

**Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования Первый Московский Государственный
Медицинский Университет имени И.М. Сеченова
Министерства Здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Мадиярова Меруерт Шайзиндиновна

**Клинические особенности и заместительная терапия при гипотиреозе
разной этиологии**

14.01.02 – эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Фадеев В.В.

МОСКВА 2015

Оглавление

Глава 1. Введение	стр. 5
1.1 Актуальность проблемы	стр. 5
1.2 Цель и задачи исследования	стр. 8
1.3 Научная новизна	стр. 9
1.4 Практическая значимость	стр. 9
1.5 Основные положения, выносимые на защиту	стр. 10
1.6 Апробация работы	стр. 11
1.7. Публикации	стр. 11
1.8. Объем и структура работы	стр. 11
Глава 2. Обзор литературы	стр. 12
2.1 История заместительной терапии гипотиреоза	стр. 12
2.2 Заместительная монотерапия левотироксином: нерешенные вопросы	стр. 14
2.3 Монотерапия L-T4 и комбинированная терапия L-T4+T3: преимущества и недостатки	стр. 21
2.3.1 Память, внимание, качество жизни	стр. 22
2.3.2 Периферические маркеры эффектов тиреоидных гормонов	стр. 24
2.3.3 Общий холестерин и кардиоваскулярные факторы риска	стр. 24
2.3.4 Глобулин, связывающий половые гормоны	стр. 26
2.3.5 Предпочтение пациентами монотерапии L-T4 или комбинации L-T4+T3	стр. 27
2.3.6 Какое соотношение левотироксина и трийодтиронина является оптимальным при назначении комбинированной терапии?	стр. 29
2.3.7 Будет ли нормальным уровень T3 у пациентов, получающих	

заместительную терапию L-T4?	стр. 30
2.4 Полиморфизм генов дейодиназ	стр. 33
2.5 Заключение	стр. 35
Глава 3. Материалы и методы	стр. 37
3.1 Клиническая характеристика обследованных больных	стр. 37
3.1.1. Сравнительная оценка уровней тиреоидных гормонов, липидного спектра, качества жизни и когнитивных функций у пациенток с гипотиреозом, развившимся как исход АИТ и после резекции ЩЖ по поводу болезни Грейвса	стр. 38
3.1.2. Сравнительная оценка изучаемых показателей у пациенток с гипотиреозом разной этиологии с сохраняющимися симптомами и/или дислипидемиями на монотерапии L-T4 и при переводе на комбинированную терапию L-T4+T3	стр. 39
3.1.3. Изучение ассоциации полиморфизма генов дейодиназ 1 и 2 типов с показателями психоэмоционального статуса, когнитивных функций и липидного спектра у пациенток с гипотиреозом	стр. 41
3.2. Лабораторные методы	стр. 42
3.3. Психологическое тестирование	стр. 43
3.3.1. Госпитальная шкала тревоги и депрессии	стр. 43
3.3.2. Методика оценки качества жизни	стр. 44
3.3.3. Оценка выраженности симптомов гипотиреоза	стр. 46
3.3.4 Оценка когнитивных функций	стр. 46
3.4. Статистический анализ	стр. 48
Глава 4. Сравнительная оценка показателей липидного спектра, качества жизни, выраженности симптомов гипотиреоза, психоэмоционального статуса и когнитивных функций у пациенток с гипотиреозом разной этиологии	стр. 50

Глава 5. Сравнительная оценка изучаемых показателей у пациенток с гипотиреозом разной этиологии на монотерапии L-T4 и при переводе на комбинированную терапию L-T4+T3	стр. 65
Глава 6. Изучение ассоциации полиморфизма генов дейодиназ 1 и 2 типов с показателями психоэмоционального статуса, когнитивных функций и липидного спектра у пациенток с первичным манифестным гипотиреозом	стр. 80
Глава 7. Обсуждение собственных результатов	стр. 94
Выводы	стр.115
Практические рекомендации	стр.116
Список принятых сокращений	стр.117
Литература	стр.119

