 15 (65,2%) и 16 (94,1%) пациентов 1 группы, имеющие *TT* и *TC/CC* генотипы, соответственно ($p=0,03$). Во 2 группе на слабость жаловались 12 (48,0%) пациентов с *TT*-генотипом и 10 (66,7%) пациентов с *TC/CC*-генотипами ($p=0,21$). Однако различий в степени выраженности слабости по данным ВFI в подгруппах носителей и неносителей *C*-аллеля гена *SLCO1B1*5* определено не было ($p>0,05$).

Таким образом, именно в группе пациентов, имеющих оба фактора, способствующих развитию поражения мышц, мышечная боль и слабость встречались достоверно чаще у больных, в генотипе которых присутствовал *C*-аллель, чего не отмечалось у пациентов, принимающих статины без наличия гипотиреоза. Отсутствие различия в частоте выявления болевого синдрома в группе 2 может быть обусловлено использованием малых и средних доз статинов, что связано с дозозависимым эффектом статинов на мышцы [50].

5.4. Некоторые лабораторно-инструментальные данные в зависимости от результатов генотипирования *SLCO1B1*5* (*c.521T>C*)

В дальнейшем анализировались средние суточные дозы статинов, длительность статинотерапии, уровней мышечных ферментов (КФК, ЛДГ и миоглобина крови) между носителями *T*- и *C*-аллелей для установления ассоциации данных параметров с мышечной симптоматикой у пациентов. Итак, среднесуточные дозы аторвастатина в 1 группе для носителей *T*-аллеля составили 18,2 мг/сут, для носителей *C*-аллеля - 22,5 мг/сут, в группе 2 средние дозы аторвастатина были для носителей *T*-аллеля - 20,5 мг/сут, для *C*-аллеля - 22,2 мг/сут ($p>0,05$). Для симвастатина также не было выявлено статистически значимых различий: 1 группа *C*-аллель – 23,3 мг/сут, 2 группа *C*-аллель – 15 мг/сут ($p=0,25$). Дозы розувастатина также не различались: 1 группа *T*-аллель 13,3 мг/сут, *C*-аллель 11,7 мг/сут, 2 группа *T*-аллель 12,5 мг/сут, *C*-аллель 10 мг/сут

($p>0,05$). Анализируя длительность статинотерапии, не отмечалось различий между носителями *T*- и *C*-аллелей ни внутри групп 1 и 2, ни между этими группами. Средняя длительность терапии статинами у носителей *T*-аллеля составила 11,3 и 9,5 месяцев, *C*-аллеля по 13,7 месяцев и в группах 1 и 2, соответственно ($p>0,05$).

Анализ мышечных ферментов в группах 1 и 2 в зависимости от наличия или отсутствия у больных *C*-аллеля представлен в таблице 5.4. Уровень ЛДГ и титр миоглобина крови не различался между подгруппами ($p=0,62$ и $0,66$, соответственно). Тогда как уровень КФК был достоверно выше в подгруппе пациентов-носителей *C*-аллеля группы 1 ($p=0,02$), которые имели оба фактора, повышающие риск мышечного повреждения (имели гипотиреоз и принимали статины).

Таблица 5.4. Уровни мышечных ферментов в группах 1 и 2, в зависимости от наличия или отсутствия *C*-аллеля в гене *SLCO1B1**5

Показатель мышечного метаболизма	1-я группа		2-я группа		p
	Генотип				
	<i>TT</i> (n=23)	<i>TC/CC</i> (n=17)	<i>TT</i> (n=25)	<i>TC/CC</i> (n=15)	
КФК, Ед/л	136,1±62,22	209,2±142,41	124,9±67,33	114,3±71,62	0,02
ЛДГ, Ед/л	352,7±82,43	384,9±91,13	361,4±71,95	351,8±43,12	0,62
Миоглобин, титр	77,9±100,07	67,8±37,32	54,4±32,00	67,2±58,69	0,66

Для подтверждения связи симптоматики и повышения мышечных маркеров с определением *C*-аллеля в генотипе гена *SLCO1B1**5 проводился корреляционный анализ, изложенный в таблице 5.5.

Таблица 5.5. Корреляционный анализ наличия *C*-аллеля *SLCO1B1*5* с частотой возникновения симптомов, некоторыми параметрами опросника MPQ и качества жизни SF-36 (показаны только достоверные взаимосвязи) и уровнем маркеров мышечного поражения

Некоторые признаки	Наличие <i>C</i> -аллеля в гене <i>SLCO1B1*5</i>			
	1 группа (N=40)		2 группа (N=40)	
	R	p	R	p
Боль, п	0,35	0,028	0,16	0,34
Слабость, п	0,34	0,029	0,16	0,31
PPI (MPQ), баллы	0,60	0,001	0,00	1,0
BP (SF-36), баллы	-0,34	0,03	-0,09	0,59
SF (SF-36), баллы	-0,36	0,02	-0,12	0,46
КФК, Ед/л	0,33	0,035	-0,15	0,34
ЛДГ, Ед/л	0,26	0,10	-0,11	0,49
Миоглобин, титр	0,16	0,48	0,07	0,69

Как видно из таблицы 5.5, была отмечена прямая корреляционная связь между симптомами мышечного поражения, а именно мышечной болью и слабостью и частотой встречаемости *C*-аллеля только в группе 1 ($p=0,028$ и $p=0,029$). Также только в этой группе имеется прямая корреляция интенсивности боли PPI, определенной по опроснику MPQ, с генотипами *TC/CC* ($p=0,0001$). Кроме того, корреляционный анализ параметров опросника SF-36 с наличием в гене предрасполагающего к СМП-СПС *C*-аллеля в исследуемых группах, показал наличие отрицательной достоверной связи наличия *C*-аллеля с интенсивностью боли (BP, $R=-0,34$, $p=0,03$) и социальным функционированием (SF, $R=-0,36$, $p=0,02$) только в группе пациентов, имеющих оба фактора риска возникновения мышечных болей. Повышенный уровень КФК имел прямую корреляционную связь с генотипами *TC/CC* также только в группе 1, чего не наблюдается в группе 2, где пациенты не имели гипотиреоза. В обеих группах не прослеживалось достоверной связи уровней ЛДГ и миоглобина крови с частотой встречаемости *C*-аллеля ($p>0,05$).

При проведении корреляционного анализа генотипирования и результатов игольчатой ЭНМГ было отмечено, что только в группе 1 значения доли

полифазных ПДЕ имеют прямую сильную корреляционную связь с носительством *C*-аллеля гена *SLCO1B1*5 (c.521C>T)* ($R=0,83$, $p=0,002$), что указывает на роль статинотерапии в деструктуризации мышечных волокон у пациентов с гипотиреозом.

Таким образом, можно заключить, что только у пациентов, имеющих гипотиреоз, при приеме малых и средних доз статинов, носительство генотипов *TC/CC* гена *SLCO1B1*5 (c.521C>T)* ведет к повышению маркеров мышечного поражения (в частности КФК) и повышению числа полифазных ПДЕ, что подчеркивается наличием прямых корреляционных связей данных показателей.

Для наглядности, приведем описание клинического случая.

Больная П., 62 лет, жаловалась на слабость и снижение силы в ногах, судороги, локализирующиеся по передней поверхности бедер и в икроножных мышцах обеих ног. В анамнезе гипотиреоз с 2015 года как результат тиреоидэктомии по поводу многоузлового зоба. При обследовании гипотиреоз медикаментозно компенсирован (ТТГ 3,22 мЕд/л, доза левотироксина 87,5 мкг). Год назад был назначен аторвастатин в дозе 20 мг в связи с выявленной дислипидемией в ходе планового обследования. При инициации статинотерапии жалобы отсутствовали. Через 6 месяцев появились вышеописанная симптоматика. В ходе обследования пациентки было определялось повышение маркеров мышечного поражения. Уровень КФК составил 539 Ед/л, ЛДГ – 513 Ед/л, титр миоглобина крови – 1:128. Генотипирование определило у пациентки наличие генотипа *c.521CC* (гомозигота по аллелю *C*) гена *SLCO1B1*5 (c521T>C)*. В соответствии с рекомендациями кардиолога, доза аторвастатина была снижена до 10 мг/сут. Спустя 1,5 месяца симптоматика сохранялась, однако маркеры мышечного поражения повысились (КФК – 646 Ед/л, ЛДГ – 560 Ед/л). Пациентке было проведено ЭНМГ исследование. В результате стимуляционной ЭНМГ значения терминальной латентности, амплитуды и скорости срединного, бедренного и малоберцового нервов не выходили за пределы референсных значений. Игольчатая ЭНМГ показала незначительное увеличение средней амплитуды ПДЕ бедренной мышцы до 910 мкВ при нормальных значениях

средней длительности ПДЕ - 11,9 мс, доля полифазных потенциалов ПДЕ той же мышцы составила 6,7%. Тогда как значения амплитуды, длительности, полифазности ПДЕ дельтовидной мышцы не выходили за пределы референсных значений. В результате повторной консультации кардиолога аторвастатин был отменен.

5.5. Количественная оценка «риска возникновения симптомов поражения мышц, связанных с приемом статинов»

Таким образом, частота мышечных болей среди пациентов с компенсированным гипотиреозом, получающих статины, достоверно выше, чем у пациентов, не страдающих гипотиреозом, но также находящихся на терапии статинами. Мышечные симптомы у первых имеют связь с длительностью статинотерапии, с биохимическими показателями мышечного поражения, с наличием полиморфизма гена *SLCO1B1*. Это позволяет говорить о более высоком риске СПМ-СПС при наличии гипотиреоза, даже компенсированного. Однако величину этого риска трудно оценить количественно, поскольку она выражается совокупностью значительного количества переменных, а не диагнозами СПМ-СПС, которые трудно верифицировать в условиях одномоментного исследования.

Для решения задачи количественного выражения риска был использован факторный анализ, позволяющий уменьшить количество изучаемых переменных путем их выражения через интегральные характеристики – факторы. Для поиска таких обобщающих факторов использован метод главных компонент.

Исходными данными анализа послужили следующие переменные, характеризующие пациентов: интенсивность боли, интенсивность слабости, КФК, ЛДГ, миоглобин крови, степень генного риска *SLCO1B1*. Значения этих переменных составили матрицу переменных, в которой показан вклад каждой переменной в сформированные компоненты (таблица 5.6). Выбранные

переменные представили два главных компонента (фактора). Для внесения большей ясности в структуру факторов, для облегчения интерпретации компонентов было проведено ортогональное вращение по методу Varimax raw. На рисунке 5.4 представлен график, отражающий результаты «вращения» и показывающий связь выделенных факторов с характеристиками пациентов.

Таблица 5.6. Матрица коэффициентов связи выделенных факторов с характеристиками пациентов

Показатели	Фактор 1	Фактор 2
Интенсивность боли, баллы	0,189176	0,808292
Интенсивность слабости, баллы	-0,062311	0,781023
КФК, Ед/л	0,728294	0,284730
ЛДГ, Ед/л	0,835642	0,036846
Миоглобин, титр	0,659317	-0,141186
Степень генного риска*, баллы	0,055746	0,491304

Примечание - *- Степень генного риска определялась в баллах следующим образом: при наличии *C*-аллеля в гене возрастала степень генного риска, таким образом генотип *TT* оценивался в 1 балл, генотип *TC* – 2 балла, генотип *CC* – 3 балла.

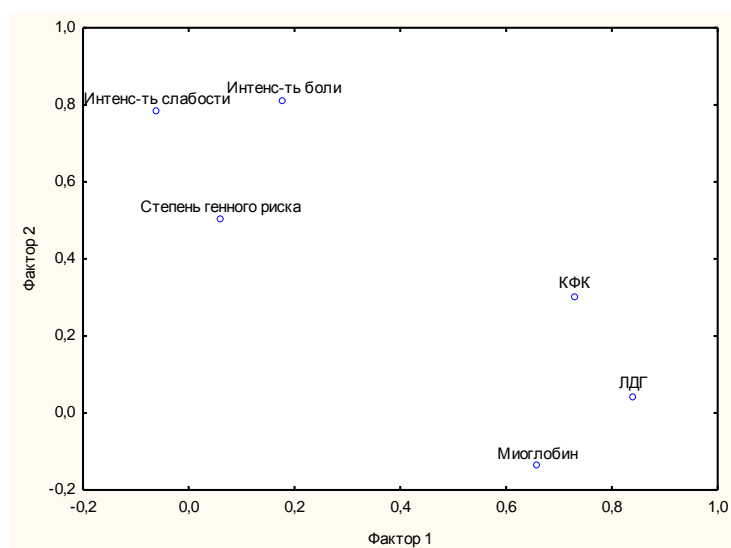


Рисунок 5.4. График компонент в повернутом пространстве согласно их связи с изучаемыми характеристиками пациентов

Из представленных в таблице 5.6 данных, очевидно, что фактор 1 имел прямую корреляционную связь с маркерами мышечного поражения, а фактор 2 – с интенсивностью боли, слабости и степенью генного риска. Таким образом, в определение фактора, отражающего «риск возникновения СМП-СПС» вошли 2 фактора. Фактор 1 характеризовался повышением КФК, ЛДГ, миоглобина крови, тогда как фактор 2 определялся нарастанием боли и слабости у пациентов, а также наличием генотипов *ТС* и особенно *СС* гена *SLCO1B1*, повышающих вероятность развития нежелательных реакций со стороны мышечной ткани при приеме статинов.

Следующим этапом являлось определение собственных значений факторов у пациентов исследуемых групп. Распределение пациентов в зависимости от значений факторов и принадлежности к группе представлено на рисунке 5.5 и в таблице 5.7. Область 1 представлена положительными значениями обоих факторов (Ф 1+, Ф 2+) и определена непосредственно как «риск возникновения СМП-СПС». Область 2 характеризовалась пациентами, имеющими положительные значения фактора 1 и отрицательные значения фактора 2 (Ф 1+, Ф 2-). Область 3 – отрицательными значениями фактора 1 и положительными значениями фактора 2 (Ф 1-, Ф 2+). В области 4 расположились пациенты, имеющие отрицательные значения обоих факторов (Ф 1-, Ф 2-).

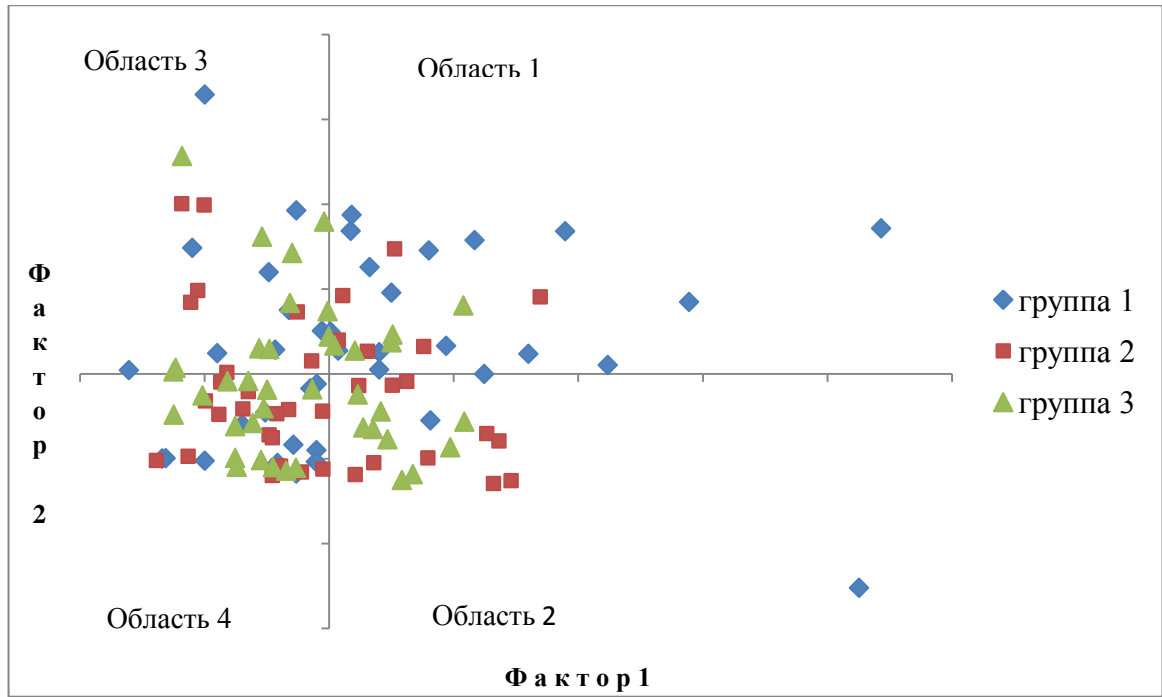


Рисунок 5.5. Распределение пациентов исследуемых групп в зависимости от факторной нагрузки факторов 1 и 2

Таблица 5.7. Структура пациентов исследуемых групп в зависимости от факторной нагрузки факторов 1 и 2

Область, в зависимости от факторной нагрузки	Область 1 n (%)	Область 2 n (%)	Область 3 n (%)	Область 4 n (%)
1-я группа (N=40)	16 (40)	9 (22,5)	3 (7,5)	12 (30)
		24 (60)		
2-я группа (N=40)	6 (15)	7 (17,5)	10 (25)	17 (42,5)
		34 (85)		
3-я группа (N=40)	5 (12,5)	10 (25)	9 (22,5)	16 (40)
		35 (87,5)		
p_{1-2-3}	0,02	0,02		

При сравнении сформированных групп по структуре областей, в которые попали пациенты в соответствии со значениями факторов 1 и 2, как видно в таблице 4.8, обнаружено, что 40% пациентов 1 группы попали в область 1, 60% пациентов распределилось по областям следующим образом: 22,5% - в области 2,

где определяющим фактором было повышение мышечных ферментов, 7,5% - в области 3, где имело место наличие мышечных симптомов и влияние полиморфизма гена *SLCO1B1*5 (c521T>C)* и 30% пациентов не имели влияние ни Ф1, ни Ф2, попав тем самым в область 4. В группах же 2 и 3 лишь 15 и 12,5% пациентов попали в область положительных значений обоих факторов, что являлось статистически значимо реже в сравнении с группой 1 ($p=0,02$).

Таким образом, именно пациенты группы 1 в большей степени имели фактор, отражающий «риск возникновения СМП-СПС». Этот факт послужил основой для дальнейшего определения риска возникновения мышечных проявлений в исследуемых группах пациентов. Интересным оказалось и то, что при анализе параметров качества жизни у пациентов в зависимости от факторной нагрузки, а именно от наличия/отсутствия «риска возникновения СМП-СПС», было определено, что пациенты, имеющие «риск СМП-СПС», общее число которых составило 27 пациентов, имели значительно худшие показатели физического компонента здоровья, в отличие от пациентов, не имеющих «риск СМП-СПС» (93 пациента) ($57\pm 25,93$ и $84\pm 26,2$ балла, соответственно; $p=0,027$).

Особый интерес представляла оценка риска, повышающего вероятность СМП-СПС при наличии компенсированного гипотиреоза. Для этого было проведено сравнение количественных показателей попадания пациентов групп 1 и 2 в область 1, где присутствует совокупность положительных значений Ф1 и Ф2, определенная нами, как «риск возникновения СМП-СПС» с попаданием пациентов этих же групп в остальные области, а именно 2, 3 и 4, подсчитанные в совокупности, где один из факторов или оба фактора имели отрицательные значения. Итак, в результате произведенного подсчета относительный риск и отношение шансов как и предполагалось среди пациентов, принимающих статины, были выше у больных с гипотиреозом, что являлось статистически значимым ($RR=2,7$, 95%CI 1,16 - 6,11, $p=0,02$; $OR=3,8$, 95%CI 1,29-11,06, $p=0,015$).

По такому же принципу была проведена оценка вероятности возникновения мышечных симптомов, у пациентов с компенсированным гипотиреозом в зависимости от того, принимают они статины или нет. То есть проводилось

сравнение количества пациентов, попавших и не попавших в область 1 в зависимости от принадлежности их к группе 1, где пациенты с гипотиреозом принимали статины, или к группе 3, где пациенты с гипотиреозом не принимали статины. Как относительный риск так и отношение шансов в отношении развития мышечных симптомов среди пациентов с гипотиреозом повышались у пациентов, принимающих статины (RR=3,2, 95%CI 1,30 -7,90, p=0,012; OR=4,78, 95%CI 1,51-14,46, p=0,008).

Таким образом, наличие у пациентов компенсированного гипотиреоза увеличивает риск СПМ-СПС в 2,7 раз, тогда как прием статинов увеличивает риск развития нарушений со стороны мышечной ткани у больных компенсированным гипотиреозом в 3,2 раз. Полученные данные указывают на необходимость некоторой настороженности в отношении развития СПМ-СПС у пациентов с гипотиреозом при назначении им статинов.

5.6. Резюме

Первым, рассматриваемым в нашем исследовании, фактором риска возникновения СПМ-СПС являлся компенсированный гипотиреоз. В когорте пациентов с гипотиреозом была отмечена слабая, однако достоверная прямая связь уровня ТТГ с наличием боли в мышцах и значениями КФК, что указывает на влияние уровня компенсации тиреоидного статуса на мышечный метаболизм. Исходя из этого, в ходе ROC-анализа в 3 группе пациентов, имеющих гипотиреоз и не принимающих статины, была найдена точка отсечения ТТГ равная 2,86 мЕд/л. При значениях выше порогового увеличивалась частота предъявляемых жалоб на мышечную боль, ассоциированную с подъемом КФК. Отсутствие такой пороговой точки в 1 группе вероятнее всего связано с доминирующим влиянием статинов в генезе болей у данной группы.

Результаты генотипирования *SLCO1B1**5 (с.521T>C) показали, что наличие C-аллеля в генотипе *SLCO1B1* повышает риск возникновения клинико-лабораторных изменений со стороны мышечной ткани у пациентов, принимающих малые и средние дозы статинов на фоне компенсированного гипотиреоза, что подтверждается наличием прямой корреляционной связи генотипов TC/CC гена *SLCO1B1* с наличием жалоб на слабость и боль в мышцах, а также подъемом КФК и повышением доли полифазных потенциалов двигательных единиц согласно данным ЭНМГ только в 1 группе пациентов по сравнению с пациентами, принимающими статины, без гипотиреоза.