1. Введение

1.1. Актуальность

Первичный гипотиреоз является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний. Причиной его развития в большинстве случаев служит хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ), реже гипотиреоз развивается вследствие резекции щитовидной железы (ЩЖ), терапии радиоактивным йодом и ряда других факторов. Лечение манифестного гипотиреоза подразумевает назначение заместительной монотерапии левотироксином (L-T4), что в ситуации адекватно подобранной дозы обеспечивает поддержание компенсации заболевания, оцениваемой по уровню тиреотропного гормона (ТТГ). Достижение компенсации в большинстве случаев приводит к нормализации самочувствия, купированию симптомов гипотиреоза и повышению качества жизни [3,4]. Однако, по данным разных авторов, у 5-10% пациентов с гипотиреозом, получающих L-T4, сохраняются сниженное настроение, повышенные уровни тревожности и депрессии, несмотря на поддержание стойко нормального уровня ТТГ. Кроме того, сохраняются жалобы, характерные для гипотиреоза; наиболее частые из них: повышенная утомляемость, боли в мышцах, снижение памяти и внимания [15;17].

Следует отметить, что поддержание нормального уровня ТТГ отражает достаточный уровень тиреоидных гормонов на монотерапии L-T4 только на уровне тиреотрофов гипофиза, но не позволяет сделать вывод о нормальном уровне тиреоидных гормонов во всех периферических тканях. Сохраняющиеся симптомы, неудовлетворенность своим самочувствием, повышенный уровень свободного тироксина (свТ4) и сниженный – свободный трийодтиронина (свТ3) в сочетании с отдельными биохимическими отклонениями могут свидетельствовать о недостаточной эффективности заместительной монотерапии L-T4 у ряда пациентов с гипотиреозом. Как один из вариантов ведения таких пациентов обсуждается перевод на комбинированную терапию

левотироксином и трийодтиронином (L-T4+T3). В норме основным гормоном, продуцируемым щитовидной железой, является тироксин (Т4), который в тканях путем дейодирования преобразуется в трийодтиронин (Т3), обеспечивающий эффекты тиреоидных гормонов. Существует мнение, что процессы метаболизма тиреоидных гормонов могут меняться у пациентов, получающих заместительную терапию L-T4. По мнению ряда авторов, эти изменения можно объяснить нарушением функций внутриклеточных дейодиназ.

За последние годы опубликовано несколько работ по изучению полиморфизма генов дейодиназ 1 и 2 типов. В одном из крупных исследований было показано, что у пациентов с гипотиреозом, получающих адекватную заместительную монотерапию L-T4, носительство частого С-аллеля по полиморфизму rs2235544 гена *DIO1* ассоциировано с более высоким соотношением свТ3/свТ4, что может свидетельствовать о большей активности фермента [72]. В самом крупном из опубликованных по данной теме исследований, еще одной работе Panicker et al., изучалась связь 16 полиморфизмов генов дейодиназ и психоэмоционального статуса пациентов, получающих заместительную терапию L-T4, а также при переводе на комбинацию L-T4+T3. Из всех изучаемых полиморфизмов, была выявлена связь полиморфизма rs225014 гена *DIO2* с показателями психоэмоционального статуса. Носительство редкого генотипа *СС* было ассоциировано с худшими показателями общего благополучия по сравнению с распространенным генотипом *ТТ*. Кроме того, у носителей генотипа *СС* отмечалось более выраженное улучшение самочувствия при переводе на комбинированную терапию [73].

Комбинированная терапия за последние годы приобрела определенную популярность, хотя объективных преимуществ по сравнению с монотерапией L-T4 получено не было. Вместе с тем, по данным отдельных исследований, пациенты отдают предпочтение именно комбинации L-T4+T3.

Монотерапия L-T4 остается стандартным методом заместительной терапии, однако, согласно рекомендациям Европейской Тиреоидологической Ассоциации 2012 года, для отдельных пациентов возможно назначение комбинированной терапии в качестве экспериментального подхода. Также в этих рекомендациях были сформулированы подходы к назначению комбинированной терапии, однако отмечено, что этот вариант лечения остается не до конца изученным и целесообразно проведение дальнейших исследований по данной теме [16].