В дальнейшем, из совокупности симптомов мышечного поражения, лабораторных показателей мышечного метаболизма и наличия C-аллеля в гене *SLCO1B1* было определено, что компенсированный гипотиреоз увеличивает риск СПМ-СПС в 2,7 раз.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Итак, распространенность симптомов поражения мышц в группе пациентов с компенсированным гипотиреозом, принимающих статины, выше, чем в группе, где пациенты принимают статины, но не страдают гипотиреозом, и в группе пациентов, имеющих гипотиреоз, не находящихся на статинотерапии. Мышечная боль в основной группе встречалась статистически значимо чаще, кроме того имелась тенденция к более частому предъявлению пациентами данной группы жалоб на слабость. Мышечная симптоматика у пациентов, принимающих статины на фоне гипотиреоза, имеет четкую связь с длительностью статинотерапии, при этом средняя продолжительность последней составила 13,9 месяцев, что является свойственным для проявления мышечной симптоматики, ассоциированной со статинотерапией [109, 110]. Кроме того боли ассоциировалась с биохимическими маркерами миопатии, с наличием *TC/CC* полиморфизма гена *SLCO1B1* и с более высокими показателями полифазности при игольчатой миографии, чем в группах сравнения. Из этого следует, что превышение частоты мышечных симптомов в группе «гипотиреоз+статины» над двумя другими группами, обусловлено именно СПМ-СПС. Хотя не исключается и роль других факторов в генезе симптомов у разных больных. Кроме того, необходимо отметить, что болевой синдром имел большее отрицательное воздействие на качество жизни в группе пациентов с гипотиреозом, принимающих статины, что подчеркивалось его наибольшей выраженностью и большим влиянием на способность ходить, согласно ряду опросников. Социальная значимость боли в этой группе определялась снижением показателей социального функционирования и психического здоровья. Только в 1 группе определялось негативное влияние маркеров мышечного поражения (КФК и ЛДГ) на интенсивность боли, в сравнение с группами 2 и 3, что указывает на повреждение миоцитов в группе 1. Качество жизни пациентов с гипотиреозом хотя и в небольшой мере, но определялось тиреоидной функцией пациентов, несмотря на медикаментозную компенсацию. Меньшее количество связей ТТГ и

T4 с показателями качества жизни пациентов 1 группы в отличие от группы 3 можно объяснить доминирующим влиянием статинотерапии в 1 группе пациентов, что подчеркивается наличием отрицательной связи наличия C-аллеля в генотипе *SLCO1B1**5, увеличивающего вероятность развития симптомов поражения мышечной ткани на фоне статинотерапии, с некоторыми показателями SF-36. Тогда как в группах 2 и 3 особое влияние на качество жизни оказывает сопутствующая патология (вертеброгенные синдромы и варикозная болезнь). Также в ходе исследования по совокупности ряда параметров был вычислен числовой показатель риска СПМ-СПС у пациентов при наличии компенсированного гипотиреоза, который был равен 2,7.

Таким образом, можно заключить, что гипотиреоз, даже после компенсации левотироксином, остается риском СПМ-СПС. Этот факт не имеет очевидного объяснения. Однако судя по литературным данным, возможность акселерации мышечных симптомов основывается на некоторых теоретических предпосылках. Во-первых, существуют общие звенья патогенеза развития мышечного поражения на фоне гипотиреоза и приема статинов, в частности развитие дисфункции митохондрий, провоцирующее энергетический дефицит и окислительный стресс, что оказывает пагубное влияние на миоциты [40]. Во-вторых, гипотиреоз замедляет метаболические процессы в организме, в том числе и катаболизм принимаемых лекарственных средств, в том числе статинов, приводя к повышению их концентрации и усилению побочных реакций, в том числе на мышечную ткань [159]. Ну и наконец, можно предположить, что мышечные нарушения, свойственные гипотиреозу, имеют более медленный регресс, а иногда и их неполное исчезновение на фоне заместительной терапии [105, 155]. Так, например, имеются данные, что при благоприятном по своему прогнозу на фоне адекватной заместительной терапии левотироксином синдроме Хоффмана для полного разрешения симптомов и нормализации КФК требуется от 2 недель до нескольких лет. Это может быть связано, во-первых, со снижением уровня T3 даже при нормализации тиреоидного статуса в результате снижения внутримышечного дейодирования T4 в T3 [155]. Во-вторых, неполный ответ

мышечной ткани на терапию левотироксином может быть обусловлен степенью тяжести повреждения мышц и возрастом пациента [155]. В нашем исследовании о наличии предрасположенности к неполному исчезновению мышечных симптомов может свидетельствовать то, что у 27,5 % пациентов 3 группы (гипотиреоз+, статины-) имеется повышение КФК (не более 2 ВГН), у 5% повышение ЛДГ и у 12,5% повышение миоглобина крови. Более того, у пациентов групп 1 и 3 обнаруживается прямая корреляционная связь наличия боли и повышения мышечных ферментов с ТТГ ($p < 0,05$), что может говорить о влиянии степени компенсации.

Полученные результаты представляют практический интерес, поскольку данных о компенсированном гипотиреозе как возможном факторе риска СПМ-СПС недостаточно. Так, например, согласно последним российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза [64] гипотиреоз рассматривается лишь как причина дислипидемии, соответственно ведение пациента, принимающего статины, при наличии гипотиреоза ничем не отличается от пациентов без гипотиреоза. А именно, необходимо проверить уровень КФК до назначения препарата, если же его уровень выше 4 верхних границ норм (ВГН), статины не назначаются. В дальнейшем рутинного контроля КФК не требуется. Повторное его исследование проводится лишь при появлении мышечных симптомов. Однако, в связи с данными о том, что гипотиреоз в той или иной мере повышает вероятность возникновения СПМ-СПС, Wood-Allum SA и Shaw PJ в 2014 году [271] рекомендовали перед назначением статинов определять исходный уровень КФК и исследовать функцию щитовидной железы у всех пациентов, что является вполне справедливым. Во-первых, потому что пациенты с некомпенсированным гипотиреозом имеют некоторую резистентность к действию статинов, кроме того, сама компенсация гипотиреоза может привести к нормализации липидного спектра. Кроме того, не исключено развитие такого грозного состояния как рабдомиолиз при наличии двух провоцирующих факторов

(статины и недиагностированный гипотиреоз), случаи которого не раз описывались в литературе [111, 222, 223, 250].

Отдельно стоит вопрос о применении у больных больших доз статинов. Результаты данного исследования позволяют выразить определенные сомнения о целесообразности их широкого применения. В любом случае, необходим тщательный клинико-биохимический мониторинг, а в сомнительных случаях генотипирования по гену *SLCO1B1**5 (*c.521T>C*). Так согласно имеющимся данным рекомендованная доза статина составляет $\frac{1}{2}$ от терапевтической при выявлении генотипа *c.521TC* и $\frac{1}{4}$ - при генотипе *c.521CC* [60].

В свою очередь, что касается гипотиреоидной миопатии, единственным рациональным и эффективным методом лечения является своевременная и адекватная заместительная терапия, а именно достижение нормальных значений не только ТТГ и Т4, но и Т3. Таким образом, пациентам, предъявляющим жалобы на мышечные боли, целесообразно проверять уровень Т3 и при выявлении его низкого уровня, как рекомендует Sindoni A и соавторы [155], при наличии симптомов поражения мышц у больных компенсированным гипотиреозом, рекомендовать комбинированную терапию препаратами Т3 и Т4 для нивелирования уровня Т3, обусловленного недостаточной конверсией Т4 в мышечной ткани. Это может иметь практическое значение и у пациентов с наличием компенсированного гипотиреоза, принимающих статины, для снижения вероятности возникновения мышечной симптоматики и изменения мышечных маркеров. Кроме того пациентам с гипотиреозом, принимающим статины, вероятно, более эффективно поддерживать уровень ТТГ ниже 2,5 мЕд/л, что, безусловно, предоставляется возможным далеко не у всех пациентов в связи с высокой частотой ССЗ. Однако эффективность данных мероприятий в отношении предупреждения развития статин-ассоциированных мышечных поражений у пациентов с компенсированного гипотиреоза ещё необходимо изучить.

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, отмечаются 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. 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.
3. При постановке вопроса об использовании высоких доз статинов у пациентов с компенсированным гипотиреозом для определения прогноза и дальнейшего ведения пациента возможно проведение генотипирования по *SLCO1B1*5 (c.521T>C)*.
4. Применение статинов у пациентов с субклиническим гипотиреозом является показанием для начала заместительной терапии.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД - артериальное давление

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АРИБ – аффективный ранговый индекс боли

АсАТ – аспартатаминотрансфераза

АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе

АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину

ВГН – верхняя граница нормы

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИЧВД – индекс числа выделенных дескрипторов

КФК – креатинфосфокиназа

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

РИБ – ранговый индекс боли

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

СРИБ – сенсорный ранговый индекс боли

ТГ – триглицериды

ТЛ – терминальная латентность

ТТГ – тиреотропный гормон

Т3 – трийодтиронин

Т4 - тироксин

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХС общий – холестерин общий

ЭНМГ – электронейромиография

ЭРИБ – эффективный ранговый индекс боли

BFI – brief fatigue inventory (краткий опросник слабости)

ВР – интенсивность боли

BPI – brief pain inventory (краткий опросник боли)

ФИ – fatigue interference index (индекс влияния слабости)

FSI – fatigue severity index (индекс тяжести слабости)

FTI – fatigue total index (суммарный индекс слабости)

ГН – общее состояние здоровья

МН – психическое здоровье

МНs – психологический компонент здоровья

РФ – физическое функционирование

РНs – физический компонент здоровья

РП – pain interference index (индекс влияния боли)

PSI – pain severity index (индекс тяжести боли)

RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием

RP - ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием

SF – социальное функционирование

VT – жизненная активность

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные вопросы кардиоваскулярной эндокринологии / Н.А. Яицкий [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2008. – Т.8, №1. – С.6-12.
2. Антелава, О.А. Диагностические критерии идиопатических воспалительных миопатий. Проблемы их оптимизации / О.А. Антелава, С.Г. Раденска-Лоповок, Е.Л. Насонов // Современная ревматология. - 2014. – №3. – С. 56-65.
3. Багуенко, В.В. Статины: совместимость и безопасность при лечении больных с ишемической болезнью сердца / В.В. Багуенко, В.В. Товстуха // Украинский кардиологический журнал. – 2010. - №5.
4. Безопасность статинов в клинике внутренних болезней / И.С. Манякин [и др.] // Земский врач. - 2012. – №.3 – С. 20-22.
5. Безопасность статинов: за и против / М.Н. Долженко [и др.] // Дистанційне навчання. – 2010 - №2 – Т. 68.
6. Беловол, А.Н. Клиническая фармакология статинов и их роль в профилактике и лечении атеросклеротических заболеваний / А.Н. Беловол, И.И. Князькова // Провизор. - 2008. - № 03.
7. Белоусова, Е.С. Признаки риска развития миопатии, вызванной длительным приемом симвастатина (зокора) / Е.С. Белоусова, З.И. Микашинович, Т.Д. Коваленко // Фундаментальные исследования. – 2014. - №5. – С. 1197-1200.
8. Биологическая химия / Е.С. Северин [и др.] — М: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 364 с.
9. Бритов, А.Н. Биохимический, структурный и клинический анализ плеiotропных эффектов статинов / А.Н. Бритов, О.А. Гомазков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 5. – С. 92-102.
10. Взаимосвязь между уровнем ТТГ и некоторыми факторами сердечно-сосудистого риска при аутоиммунном тиреоидите и субклиническом

- гипотиреозе / Т.А. Некрасова [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2014. – Т.10, № 2. – С.16-21.
11. Влодавец, Д.В. Диагностические возможности МРТ мышц при нервно-мышечных заболеваниях / Д.В. Влодавец, Д.О. Казаков // Неврологический журнал. – 2014. – Т.19, №3. – С. 4-12.
 12. Воздействие розувастатина (мертенила) на факторы риска у лиц с артериальной гипертензией / О.А. Суджаева [и др.] // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. - 2015. - №4. – С.93-104.
 13. Возможности персонализированной терапии статинами в лечении ишемической болезни сердца и атеросклероза / У.Р. Махмудова [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2015. - №2. - С.57-61.
 14. Воспалительные миопатии: патогенез, клиника, диагностика, лечение / И.В. Литвиненко [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2015. – Т. 3, № 51. – С. 217-226.
 15. Выраженность коронарного атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца с различными функциональными состояниями щитовидной железы. / А.Р. Волкова [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. - № 3. – С. 7-13.
 16. Вышковский, Г.Л. РЛС. Энциклопедия лекарств / Г.Л. Вышковский, под ред. Ю.Ф. Крылов. – М.: Либрофарм, 2011. - 1368 с.
 17. Ген SLC01B1 в аспекте фармакокинетики / М.Ю. Котловский [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 1. - С. 5-15.
 18. Гильвег, А.С. Синдром запястного канала в пожилом возрасте / А.С. Гильвег, В.А. Парфенов // Неврология Психиатрия. – 2017. – Т.130, № 1. – С. 30-34.
 19. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания / А.Ф. Вербовой [и др.] // Фарматека. - 2015.- Т. 310. - № 17. – С. 36-37.
 20. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания / З.Н. Бланкова [и др.] // РМЖ. – 2014. – Т. 22, № 13. - С. 980-986.