1.2 Цель и задачи исследования

Цель: оценить целесообразность и эффективность перевода с заместительной монотерапии левотироксином на комбинированную терапию левотироксином и трийодтиронином пациентов с сохраняющимися неспецифическими симптомами или атерогенными дислипидемиями на фоне стойкой компенсации первичного гипотиреоза.

Задачи:

1. Оценить показатели липидного спектра, психоэмоционального статуса, когнитивных функций и выраженность симптомов гипотиреоза у пациентов с компенсированным гипотиреозом разной этиологии (как исход АИТ и после резекции щитовидной железы по поводу болезни Грейвса)
2. Оценить и сопоставить показатели психоэмоционального статуса, когнитивных функций и качества жизни у пациентов с сохраняющимися неспецифическими симптомами и без них на фоне стойкой компенсации гипотиреоза
3. Оценить эффективность применения комбинированной терапии L-тироксином и трийодтиронином у пациентов с сохраняющимися неспецифическими симптомами или атерогенными дислипидемиями на фоне заместительной монотерапии L-T4
4. Изучить ассоциацию полиморфизмов генов дейодиназ 1 и 2 типов с показателями липидного спектра, психоэмоционального статуса, когнитивных функций и выраженности симптомов гипотиреоза у пациентов с компенсированным первичным гипотиреозом

1.3 Научная новизна

1. В представленной работе изучены показатели психоэмоционального статуса, когнитивных функций, качества жизни, выраженность симптомов гипотиреоза и липидного спектра при компенсированном гипотиреозе разной этиологии
2. Оценены и сопоставлены показатели психоэмоционального статуса, когнитивных функций и качества жизни у пациенток с сохраняющимися неспецифическими симптомами и без них на фоне стойкой компенсации гипотиреоза
3. Оценена эффективность применения комбинированной терапии L-тироксин и трийодтиронином у пациенток с сохраняющимися неспецифическими симптомами или атерогенными дислипидемиями на фоне монотерапии L-T4
4. Изучена связь между полиморфизмами генов дейодиназ 1 и 2 типов и показателями психоэмоционального статуса, когнитивных функций, выраженности симптомов гипотиреоза и липидного спектра у пациентов с компенсированным первичным гипотиреозом

1.4 Практическая значимость

1. Выделены группы пациенток с сохраняющимися дислипидемиями и/или симптомами на фоне стойкой компенсации гипотиреоза, кому может быть рекомендован перевод с заместительной монотерапии L-T4 на комбинированную терапию L-T4+T3: у пациенток с послеоперационным гипотиреозом при дислипидемиях, у женщин с гипотиреозом в исходе АИТ – при сохраняющихся симптомах (наличие более 4 симптомов умеренной или сильной интенсивности) и при гипотиреозе независимо от

этиологии при наличии выраженных симптомов (не менее 6 симптомов умеренной или сильной интенсивности).

2. Продемонстрировано отсутствие достаточных оснований рекомендовать исследование полиморфизмов генов дейодиназ 1 и 2 типов (*rs2235544*, *rs225014*) при решении вопроса о целесообразности перевода пациентов с первичным гипотиреозом с монотерапии LT4 на комбинированную терапию L-T4+T3.

1.5 Основные положения, выносимые на защиту

1. На фоне адекватной заместительной монотерапии L-T4 у пациенток с послеоперационным гипотиреозом отмечается более высокий уровень ОХС по сравнению с пациентками с гипотиреозом в исходе АИТ. У пациенток с гипотиреозом в исходе АИТ наблюдается повышенный уровень тревожности, худшие показатели качества жизни и концентрации внимания в отличие от пациенток с послеоперационным гипотиреозом.
2. У пациенток с гипотиреозом, независимо от этиологии развития, назначение комбинированной терапии L-T4+T3 сопровождается улучшением показателей липидного профиля, уменьшением выраженности симптомов гипотиреоза, а также улучшением показателей памяти и внимания.
3. У пациенток с гипотиреозом в исходе АИТ при смене терапии отмечается улучшение психического компонента качества жизни, а также уменьшение выраженности депрессии.
4. У пациенток с гипотиреозом носительство генотипа *CC* по полиморфизму *rs2235544* гена *DIO1* ассоциировано с повышением сывороточного соотношения свТ3/свТ4, что не сопровождается изменениями липидного спектра. Независимо от генотипа по полиморфизму *rs2235544* гена *DIO1* отмечается улучшение показателей липидного профиля при добавлении к

терапии трийодтиронина. Ассоциации психоэмоционального статуса, когнитивных функций и качества жизни с полиморфизмом rs225014 гена *DIO2* не выявлено.