21. Григоричева, Е.А. Фармакогенетические методы в оценке риска осложнений терапии статинами / Е.А. Григоричева, В.В. Евдокимов // Непрерывное медицинское образование и наука. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 32-35.
22. Дамулин, И.В. Неврологические нарушения при гипотиреозе / И.В. Дамулин, Г.О. Оразмурадов // Журнал неврологии и психиатрии. – 2011. - №3. – С.83-86.
23. Деева, Т.А. Алгоритм ведения пациентов с подозрением на статин-индуцированную миопатию (клинический случай тяжелой врожденной миопатии, развившейся на фоне длительного приема статинов) / Т.А. Деева, О.М. Драпкина // Consilium medicum. – 2015. - № 2. – С. 21-26.
24. Дженерики статинов: соотношение эффективности и безопасности. / В.П. Воронина [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. - №6. – С. 59-62.
25. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации / Д.М. Аронов [и др.] // Российский Кардиологический Журнал. – 2012. – №4 (приложение 1).
26. Дифференциальная диагностика мышечной слабости (обзор литературы) / О.А. Антелава [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2004. - № 14. – С.854.
27. Драпкина, О.М. Статины и миопатия: молекулярные механизмы / О.М. Драпкина, Е.М. Чернова, О.Н. Корнеева // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2012.– Т.8, №3 – С. 469-473.
28. Затейщиков, Д.А. Проблемы безопасности статинов / Д.А. Затейщиков // Фарматека. - 2005.- №8 – С.75–78.
29. Карпов, Ю.А. Европейские рекомендации по лечению дислипидемий. Липидснижающая терапия у пациентов с острым коронарным синдромом и чрескожными коронарными вмешательствами / Ю.А. Карпов, О.С. Булкина // Медицинский совет. - 2016. - №17. – С. 18-23.

30. Клинические и молекулярно-генетические аспекты липидного профиля у женщин с аутоиммунным тиреоидитом / О.Д. Рымар [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2015. - Т. 11, №4. - С. 21-30.
31. Кобалава, Ж.Д. Безопасность статинов: реальное и надуманное / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, Е.К. Шаварова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т.6, №2 – С. 105-12.
32. Колина, И.Б. Статины при хронической болезни почек: безопасность применения / И.Б. Колина // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. Спецвыпуск. «Актуальные вопросы нефрологии». – 2012. – С. 62-80.
33. Кузнецов, В.В. Статины в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний / В.В. Кузнецов, Ф.В. Юрченко // Международный неврологический журнал. – 2007. – № 6. – С. 29-35.
34. Лукьянов, М.В. Клиническая электромиография. История и перспективы / М.В. Лукьянов // Неврологический журнал. – 2013. - №2. – С. 59-64.
35. Лысенко И.М. Заболевания щитовидной железы: гипотиреоз / И.М. Лысенко // Охрана материнства и детства. – 2014. - № 1. – С. 74-83.
36. Мадиярова, М.Ш. Лечение первичного гипотиреоза: нерешенные вопросы / М.Ш. Мадиярова, Т.Б. Моргунова, В.В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2015. – Т.11, №1. – С. 22-34.
37. «Маски» гипотиреоза (описание клинического случая) / В.А. Ильченко [и др.] // Альманах клинической медицины. - 2014. - № 35. – С.116-118.
38. Международное общество по изучению атеросклероза (IAS): Меморандум Международного общества по изучению атеросклероза: Общие рекомендации по лечению дислипидемии. Полный отчет - 2014 [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.scardio.ru/content/Guidelines/IAS%20Position%20Paper%20Russian%20language.pdf>.
39. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины / В.Г. Кулес [и др.] – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 304 с.

40. Механизмы формирования неврологических нарушений при заболеваниях щитовидной железы / Р.А. Канаев [и др.] // Проблемы современной науки и образования. - 2016. - № 4 - С. 179-184.
41. Миастеническая миопатия. / А.Г. Санадзе [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – Т.107. - №9. – С.11-16.
42. Миронов, Л.Л. Рабдомиолиз / Л.Л. Миронов // Медицина неотложных состояний. - 2006. - № 6(7). – С. 7-14.
43. Муравьева, Г.В. Нервно-мышечные осложнения при заболеваниях щитовидной железы / Г.В. Муравьева, Ф.И. Девликамова // Практическая медицина. – 2013. - № 1 – С. 38-41.
44. Напалков, Д.А. Безопасность статинов: что нужно знать практикующему врачу? / Д.А. Напалков // Актуальные вопросы клинической фармакологии. – 2014. – Т. 10, № 3. – С. 334-338.
45. Неврология. Национальное руководство / под ред. Е.И. Гусева [и др.] – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 1035 с.
46. Николаев С.Г. Практикум по клинической электронейромиографии / С.Г. Николаев. - Иваново: Иван. гос. мед. академия, 2003. – 264 с.
47. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. - Москва: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. – 320с.
48. Новиков, В.И. Междисциплинарные аспекты синдрома гипотиреоза: диагностика и лечение / В.И. Новиков, К.Ю. Новиков // Эффективная фармакотерапия. - 2014. - № 46. - С. 50-54.
49. Одинак, М.М. Заболевания и травмы периферической нервной системы / М.М. Одинак, С.А. Живолупов. - Санкт-Петербург: СпецЛит, 2009. - 590 с.
50. Петров, В.И. Комплексная оценка предикторов статин-ассоциированного поражения мышечной ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца / В.И. Петров, О.Н. Смусева, Ю.В. Соловкина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 247-250.

51. Петунина, Н.А. Синдром гипотиреоза / Н.А. Петунина // Русский медицинский журнал. - 2005. – Т.15. - № 6(230). - С. 295-301.
52. Петунина, Н.А. Гипотиреоз в практике врача-терапевта: подходы к диагностике и лечению / Н.А. Петунина, Л.В. Трухина, Н.С. Мартиросян // Терапия. – 2017. - №3 (13). – С. 84-88.
53. Подзолков, А.В. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высоконормальный уровень ТТГ / А.В. Подзолков, В.В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2009. – Т.5. - №2. – С. 4-15.
54. Подзолков, А.В. Оценка динамики показателей липидного спектра и ранних предикторов эндотелиальной дисфункции при первичном гипотиреозе в зависимости от уровня ТТГ в пределах референсного диапазона / А.В. Подзолков, В.В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – Т.6. - №3. – С. 54-59.
55. Показатели липидного спектра крови и функциональное состояние щитовидной железы у больных ишемической болезнью сердца / А.Р. Волкова [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2009. – Т.27. - № 3. - С. 88-91.
56. Полиморфизм гена SLCO1B1 и статин-ассоциированная миопатия у российских пациентов / В.И. Петров [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 10. – С. 69–72.
57. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») / В.Н. Амирджанова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2008. - №1. – С. 36-48.
58. Потемкин, В.В. Эндокринология / В.В. Потемкин – Москва: Медицина, 1986. – с.143-144.
59. Раденска-Лоповок, С.Г. Основные разновидности воспалительных миопатий: морфологическая дифференциальная диагностика / С.Г. Раденска-Лоповок // Нервно-мышечные болезни. - 2012. - №1. – С.7-10.

60. Распространенность полиморфного маркера гена SLCO1B1 у пациентов с гиперлипидемией и некоторых полиморфных вариантов генов у больных с артериальной гипертензией / А.М. Сироткина [и др.] // Наука и современность: сб. материалов XXIV Международной заочной науч.-практ. конф. — Новосибирск: НП СиБАК, 2013. — С. 90–96.
61. Ревматические проявления гипотиреоза / Л.В. Теплова [и др.] // Современная ревматология. – 2017. - Т11, №2. – С. 47-53.
62. Ревматология. Национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насонова - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 746 с.
63. Региональные болевые синдромы мягких тканей в практике терапевта / Н.А. Шостак [и др.] // РМЖ. – 2017. - №9. - С. 648-652.
64. РКО/НОА/РосОКР: Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр, 2017 [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/noa.pdf>.
65. Романенкова, Ю.С. Дифференциальная диагностика неврологического дефицита при гипотиреозе / Ю.С. Романенкова, Т.И. Кузьминова, М.И. Кызымко // Международный научно-исследовательский журнал. - 2017. - №08 (62). – С. 143-148.
66. Рудой, А.С. Миопатический синдром как клиническая маска гипотиреоза / А.С. Рудой, Т.А. Нехайчик // Лечебное дело. - 2013. – №3 (31) – С. 60-65.
67. Рудык, Ю.С. Безопасность статинотерапии: существует ли проблема? / Ю.С. Рудык // Здоровье Украины. - 2010. - №5. – С. 34-36.
68. Рымар, О.Д. Назначение статинов у пациентов с гипотиреозом: возможные риски / О.Д. Рымар, С.В. Мустафина, Ю.А. Малышенко // Атеросклероз. – 2012. Т. 8. - №2.- С. 32-38.
69. Сальникова, И.А. Роль стимуляционной электронейромиографии в диагностике миастенического синдрома у больной с гипотиреозом / И.А. Сальникова, Е.Ю. Титова // Клиническая практика. – 2010. – Т.2. - №2. – С.41-42.

70. Санадзе А.Г. Клиническая электромиография для практических неврологов / А.Г. Санадзе, Л.Ф. Касаткина - М: ГЭОТАР-Медиа, 2009. -64с.
71. Семенова, А.Е. Фармакологические аспекты терапии статинами / А.Е. Семенова, И.В. Сергиенко // Атеросклероз и дислипидемии. - 2013.- №2. – С.4-18.
72. Сивков, А.С. Исследование сравнительной фармакокинетики широко применяемых гиполипидемических препаратов из группы статинов / А.С. Сивков // Клиническая фармакология. - 2012. - №2. – С. 98-104.
73. Смусева, О.Н. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных препаратов: система мониторинга и перспективы оптимизации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний: дисс. ... д-ра. мед. наук: 14.03.06 / О.Н. Смусева – Волгоград: ВолгГМУ, 2014. - 266 с.
74. Сорокин, Ю.Н. Неотложные неврологические состояния при патологии щитовидной железы / Ю.Н. Сорокин // Медицина неотложных состояний. – 2012. - №6(45). – С. 9-13.
75. Субклинический гипотиреоз – новый фактор сердечно-сосудистого риска / А.Р. Волкова [и др.] // Терапия. – 2016. – Т.10, №6. – С. 23-28.
76. Сычев, Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов (рекомендации для практикующих врачей) / Д.А. Сычев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 89с.
77. Сычев, Д.А. Прикладные аспекты применения фармакокинетического тестирования по SLCO1B1 для прогнозирования развития статин-индуцированной миопатии применения статинов / Д.А. Сычев, Г.Н. Шуев, А.Б. Прокофьев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2013. - Т. 9, № 6. – С. 698-700.
78. Траян, Д.А. Значение электронейромиографии в диагностике и прогнозе лечения заболеваний нервно-мышечной системы / Д.А. Траян // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2007. - №3. – С. 76-78.