1.6 Апробация работы

Апробация работы состоялась на научно-практической конференции кафедры и клиники эндокринологии ПМГМУ имени И.М. Сеченова 17 ноября 2014 г. Материалы диссертации были доложены на II Всероссийском конгрессе с участием стран СНГ "Инновационные технологии в эндокринологии", представлены на 37 съезде Европейской Тиреодологической Ассоциации 2013 г. в г. Лейден (Нидерланды), на 38 съезде Европейской Тиреодологической Ассоциации 2014 г. в г. Сантьяго де Компостела (Испания).

1.7 Публикации

По теме диссертации опубликовано и подготовлено к печати 6 научных работ.

1.8 Объем и структура работы

Диссертация изложена на 131 страницах машинописного текста, содержит 41 таблицу, 17 рисунков. Список литературы содержит 114 источников.

Глава 2. Обзор литературы

2.1 История заместительной терапии гипотиреоза

История заместительной терапии гипотиреоза насчитывает более 120 лет. Первым препаратом был экстракт щитовидной железы овцы, который G. Murray в 1891 году впервые применил в виде внутримышечных инъекций, а уже через год - перорально. В 1914 году Edward Kendall выделил из щитовидной железы активное вещество, получившее название «тироксин». Его попытки синтезировать это соединение не увенчались успехом, и лишь в 1926 году C.R. Harrington синтезировал тироксин [26]. Однако, учитывая высокую стоимость синтетического тироксина, большинство пациентов до 1960-х годов прошлого столетия принимали высушенный экстракт щитовидной железы скота, содержащий тиреоглобулин, соотношение в котором тироксина и трийодтиронина составляло около 2-3:1. Недостатками данной терапии были невозможность точного дозирования и, как следствие, отсутствие достижения стойкого эутиреоза, слишком высокое содержание йода, усиленный переход T4 в T3 при длительном хранении, возможность образования антител к животному белку и риск развития серьезных аллергических реакций [68].

В последующем, в 1952 году был открыт второй гормон щитовидной железы – трийодтиронин. Принимая во внимание тот факт, что щитовидная железа продуцирует два гормона - тироксин (T4) и трийодтиронин (T3) долгое время считалось, что для лечения гипотиреоза предпочтительнее использование их комбинации. Однако, в 1970 году Braverman, Sterling et al. открыли периферическое превращение тироксина в трийодтиронин, в связи с чем T4 стали рассматривать в качестве прогормона T3 [67]. Это и послужило основой к преимущественному использованию в последующем и по настоящее время монотерапии синтетическим L-T4 [48]. Начиная с 1970-х годов терапия синтетическим L-T4 постепенно замещала применяемые до того времени экстракты щитовидной железы животных для лечения пациентов с

гипотиреозом. Так, в Соединенных Штатах Америки назначение препаратов экстракта ЩЖ скота в период 1964 – 1988 гг постепенно снижалось, а препаратов L-T4 – росло. Согласно клиническим рекомендациям, опубликованным в 1980-х и 1990-х годах, препаратом выбора служил синтетический L-T4. Вместе с тем, в рекомендациях 2000-х годов, помимо монотерапии L-T4 обсуждалась возможность использования также комбинированной терапии L-T4+T3 в лечении пациентов с гипотиреозом.

Параллельно работам по изучению метаболизма тиреоидных гормонов, интенсивно развивалась лабораторная диагностика заболеваний щитовидной железы. Появление высокочувствительных методов определения уровня ТТГ в 1980-х годах привело к существенным изменениям в заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов, поскольку стало очевидным, что для достижения нормального уровня ТТГ требуются гораздо меньшие дозы L-T4.

Таким образом, согласно клиническим рекомендациям, опубликованным в 1980-х и 1990-х годах, препаратом выбора служил синтетический L-T4, цель назначения терапии – поддержание уровня ТТГ в пределах нормальных значений. Вместе с тем, в литературе стали появляться сообщения о недостаточно хорошем самочувствии ряда пациентов на фоне подобранной заместительной терапии L-T4, ухудшении самочувствия при переводе с препарата экстракта ЩЖ скота на монотерапию L-T4. И в 1999 году появилась первая работа, а в дальнейшем были опубликованы результаты еще ряда проспективных исследований, сравнивающих преимущества и недостатки заместительной монотерапии L-T4 и комбинированной терапии L-T4+T3 [28].

Заместительная монотерапия левотироксином: нерешенные вопросы

Гипотиреоз является одним из самых распространенных эндокринных заболеваний, а L-T4 - одним из наиболее часто выписываемых препаратов. Так, в Великобритании в 2010 году было выписано более 23 миллионов рецептов на L-T4 [35]. Выявление манифестного гипотиреоза подразумевает назначение заместительной монотерапии L-T4 в расчетной дозе 1,6 – 1,8 микрограмм на 1 килограмм веса. Причем, для конкретного пациента заместительная доза L-T4 будет определяться рядом факторов: прежде всего этиологией гипотиреоза, выраженностью дефицита тиреоидных гормонов и возрастом. Так, при гипотиреозе, развившемся вследствие АИТ заместительная доза будет составлять в среднем 1,6 мкг/кг веса, в то время как пациентам после тиреоидэктомии или при вторичном гипотиреозе потребуются более высокие дозы L-T4 для достижения компенсации. У пациентов старшего возраста заместительная доза может быть меньше, поскольку с возрастом уменьшается масса безжировой ткани, являющейся лучшим предиктором дозы L-T4 [82]. И закономерно при манифестном гипотиреозе доза будет выше по сравнению с субклиническим.

Критерием адекватности проводимой терапии служит достижение и поддержание уровня ТТГ в пределах референсных значений. Контроль уровня ТТГ рекомендуется через 6 – 8 недель после назначения терапии или изменения дозы препарата. После достижения эутиреоза рекомендован периодический контроль уровня ТТГ, как правило, 1 раз в 12 месяцев. Хотя, по мнению ряда авторов, более частый контроль адекватности терапии способствует повышению приверженности пациентов к лечению [48].

При всей простоте заместительной терапии первичного гипотиреоза, в клинической практике врачи сталкиваются с рядом трудностей. Одна из них – недостижение компенсации заболевания или декомпенсация после периода

стойкого эутиреоза. По данным разных авторов, частота декомпенсации гипотиреоза у взрослых составляет от 32,5 до 62% [31, 38, 57, 59]. Помимо плохого самочувствия, снижения работоспособности и качества жизни, длительно некомпенсированный гипотиреоз сопряжен с риском развития осложнений. Так, по данным Flynn R.W. et al., риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, аритмий и переломов повышен у пациентов как с высоким, так и с подавленным уровнями ТТГ по сравнению с пациентами в эутиреозе на фоне заместительной терапии: скорректированный ОР составляет 1,95 (1,73 - 2,21), 1,80 (1,33 - 2,44), и 1,83 (1,41 - 2,37); 1,37 (1,17 – 1,60), 1,6 (1,10 – 2,33), 2,02 (1,55 – 2,62), соответственно [46].

Еще одна проблема, связанная с лечением гипотиреоза - недостаточно хорошее самочувствие ряда пациентов, несмотря на стойкую компенсацию заболевания. Этот вопрос часто обсуждается в литературе, так как сохраняющиеся симптомы нередко служат поводом для дополнительного обращения пациента с гипотиреозом к врачу, проведения обследования с целью выяснения причины неудовлетворительного самочувствия.