79. Ушкалова, Е.А. Миопатии и рабдомиолиз при применении гипохолестеринемических препаратов / Е.А. Ушкалова // Фарматека. – 2002.– №7-8 (59). – С. 74-80.
80. Фадеев, В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение / В.В. Фадеев – Москва: Видар-М, 2005. – 240с.
81. Фадеев, В.В. По материалам клинических рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации по лечению гипотиреоза / В.В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. - 2014. – Т.10. - №4. – С. 9-19.
82. Фадеев, В.В. Современные принципы диагностики и лечения гипотиреоза / В.В. Фадеев // Земский врач. – 2010. - №2. – С.13-16.
83. Фадеев, В.В. Гипотиреоз: руководство для врачей / В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко. - Москва: РКИ «Северо-пресс», 2002. – 216 с.
84. Фармакогенетическое тестирование по аллельному варианту SLC01B1*5: значение для персонализации дозирования статинов у пациентов с гиперлипидемиями / А.М. Воскобойников [и др.] // Бюллетень Медицинских Интернет-конференций. – 2013. – Т.3, №6. - С. 975-976.
85. Функциональное состояние щитовидной железы у больных ишемической болезнью сердца жителей Санкт-Петербурга / А.Р. Волкова [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. - № 4. – С. 46-52.
86. Хапалюк, А.В. Механизмы атерогенеза и статины / А.В. Хапалюк // Лечебное дело. – 2013. – 2 (30) Т.30 - №2. – С. 31-40.
87. Харченко Ю.А. Адекватная оценка боли – залог ее успешного лечения [Электронный ресурс] / Ю.А. Харченко // Universum: Медицина и фармакология. - 2014.- Т.5 - №4. – С.1-16. – Режим доступа: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1229>
88. Шостак, Н.А. Миалгии: подходы к дифференциальной диагностике, лечение / Н.А. Шостак // Современная ревматология. – 2013. - №3. – С.21-24.

89. Шостак, Н.А. Болевой синдром: некоторые диагностические аспекты / Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк // Клиницист. – 2016. – Т. 10, №1 – С.10-11.
90. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний / Б.М. Гехт [и др.] — Таганрог: ТРТУ, 1997. — 370 с.
91. AACE/ACE Guidelines for the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease / P.S. Jellinger [et al.] // Endocr Pract. – 2017. – Vol. 23 (suppl. 2).
92. Abbasinazari, M. The effects of simvastatin on the serum concentrations of thyroid stimulating hormone and free thyroxine in hypothyroid patients treated with levothyroxine / M. Abbasinazari, M. Makhjavani M, S. Gogani // Iranian Journal of Medical Sciences. – 2011. – Vol. 36, №2. – P. 80-83.
93. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins / R.C. Pasternak [et al.] // Circulation. - 2002. – Vol. 106, № 8. – P. 1024-28.
94. Abd, T.T. Statin-induced myopathy: a review and update / T.T. Abd, T.A. Jacobson // Expert Opin Drug Saf. – 2011. – Vol. 10. – P. 373–387.
95. Abdulrazaq, M. Electrophysiologic and clinico-pathologic characteristics of statin-induced muscle injury / M. Abdulrazaq, F. Hamdan, W. Al-Tameemi // Iran J Basic Med Sci. – 2015. – Vol. 18, №8. – P. 737-44.
96. Acute kidney injury after Chernobyl / R.C. Cann [et al.] // Kidney Int. – 2015. – Vol. 88, №4. – P. 923-925.
97. Acute Onset Significant Muscle Weakness in Patient Awaiting Liver Transplantation: Look for Statins / N.S. Choudhary [et al.] // J Clin Exp Hepatol. - 2017. - Vol.7, №1. - P. 66-67.
98. Adolescent with Rhabdomyolysis due to Undiagnosed Hypothyroidism [Electronic resource] / F.R. Moeller, N. Zecavati, R. Sherafat-Kazemzadeh [et al.] // Case Rep Pediatr. – 2011. – Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/670673>.
99. Agrawal, S. Rare disease. Kocher-Debre-Semelaigne Syndrome / S. Agrawal, P. Thakur // BMJ Case Rep. – 2010.

100. Ahmad, Z. Statin intolerance / Z. Ahmad // *Am J Cardiol.* – 2014. – Vol.113, №10. – P. 1765-1771.
101. Al-Sulaiman, A.A. Statin-Induced Myopathy: A Clinical Perspective / A.A. Al-Sulaiman, F.A. Al-Khamis // *Bahrain Medical Bulletin.* – 2009. – Vol.31, №2. – P.80-82.
102. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update / R.S. Rosenson [et al.] // *Journal of Clinical Lipidology.* - 2014. – Vol. 8. - P.58–71.
103. Apostolopoulou, M. The role of mitochondria in statin-induced myopathy / M. Apostolopoulou, A. Corsini, M. Roden // *Eur. J. of Clin. Investigation.* – 2015. – Vol. 45, №7. – P. 745–754.
104. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed statin myopathy / B. Taylor [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol. 238, № 2. – P. 329–335.
105. A Rare Manifestation of Hypothyroid Myopathy: Hoffman's Syndrome / K.W. Lee [et al.] // *Endocrinol Metab.* – 2015. – Vol. 30, № 4. – P. 626-630.
106. A severe myopathy case in aged patient treated with high statin dosage / E. Canzonieri [et al.] // *Elsevier. Toxicology Reports.* - 2017. – Vol. 4. – P. 438-440.
107. Assessment of pain / H. Breivik [et al.] // *British Journal of Anaesthesia.* - 2008. – Vol.101, №1. – P. 17–24.
108. Association between statin-associated myopathy and skeletal muscle damage / M.G. Mohaupt [et al.] // *CMAJ.* – 2009. – Vol. 181, № 1-2. – P. 11-18.
109. Attitude of outpatients with neuromuscular diseases in Japan to pain and use of analgesics / Y. Abe [et al.] // *J Neurol Sci.* – 2008. – Vol. 267, №1-2. – P. 22-27.
110. Babic-Naglic, D. The diagnostics of chronic musculoskeletal pain / D. Babic-Naglic // *Reumatizam.* – 2007. – Vol.54, №2. – P. 32-36.
111. Bar, S.L. Asymptomatic hypothyroidism and statin-induced myopathy / S.L. Bar, D.T. Holmes, J. Frohlich // *Can Fam Physician.* - 2007. – Vol. 53. – P. 428-431.
112. Baumgartner, C. Subclinical hypothyroidism: summary of evidence in 2014 / Baumgartner, C., Blum MR, Rodondi N. // *Swiss Med Wkly.* – 2014. – Vol.14 - W14058.

113. Carrion, R.E. Renal failure due to simvastatin-induced rhabdomyolysis in a patient with subclinical hypothyroidism / R.E. Carrion, A.L. Jimenez, S.F. Garcia // *Farm Hosp.* - 2010. – Vol.34, №1. – P. 45-46.
114. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 38-2014: An 87-Year-Old Man with Sore Throat, Hoarseness, Fatigue, and Dyspnea / C.A. Iyasere [et al.] // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 371, № 24. – P. 2321-2327.
115. Chaw, C. Kocher-Debre-Semelaigne Syndrome: Hypothyroid Muscular Pseudohypertrophy – a rare report of two cases [Electronic resource] / C. Chaw, P. Shaw // *Case Rep Endocrinol.* – 2012. – Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/153143>.
116. Cleeland, S.C. The Brief Pain Inventory. User guide [Electronic resource]. - 2009. – Available at: https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/BPI_UserGuide.pdf.
117. Cleeland, S.C. Pain assessment: global use of Brief Pain Inventory / S.C. Cleeland, K.M. Ryan // *Ann Acad Med Singapore.* – 1994. – Vol. 23, №2. – P.129-138.
118. Clinical Features and Treatment Outcomes of Necrotising Autoimmune Myopathy / C.D. Kassardjian [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2015. – Vol. 72, № 9. – P. 996-1003.
119. Clinical features on patients with myasthenia gravis associated with autoimmune diseases / M. Kanazawa [et al.] // *Eur J Neurol.* – 2007. – Vol. 14, № 12. – P. 1403-4.
120. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients / C. Newman [et al.] // *Am J Cardiol.* - 2006. – Vol. 97, № 1. – P. 61-7.
121. Criqui, M.H. Low and lowered cholesterol and total mortality / M.H. Criqui, B.A. Golomb // *Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol.44, №5. – P. 1009–1010.
122. Denys, E.H. Asymptomatic Lambert-Eaton Syndrome / E.H. Denys, V.A. Lennon // *Muscle Nerve.* – 2014. – Vol. 49, №5. - P. 764-7.

123. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update / G.B Mancini [et al.] // *Can J Cardiol.* – 2016. – Vol. 32, № 7. – P. 35-65.
124. Differential effect of the rs4149056 variant in SLCO1B1 on myopathy associated with simvastatin and atorvastatin / L.R. Brunham [et al.] // *The Pharmacogenomic Journal.* - 2012. – Vol.12. – P. 233-237.
125. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study / H. Zhang [et al.] // *Ann Int Med.* – 2013. – Vol. 158. – P. 526—534.
126. Du Souich, P. Myotoxicity of statins: Mechanism of action / P. Du Souich, G. Roederer, R. Dufour // *Pharmacol Ther.* – 2017. – Vol. 175. – P. 1-16.
127. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials / Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration [et al.] // *Lancet.* - 2015. – Vol. 385. – P. 1397-1405.
128. Effectiveness and tolerability of every-other day rosuvastatin dosing in patients with prior statin intolerance / J.M. Backes [et al.] // *Ann Pharmacother.* – 2008. – Vol.42. – P. 341-346.
129. Effect of thyroid hormone status and concomitant medication on statin induced adverse effects in hyperlipidemic patients / E. Berta [et al.] // *Pharmazie.* - 2014. – Vol.69, №6. – P. 420-423.
130. Effects of thyroid hormones on skeletal muscle bioenergetics. In vivo phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy study of humans and rats / Z. Argov [et al.] // *J Clin Invest.* - 1988. – Vol. 81, №6. – P.1695-1701.
131. Effect of Hypothyroidism on Motor Nerve Conduction Studies: A Cross Sectional Study [Electronic resource] / A. Faraz [et al.] // *Ann Int Med Den Res.* - 2017. – Vol. 3, № 2. - Available at: <http://dx.doi.org/10.21276/aimdr.2017.3.2.PH1>.
132. Effects of statins on energy and fatigue with exertion: results from a randomized controlled trial free / B. Golomb [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 172. – P. 1180–1182.

133. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation* / B.A. Parker [et al.] // 2013. – Vol. 127. – P. 96 -103.
134. Electromyographic Findings in Overt Hypothyroidism and Subclinical Hypothyroidism / E.O. Akarsu [et al.] // *TJN*. - 2013. – Vol.19, №4. – P. 128-133.
135. Electroneuromyography and neuromuscular findings in 16 primary hypothyroidism patients / M.W. Crus [et al.] // *Arg Neuropsiquiatr*. – 1996. – Vol. 54, №1. – P. 12-18.
136. Electrophysiological Examination of the Median and Ulnar Nerve in Patients with Clinical and Subclinical Hypothyroidism: A Case-Control Study / A. Arikanoğlu [et al.] // *Archives of Neuropsychiatry*. - 2012. – Vol. 49, №4. - P. 304-307.
137. Electrophysiologic changes in patients with untreated primary hypothyroidism / F. Eslamian [et al.] // *J Clin Neurophysiol*. - 2011. - Vol. 28, № 3. – P. 323-8.
138. El-Salem, K. Neurophysiological Changes in Neurologically Asymptomatic Hypothyroid Patients: A Prospective Cohort Study / K. El-Salem, F. Ammari // *J Clin Neurophysiol*. 2006. – Vol. 23, № 6. – P. 568-572.
139. Elsby, R. Understanding the Critical Disposition Pathways of Statins to Assess Drug-Drug Interaction Risk During Drug Development: It's Not Just About OATP1B1 / R. Elsby, C. Hilgendorf, K. Kenner // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2012. – Vol. 92, № 5. – P. 584-598.
140. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias / Z. Reiner [et al.] // *Eur Heart J*. - 2011. - Vol. 32. - P. 1769-818.
141. Evidence of plasma CoQ10-lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: A double-blind, placebo-controlled study / G. Ghirlanda [et al.] // *J Clin Pharmacol*. – 1993. – Vol. 33. – P. 226-9.
142. Feng, Q. Individualized risk for statin-induced myopathy / Q. Feng, A.R. Wilke, T.M. Baye // *Pharmacogenomics*. – 2012. – Vol. 13, № 5. – P. 579-594.
143. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force / J. M. McKenney [et al.] // *Am J Cardiol*. - 2006. – Vol. 97 (suppl1). - P.89-94.

144. Gemici, G. Rhabdomyolysis due to cerivastatin monotherapy / G. Gemici, A. Toprak, A. Oktay // *Am J Med.* 2001. – Vol.110, № 9. – P.742.
145. Hak, A.E. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly woman – the Rotterdam Study / A.E. Hak // *Ann. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 132, №4. — P. 270-8.
146. Harper, C.R. Evidence-based management of statin myopathy / C.R. Harper, T.A. Jacobson // *Curr Atheroscler Rep.* – 2010. – Vol. 12. – P. 322-330.
147. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial / Heart Protection Study Collaborative Group // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360, № 9326. – P. 7-22.
148. HMG-CoA Reductase Inhibitors (statins) might Cause High Elevations of Creatine Phosphokinase (CK) in Patients with Unnoticed Hypothyroidism / K. Tokinaga [et al.] // *Endocrine Journal.* – 2006. – Vol. 53, № 3. – P. 401-405.
149. Hoffman disease: MR imaging of thyroid myopathy / J. Chung [et al.] // *Skeletal Radiol.* – 2015. – Vol. 44, №11. – P. 1701-4.
150. Hoffman syndrome: a case report [Electronic resource] / Senanayake M.S.H. [et al.] // *Int Arch Med.* – 2014. – Vol.7. - Available at: <https://dx.doi.org/10.1186/1755-7682-7-2>.
151. Hoffman's syndrome: pseudohypertrophic myopathy as initial manifestation of hypothyroidism. Case report / L.F. Vasconcellos [et al.] // *Arq. Neuropsiquiatr.* — 2003. — Vol. 61, № 3B. — P. 851-854.
152. Hung, Y.T. Hypothyroidism presenting as hypercholesterolaemia and simvastatin-induced myositis / Y.T. Hung, V.T. Yeung // *Hong Kong Med J.* - 2000. – Vol. 6, № 4. – P. 423-4.
153. Husband, A. Managing statin-induced myopathy / A. Husband // *Clinical Pharmacist.* - 2009. – Vol. 1. – P. 31-32.
154. Hypothyroidism as a risk factor for statin intolerance / C.D. Robison [et al.] // *J Clin Lipidol.* - 2014. – Vol. 8, №4. – P. 401-7.

155. Hypothyroid myopathy: A peculiar clinical presentation of thyroid failure. Review of the literature / A. Sindoni [et al.] // *Rev Endocr Metab Disord.* – 2016. – Vol. 17, №4. - P. 499-519.
156. Impact of SLCO1B1 521T>C and 388A>G polymorphisms on response to atorvastatin in the Albanian population / A. Daka [et al.] // *Macedonian pharmaceutical bulletin.* – 2016. – Vol.62. – P. 569-570.
157. Incidence of skeletal muscle disorders after statins' treatment: Consequences in clinical and EMG picture / M. Drobny [et al.] // *Neuroendocrinol Lett.* – 2014. – Vol. 35(2). – P.123-8.
158. Influence of Stem Cell Therapy on Statin-induced Myopathy of Skeletal Muscle in Female Rats / A.A. Farouk [et al.] // *TJN.* – 2002. – Vol. 1, №84. – P. 136-144.
159. Intolerance to Statins: Mechanisms and Management / R. Bitzur [и др.] // *Diabetes Care J.* – 2013. – Vol. 36 (suppl 2) – P. 325-330.
160. In vivo and in vitro effects of statins on lymphocytes in patients with Hashimoto's thyroiditis / S. Gullu [et al.] // *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* - 2005. – Vol. 153. – P. 41-48.
161. Jacobson, T.A. Toward “pain – free” statin prescribing: clinical algorithm for diagnosis and management of myalgia / T.A. Jacobson // *Mayo Clinic Proceedings.* – 2008. – Vol. 83 – P. 687-700.
162. Jbara, Y. Rhabdomyolysis in the Setting of Induced Hypothyroidism and Statin Therapy: A Case Report / Y. Jbara, D. Bricker // *Eur Thyroid J.* – 2015. – Vol.4, № 1. – P. 62-64.
163. Joy, T.R. Narrative review: Statin-related myopathy / T.R. Joy, R.A. Hegele // *Ann Intern Med.* - 2009. – Vol. 150. – P. 858-68.
164. Kaminsky, P. Thyroid Hormonas and Muscle Bioenergetics / P. Kaminsky, M. Klein, M. Duc // *BAM.* - 1993. - Vol. 3, № 1. - P. 17-21.
165. Kapstad, H. Psychometric properties of the Brief Pain Inventory among patient with osteoarthritis undergoing total hip replacement surgery / H. Kapstad, B. Rokne B, K. Stavem // *Health Qual Life Outcomes.* – 2010. – Vol. 8. – P. 148.

166. Katsberg, H.D. Toxic and Endocrine Myopathies / H.D. Katsberg, C.D. Kassardjian // *Continuum (Minneapolis)*. – 2016. – Vol. 22, № 6. – P. 1815-1828.
167. Kececi, H. Hormone replacement therapy in hypothyroidism and nerve conduction study / H. Kececi, Y. Degirmenci // *Neurophysiol Clin.* – 2006. – Vol. 36, № 2. – P. 79-83.
168. Kedlaya, D. Hypothyroid Myopathy [Electronic resource] / D. Kedlaya, D. Echeverry // Omaha (NE): Emedicine. - 2008. Available at: <http://emedicine.medscape.com/>.
169. Kiernan, T.J. Simvastatin induced rhabdomyolysis and an important clinical link with hypothyroidism / T.J. Kiernan, M. Rochford, J.H. McDermoff // *Int J Cardiol.* – 2007. – Vol. 119, № 3. – P. 374-376.
170. Kisakol, G. Rhabdomyolysis in a patient with hypothyroidism / G. Kisakol, R. Tunc, A. Kaya // *Endocr. J.* - 2003. - Vol. 50, № 2. - P. 221-3.
171. Kisch, E. Interaction between simvastatin and L-thyroxine / E. Kisch, H.S. Segall // *Ann Intern Med.* – 2005. – Vol. 143, № 7. – P. 547.
172. Klein, I. Thyroid Disease and the Heart / I. Klein, S. Danzi // *Curr Probl Cardiol.* - 2016. – Vol. 41, № 2. – P. 65-92.
173. Krieger, E.V. Hypothyroidism misdiagnosed as intolerance / E.V. Krieger, R.H. Khopp // *Ann Intern Med.* - 2009. – Vol. 151, № 1. – P. 72.
174. Kursat, S. A case of rhabdomyolysis induced acute failure secondary to statin-fibrate-derivative combination and occult hypothyroidism / S. Kursat, T. Alici, H.B. Colak // *Clin Nephrol.* – 2005. – Vol. 64, № 5. – P. 391-393.
175. Mangaraj, S. Hoffman's syndrome- a rare facet of hypothyroid myopathy / S. Mangaraj, G. Sethy // *J Neurosci Rural Pract.* - 2014. – Vol. 5, № 4. – P. 447-448.
176. Mohassel, P. The Spectrum of statin Myopathy / P. Mohassel, A.L. Mammen // *Curr Opin Rheumatol.* – 2013. – Vol. 25, № 6. – P. 747-752.
177. Madariaga, M.G. Polymyositis-like syndrome in hypothyroidism: review of cases reported over the past twenty-five years / M.G. Madariaga // *Thyroid.* - 2002. - Vol. 12, № 4. - P. 331-6.

178. Maiese, M.L. Managing statin intolerance [Electronic resource] / M.L. Maiese // Heartbeat. - 2008. - №129. - Available at: http://02b6616.netsolhost.com/heartbeat/heartbeat_129_oct2008.pdf.
179. Mamarabadi, M. Hypothyroidism, the main thyroid dysfunction in Iranian patients with myasthenia gravis: A case serie / M. Mamarabadi, H. Razjouyan, M. Moghaddasi // Iran J Neurology. – 2011. – Vol. 10, № 1-2. - P. 22-25.
180. Mammen, A.L. Statin-Associated Autoimmune Myopathy / Mammen, A.L. // N Engl J Med. 2016. – Vol. 374. – P.664-9.
181. Manoj, K. Myopathy in patients taking atorvastatin: A pilot study / Manoj K., Jain N., Madhu S.V. // Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. – 2017. – Vol.4, №21. – P. 504-509.
182. McKelvie, P.A. Myopathy Associated with HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins): A series of 10 Patients and Review of the Literature / P.A. McKelvie, X. Dennett // J Clin Neuromuscul Dis. - 2002. – Vol. 3, №4. – P. 143-148.
183. Mehrotra, P. Kocher-Debre-Semelaigne Syndrome: regression of pseudohypertrophy of muscles on thyroxine / P. Mehrotra, M. Chandra, M. Mitra // Arch Dis Child. - 2002. – Vol. 86, №3. – P. 224.
184. Melzack, R. Pain measurement and assessment / R. Melzack // N.Y. Raven Press. – 1983. – P. 41-47.
185. Melzack R. The short-form McGill Questionnaire / R. Melzack // Elsevier. – 1987. – Vol. 30. - P. 191-197.
186. Miao Hu. Safety of statins: an update / Miao Hu, B.M.Y. Cheung, B. Tomlinson B // Ther Adv Drug Saf. – 2012. – Vol. 3, № 3. – P. 133-144.
187. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study / E. Bruckert [et al.] // Cardiovasc Drugs Ther. - 2005. – Vol.19, №6. – P. 403-414.
188. Mrabet, H. Myotonia and hypothyroidism / H. Mrabet, S. Masmoudi, A. Mrabet // Rev Neurol (Paris). – 2007. - Vol. 163, № 8-9. – P. 837-9.
189. Muscle morphology and metabolism in hypothyroid myopathy: effects of treatment / A.A. Khaleeli [et al.] // J Clin Pathol. – 1983. – Vol. 36. – P. 519-526.

190. Muscle problem due to statins: underestimated / S.P. Janssen [et al.] // *Ned Tijdschr Geneesk.* – 2010. – Vol. 154. - A1684.
191. Musculoskeletal symptoms as a presenting sign of long-standing hypothyroidism / M. Krupski [et al.] // *Isr J Med Sci.* - 1987. - Vol. 23(11). - P. 1110-3.
192. Myoedema: A clinical pointer to hypothyroid myopathy / G. Vignesh [et al.] // *Indian J Endocrinol Metab.* - 2013. – Vol. 17, № 2. – P. 352.
193. Myxoedema revealed by simvastatin induced myopathy / M.A. Al-Jubouri [et al.] // *BMJ.* – 1994. – Vol.308, №6928. – P.588.
194. Needham, M. Statin myotoxicity: a review of genetic susceptibility factors / M. Needham, F.L. Mastaglia // *Neuromuscul Disord* 2014. – Vol. 24. – P.4–15.
195. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study / R.F. Duyff [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* - 2000. – Vol. 68. – P. 750-5.
196. Neuromuscular status in hypothyroidism / S.N. Rao [et al.] // *Acta Neurol Scand.* - 1980. – Vol. 61, № 3. – P. 167-177.
197. Neuromuscular status of thyroid diseases: a prospective clinical and electrodiagnostic study / G. Somay [et al.] // *Electromyogr Clin Neurophysiol.* – 2007. –Vol. 47. – P. 67-78.
198. No impact of SLCO1B1 512T>C, 388A>G and 411G>A polymorphisms on response to statin therapy in the Greek population / E. Giannakopoulou [et al.] // *Mol Biol Rep.* – 2014. – Vol.41, № 7. – P. 4631-4638.
199. OATP1B1: an important factor in hepatic thyroid hormone and estrogen transport and metabolism / W.M. Van der Deure [et al.]. // *Endocrinology.* – 2008. – Vol. 149, № 9. – P. 4695-4701.
200. Omar, M.A. FDA adverse event reports on statin associated rhabdomyolysis / M.A. Omar, J.P. Wilson // *Ann Pharmacother.* - 2002. – Vol. 36. – P.288-95.
201. Optimizing Cholesterol Treatment in Patient With Muscle Complaints / R.R. Rosenson [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2017. –Vol. 70. – P. 1290-1301.
202. Outcomes in 45 patients with statin associated Myopathy / K.E. Hansen [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2005. – Vol. 165. – P.2671-6.

203. Paganoni, S. Electrodiagnostic evaluation of myopathies / S. Paganoni, A. Amato // *Phys Med Rehabil Clin N Am.* – 2013. - Vol. 24, № 1. – P. 193-207.
204. Pai, D.N. Rheumatological Manifestation in Hypothyroidism / D.N. Pai, R. Desai, B.G. Dharmanand // *JK SCIENCE.* - 2001. – Vol. 3, № 3. – P. 113-115.
205. Patient specific genetic and clinical factors are associated with statin-related myotoxicity of moderate severity: a case-control study / N.S. Bakar [et al.] // *Atherosclerosis* 2017. – Vol.263. - e243.
206. Phenotype standardization for statin-induced myotoxicity / A. Alfirevic [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* – 2014. – Vol. 96, №4. – P. 470— 476.
207. Pravastatin-associated myopathy. Report of a case / T. Scalvini [et al.] // *Recenti Prog Med.* – 1995. – Vol.86, № 5. – P. 198-200.
208. Prevalence and risk factors of muscle complications secondary to statins / K. El-Salem [et al.] // *Muscle Nerve.* – 2011. – Vol. 44. – P. 877-81.
209. Prevalence of musculoskeletal pain and statin use / C. Buettner [et al.] // *J Gen Intern Med.* - 2008. – Vol. 23. – P. 1182-6.
210. Prevalence of Myopathy in Subjects on Statin Therapy Attending the National Center for Diabetes, Endocrinology and Genetics in Jordan [Electronic resource] / Y. Khelif [et al.]. // *Endocrinol Metab Syndr.* - 2015. – Vol. 4, № 4. - Available at: <http://dx.doi.org/10.4172/2161-1017.1000204>.
211. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients / E.J. Mills [et al.] // *J Am College Cardiology.* – 2008. – Vol. 52, № 22. – P. 1769-1781.
212. Qari, F.A. Severe rhabdomyolysis and acute renal failure secondary to use of simvastatin in undiagnosed hypothyroidism / F.A. Qari // *Saudi J Kidney Dis Transpl.* – 2009. – Vol. 20, №1. - P. 127-9.
213. Raju, S.B. Management of statin intolerance / S.B. Raju, K. Varghese, K. Madhu // *Indian J Endocrinol Metab.* - 2013. - Vol. 17, № 6. - P. 977-982.
214. Rallidis, L.S. Managing the underestimated risk of statin-associated myopathy / L.S. Rallidis, K. Fountoulaki, M. Anastasiou-Nana // *International Journal of Cardiology* 2012. – Vol. 159. – P. 169–176.

215. Ramdass, M.J. Simvastatin-induced bilateral leg compartment syndrome and myonecrosis associated with hypothyroidism / M.J. Ramdass, G. Sinfh, B. Andrews // *Postgrad Med.* – 2007. – Vol. 83, № 977. – P. 152-153.
216. Ramkumar, S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects / S. Ramkumar, A. Raghunath, S. Paghunath // *Acta Cardiol Sin.* - 2016. – Vol. 32, № 6. – P. 631-639.
217. Rando, L.P. Successful reintroduction of statin therapy after myositis: was there another cause? / L.P. Rando, S.A. Cording, H.H. Newnham // *Med J Aust.* – 2004. – Vol. 180, № 9. – P. 472-473.
218. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) / Scandinavian Simvastatin Survival Study Group // *Lancet.* 1994. – Vol. 344, № 8934. – P. 1383-1389.
219. Reduced thyroid volume and nodularity in dyslipidaemic patients on statin treatment / C. Capelli [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2008. – Vol. 68, №1. – P. 16-21.
220. Results of a safety initiative for patients on concomitant amiodarone and simvastatin therapy in a Veterans Affairs medical center / S. Karimi [et al.] // *J Manag Care Pharm.* - 2010. – Vol. 16, № 7. – P. 472-481.
221. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury Associated with Hypothyroidism and Statin Therapy / P. Ahn [et al.] // *Endocrinol Metab (Seoul).* – 2013. – Vol. 28, №4. - P. 331–334.
222. Rhabdomyolysis due to the additive effect of statin therapy and hypothyroidism: a case report / E. Yeter [et al.] // *J Med Case Reports.* – 2007. – Vol. 1. – P. 130.
223. Rhabdomyolysis induced acute renal failure secondary to statins / R. Ram [et al.] // *Indian J Nephrol.* 2013. – Vol. 23, № 3. – P. 211–213.
224. Rhabdomyolysis induced by simvastatin-diltiazem interaction in unrecognized hypothyroidism / R. Zhang [et al.] // *J Geriatr Cardiol.* – 2010. – Vol. 7, № 2. – P. 126-128.

225. Ridker, P.M. The JUPITER Trial. Results, Controversies, and Implications for Prevention / P.M. Ridker // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. - 2009. – Vol. 2. – P. 279-285.
226. Risk identification and possible countermeasures for muscle adverse effects during statin therapy / P. Magni [et al.] // *Eur J Intern Med*. – 2015. – Vol. 26, № 2. – P. 82-88.
227. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials / A. Kashani [et al.] // *Circulation*. - 2006. – Vol. 114, № 25. – P. 2788-97.
228. Rizos, C.V. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile / C.V. Rizos, M.S. Elisaf, E.N. Liberopoulos // *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. – 2011. – Vol. 5. – P. 76-84.
229. Rojas-Fernandez, C.H. Is statin-associated cognitive impairment clinically relevant / C.H. Rojas-Fernandez, J.C.F. Cameron // *The Annals of Pharmacotherapy*. – 2012. – Vol. 46. – P. 549–557.
230. Romero, P.F.J. Hypercholesterolemia, rhabdomyolysis and hypothyroidism / P.F.J. Romero, B.J.L. Perez // *Rev Clin Esp*. – 2003. – Vol. 203, № 3. – P. 163-164.
231. Ruff, R.L. Endocrine myopathy / R.L. Ruff, J. Weissmann // *Neurol Clin*. 1988. – Vol. 6, № 3. – P. 575-592.
232. Safety of statins / D. Maji [et al.] // *Indian J. Endocrinol. Metab*. – 2013. – Vol. 17, № 4 – P. 636.
233. Sathasivam, S. Statin induced myopathy / S. Sathasivam, B. Lecky // *BMJ*. – 2008. – Vol. 337. - P. 1159-62.
234. Saxon, D.R. Statin Intolerance: A literature Review and Management Strategies / D.R. Saxon, R.H. Eckel // *Prog Cardiovasc Dis*. - 2016. – Vol.59, № 2. – P. 153-164.
235. Scripps Mercy Clinical Research Center. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels / P.S. Phillips [et al.] // *Ann Intern Med*. – 2002. – Vol. 137. – P. 581-5.

236. Self-management practices among primary care patients with musculoskeletal pain and depression / T.M. Damush [et al.] // *J Behav Med.* - 2008. – Vol. 31, №4. – P. 301-7.
237. Sewright, K.A. Statin myopathy: incidence, risk factors, and pathophysiology / K.A. Sewright, P.M. Clarkson, P.D. Thompson // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2007. – Vol. 9. – P. 389–396.
238. Shuman-Paretsky, M.J. Psychometric properties of Brief Fatigue Inventory in community dwelling older adults / M.J. Shuman-Paretsky, J. Belser-Ehrlich, R. Holtser // *Arch Phys Med Rehabil.* – 2014. – Vol. 95, № 8. – P. 1533-1539.
239. Sinzinger, H. Muscular side effects of statins / H. Sinzinger, R. Wolfram, B.A. Peskar // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 163–171.
240. SLCO1B1 polymorphism markedly affect the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenet Genomics* / M.K. Pasanen [et al.] // 2006. – Vol. 16. – P. 873-9.
241. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy - a genomewide study / The SEARCH Collaborative Group // *The N Engl J Med.* – 2008. - Vol. 359, № 8. – P. 789-799.
242. Smithson, J. Drug induced muscle disorders / J. Smithson // *Clinical update.* – 2009. – Vol. 28, №12. – P. 1056-1062.
243. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management / E.S. Stroes [et al.] // *Eur Heart J.* – 2015. – Vol. 36, № 17. – P. 1012–22.
244. Statin-associated muscle symptoms (SAMS) in primary prevention for cardiovascular disease in older adults: a protocol for a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Z. Zhou [et al.] // *BMJ Open.* - 2017. – Vol. 7 – P. e017587.
245. Statin-Associated Myopathy / J. Shannon [et al.] // *US Pharm.* – 2012. – Vol. 37, №2. – P. 55-59.

246. Statin-associated myopathy and the quest for biomarkers: can we effectively predict statin-associated muscle symptoms? / D.M. Muntean [et al.] // *Drug Discovery Today*. – 2017. – Vol. 22, № 1. – P. 85-96.
247. Statin-Associated Myopathy: From Genetic Predisposition to Clinical Management / M. Vrablik [et al.] // *Physiol. Res.* – 2014. – Vol. 63, № 3. – P. 327-334.
248. Statin-induced myopathies / M. Tomaszewski [et al.] // *Pharmacological Reports*. – 2011. – Vol. 63. – P. 859-866.
249. Statin induced myopathy presenting as mechanical musculoskeletal pain observed in two chiropractic patients / R.J. Rodine [et al.] // *J Can Chiropr Assoc.* – 2010. – Vol. 54, № 1. – P. 43-51.
250. Statin-induced rhabdomyolysis in patient with renal failure and underlying undiagnosed hypothyroidism / S.N. Ambapkar [et al.] // *Indian J Crit Care Med.* - 2016. – Vol.20, №5. – P.305-307.
251. Statin Induced Myopathy and Myalgia: Time Trend Analysis and Comparison of Risk Associated with Statin Class from 1991–2006 / M. Molokhia [et al.] // *PLoS One*. – 2008. – Vol. 3, № 6. - e2522.
252. Statin-mediated inhibition of cholesterol synthesis induces cytoprotective autophagy in human leukemic cells/ U. Vilimanovich [et al.] // *Eur J Pharmacol.* – 2015. – Vol. 765. – P. 415-28.
253. Stewart A. SLCO1B1 polymorphisms and statin-induced myopathy [Electronic resource] / A. Stewart // *PloS Curr.* – 2013. – Available at: <https://dx.doi.org/10.1371%2Fcurrents.eogt.d21e7f0c58463571bb0d9d3a19b82203>.
254. Stock, J. Statin-associated muscle symptoms EAS Consensus Panel paper focuses on this neglected patient group / J. Stock // *Atherosclerosis*. - 2015. – Vol. 242. – P. 346-350.
255. Stulc, T. Statin Intolerance: the Clinician's Perspective / T. Stulc, R. Ceska, A.M.Jr. Gotto // *Curr Atheroscler Rep.* – 2015. – Vol. 17, № 12. – P. 69.

256. Taylor, B. Muscle-related side-effects of statins: from mechanisms to evidence-based solutions / B. Taylor, P. Thompson // *Curr. Opinion in Lipidol.* – 2015. – Vol. 26, № 3. – P. 221–227.
257. The aging thyroid: thyroid deficiency in the Framingham study / C.T. Sawin [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 1985. — Vol. 145, № 8. — P. 1386-1388.
258. The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy / R.A. Wilke [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* – 2012. – Vol. 92, № 1. – P. 112-7.
259. The Colorado thyroid disease prevalence study / G.J. Canaris [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 526 — 534.
260. The effect of simvastatin treatment on natural antioxidants in low-density lipoproteins and high-energy phosphates and ubiquinone in skeletal muscle / R. Laaksonen [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1996. – Vol. 77. – P. 851-4.
261. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory / T. Mendoza [et al.] // *Cancer.* - 1999. – Vol. 85. – P. 1186-1196.
262. The spectrum of thyroid disease in community: the Whickham survey / W.M. Tunbridge [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 1977. — Vol. 7. — P. 481—493.
263. The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): Revision for Clinical Use, Content Validation, and Inter-rater Reliability / R.S. Rosenson [et al.] // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2017. – Vol. 31, № 2. – P. 179–186.
264. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report / S.M. Grundy [et al.] // *Circulation.* – 2002. - Vol. 106, № 25. – P.3143.
265. Thompson, P.D. An assessment of statin safety by muscle experts / P.D. Thompson, P.M. Clarkson, R.S. Rosenson // *Am J Cardiol.* – 2006. – Vol. 97, № 8A. – P. 69-76.
266. Thompson, P.D. Statin-associated myopathy / P.D. Thompson, P. Clarkson, R.H. Karas // *JAMA.* – 2003. – Vol. 289. – P. 1681-90.

267. Thyroid myopathy. Effect of treatment with thyroid hormones / A. Del Palacio [et al.] // *An Med Interna*. - 1990. – Vol. 7, №3. – P. 120-2.
268. Tomlinson, B. Hypothyroidism and simvastatin / B. Tomlinson, W. Lan // *Hong Kong Med J*. – 2001. – Vol. 7, № 2. – P. 219-220.
269. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users / J.D. Cohen [et al.] // *J Clin Lipidol*. – 2012. – Vol.6. – P. 208-15.
270. Venero, C.V. Managing statin myopathy / C.V. Venero, P.D. Thomson // *Endocrinol Metab Clin North Am*. - 2009. – Vol. 38, № 1. – P. 121-136.
271. Wood-Allum, C.A. Thyroid disease and the nervous system / C.A. Wood-Allum, P.J. Shaw // *Handb Clin Neurol*. - 2014. - Vol. 120. - P. 703-35.
272. Zhang, P. Lipin-1 regulates autophagy clearance and intersects with statin drug effects in skeletal muscle / P. Zhang, M.A. Verity, K. Reue K. // *Cell Metab*. - 2014. – Vol. 20. – P. 267—279.
273. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults / N. J. Stone [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2014. – Vol. 63. - № 25.
274. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemia / A.L. Catapano [et al.] // *Eur Heart J*. - 2016. – 37. – P. 2999-3058.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1

Краткий опросник боли (BRIEF PAIN INVENTORY)

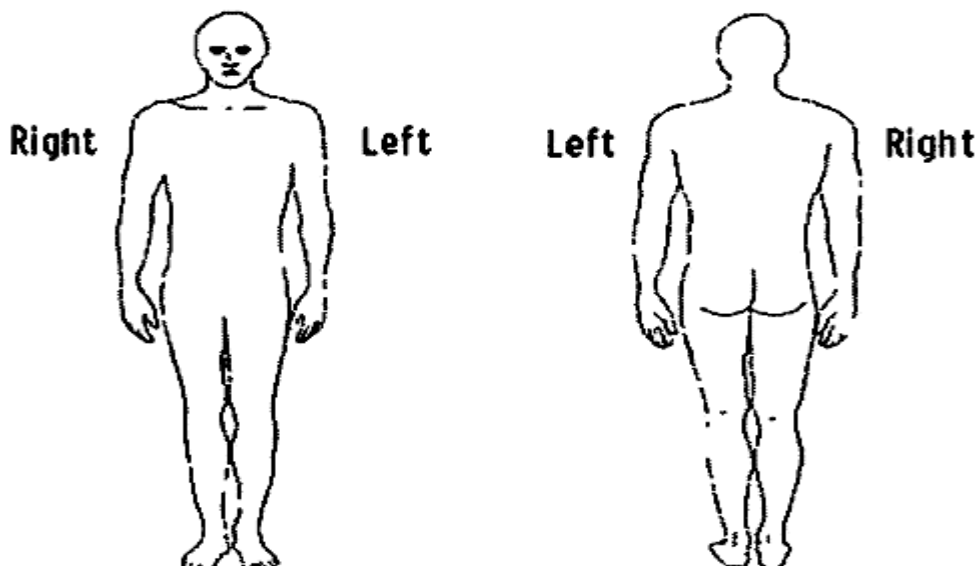
ФИО, возраст _____

Дата ___ / ___ / _____ г.

1) В течение жизни большинство из нас время от времени испытывает боль (такую как небольшая головная боль, растяжение связок и зубная боль). Испытывали ли Вы сегодня боль другую, отличающуюся от перечисленных?

1 - да, 2 – нет.

2) Заштрихуйте область, в которой Вы испытываете боль. Место наибольшей болезненности пометьте крестиком X



3) Пожалуйста, обведите число, соответствующее САМОЙ СИЛЬНОЙ боли, которую Вы испытывали за последние 24 часа.

Нет 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Невыносимая боль

4) Пожалуйста, обведите число, соответствующее САМОЙ СЛАБОЙ боли, которую Вы испытывали за последние 24 часа

Нет 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Невыносимая боль

5) Пожалуйста, обведите число, которое лучше всего описывает Вашу боль В СРЕДНЕМ

Нет 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Невыносимая боль

6) Пожалуйста, обведите цифру, соответствующую боли, которую Вы испытываете В ДАННЫЙ МОМЕНТ

Нет 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Невыносимая боль

7) Какое лечение или лекарства Вы принимаете для облегчения боли?

8) Насколько боль уменьшилась под действием лечения за последние 24 часа

0% - 10% - 20% - 30% - 40% - 50% - 60% - 70% - 80% - 90% - 100%

Не изменилась

Исчезла полностью

9) Обведите число, которое описывает, в какой степени за последние 24 часа боль влияла на:

А. Повседневную активность

Не влияла 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Очень влияла

В. Настроение

Не влияла 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Очень влияла

С. Способность ходить

Не влияла 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Очень влияла

Д. Способность выполнять работу (включая, как работу вне дома, так и выполнение домашних повседневных обязанностей)

Не влияла 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Очень влияла

Е. Отношение с людьми

Не влияла 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Очень влияла

Ф. Сон

Не влияла 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Очень влияла

Г. Способность радоваться жизни

Не влияла 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Очень влияла

Болевой опросник Мак-Гилла (McGill Pain Questionnaire)

ФИО, возраст _____

Дата ____ / ____ / ____ г.

Дайте описание Вашей боли, подчеркнув те или иные ее характеристики в любых из 20 вопросов, не обязательно в каждом, но только по одной характеристике в каждом вопросе.

Какими словами Вы можете описать свою боль?

1. 1.пульсирующая, 2.схватывающая, 3.дергающая, 4.стегающая, 5.колотящая, 6.долбящая.
2. 1.подобная электрическому разряду, 2.удару тока, 3.выстрелу.
3. 1.колющая, 2.впивающаяся, 3.буравящая, 4.сверлящая, 5.пробивающая.
4. 1.острая, 2.режущая, 3.полосующая.
5. 1.давящая, 2.сжимающая, 3.щемящая, 4.стискивающая, 5.раздавливающая.
6. 1.тянущая, 2.выкручивающая, 3.вырывающая.
7. 1.горячая, 2.жгучая, 3.ошпаривающая, 4.палящая.
8. 1.зудящая, 2.щиплющая, 3.разъедающая, 4.жалящая.
9. 1.тупая, 2.ноющая, 3.мозжащая, 4.ломающая, 5.раскалывающая.
10. 1.распирающая, 2.растягивающая, 3.раздирающая, 4.разрывающая.
11. 1.разлитая, 2.распространяющаяся, 3.проникающая, 4.пронизывающая.
12. 1.царапающая, 2.саднящая, 3.дерущая, 4.пилящая, 5.грызущая.
13. 1.немая, 2.сводящая, 3.леденящая.

Какие чувства вызывает боль, какое воздействие оказывает на психику?

14. 1.утомляет, изматывает.
15. 1.чувство тошноты, удушья.
16. 1.чувство тревоги, страха, ужаса.

17. 1.угнетает, 2.раздражает, 3.злит, 4.приводит в ярость, 5.приводит в отчаяние.

18. 1.обессиливает, 2.ослепляет.

19. 1.боль - помеха, 2.досада, 3.страдание, 4.мучение, 5.пытка.

Как Вы оцениваете свою боль?

20. 1.слабая, 2.умеренная, 3.сильная, 4.сильнейшая, 5.невыносимая.

Краткий опросник слабости (BRIEF FATIGUE INVENTORY)

ФИО, возраст _____

Дата ___ / ___ / _____ г.

1) В течение жизни каждый человек испытывает слабость (усталость, утомление). Испытывали ли Вы усталость за последнюю неделю?

1 - да, 2 – нет.

2) Пожалуйста, оцените Вашу слабость (усталость, утомление), обведя число, которое лучше всего описывает Вашу слабость НА ДАННЫЙ МОМЕНТ:

Нет слабости 0 — 1— 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Невыносимая

3) Пожалуйста, обведите цифру, соответствующую уровню Вашей ОБЫЧНОЙ слабости (усталости, утомления), которую Вы испытывали за последние 24 часа:

Нет слабости 0 — 1— 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Невыносимая

4) Пожалуйста, обведите цифру, соответствующую САМОМУ ВЫСОКОМУ уровню слабости (усталости, утомления), которую Вы испытывали за последние 24 часа:

Нет 0 — 1— 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Невыносимая

5) Пожалуйста, обведите цифру, соответствующую насколько за последние 24 часа усталость влияла на:

А. Общую активность

Не влияла 0 — 1— 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Очень влияла

В. Настроение

Не влияла 0 — 1— 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Очень влияла

С. Способность ходить

Не влияла 0 — 1— 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Очень влияла

D. Способность выполнять работу (включая, как работу вне дома, так и выполнение домашних повседневных обязанностей)

Не влияла 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Очень влияла

E. Отношение с людьми

Не влияла 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Очень влияла

F. Способность радоваться жизни

Не влияла 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Очень влияла