Однако, как хорошо известно, симптомы дефицита тиреоидных гормонов неспецифичны, что, с одной стороны, в значительной степени затрудняет диагностику гипотиреоза, с другой стороны, создает определенные сложности именно в ситуации сохраняющихся симптомов, сходных с таковыми при гипотиреозе [15]. В одном из проведенных популяционных исследований, Колорадском, использовали анкету, состоящую из вопросов, касающихся 14 наиболее часто встречающихся симптомов гипотиреоза. По результатам было показано, что у пациентов с манифестным гипотиреозом какие-либо симптомы встречались чаще, чем у пациентов с субклиническим гипотиреозом. Также у пациентов с гипотиреозом (и субклиническим и манифестным) симптомы гипотиреоза встречались статистически значимо чаще, чем у здоровых. Закономерно, у большинства людей без нарушения функции ЩЖ каких-либо

симптомов выявлено не было, тогда, как пациенты с гипотиреозом отмечали наличие 4 и более симптомов. Однако, примерно в трети случаев пациенты с манифестным гипотиреозом не предъявляли никаких жалоб, а пациенты с эутиреозом в 20% случаев отмечали наличие 4 и более жалоб. Таким образом, было показано, что чувствительность отдельных симптомов колеблется от 2,9% до 24,5%. И, хотя вероятность гипотиреоза возрастает с увеличением числа симптомов, но отсутствие симптомов не исключает наличие заболевания [31].

В литературе в разное время было описано несколько шкал для оценки самочувствия и выраженности симптомов гипотиреоза, но ни одна из предложенных на сегодняшний день шкал не получила широкого применения в клинической практике [84, 86, 97, 109].

Потенциально подобные шкалы могут быть использованы для оценки адекватности заместительной терапии гипотиреоза и, возможно, в качестве дополнительного метода для решения вопроса о целесообразности назначения заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе [75].

Какая тактика ведения таких пациентов в клинической практике? По мнению многих авторов, при наличии у пациента сохраняющихся неспецифических симптомов необходимо, прежде всего, исключить наличие других аутоиммунных заболеваний, поскольку, как известно, аутоиммунная патология щитовидной железы нередко сочетается с рядом других аутоиммунных заболеваний, в частности, пернициозной анемией, болезнью Аддисона, целиакией, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой [90, 102]. Так, у 9,67% пациентов с болезнью Грейвса и у 14,3% с хроническим аутоиммунным тиреоидитом развивается другая аутоиммунная патология. Наиболее частая патология, ревматоидный артрит, диагностируется у 3,15% пациентов с болезнью Грейвса и у 4,24% - с АИТ [27].

Следующим шагом в ведении таких пациентов является поиск сопутствующих заболеваний, которые могут объяснять наличие подобных

неспецифических жалоб, особенно депрессии, распространенность которой в популяции гораздо выше, чем манифестного гипотиреоза. Кроме того, в ряде работ было показано, что у пациентов с аутоиммунными тиреопатиями депрессия развивается чаще по сравнению с людьми без патологии щитовидной железы. В Норвежском исследовании HUNT 2 была проанализирована связь между уровнем ТТГ и показателями тревожности и депрессии у пациентов старше 40 лет. Проведенный анализ показал, что у женщин, получающих препараты L-T4, высокий уровень тревожности и депрессии встречается чаще по сравнению с женщинами без нарушения функции ЩЖ (распространенность депрессии 18,4% и 13,0%, $p < 0,001$, тревожности 23,4% и 18,7%, $p < 0,001$, соответственно) [70]. Кроме того, при обследовании таких пациентов необходимо исключить и другие возможные причины неудовлетворительного самочувствия, такие как анемия, латентный железодефицит, гиперпаратиреоз.

Вместе с тем, следует отметить, что по данным ряда исследований, в целом самочувствие пациентов с компенсированным гипотиреозом может быть несколько хуже, чем у пациентов без нарушения функции ЩЖ. По данным первого популяционного исследования, выполненного Р. Saravanan et al. в Великобритании, у пациентов с компенсированным гипотиреозом хуже как показатели общего самочувствия, так и выраженность симптомов гипотиреоза по сравнению со здоровыми. В эту работу был включен 961 пациент с гипотиреозом в возрасте 18 - 75 лет на заместительной терапии L-T4. Из сохраняющихся симптомов, пациенты с гипотиреозом чаще отмечали снижение памяти, ощущение общей слабости, повышенную утомляемость. Авторы сделали вывод о том, что у пациентов, получающих заместительную терапию L-T4, даже в ситуации стойкой компенсации, показатели общего самочувствия несколько ниже, чем в контрольной группе людей без гипотиреоза. Однако, по мнению авторов, проведенная работа свидетельствует только о несколько худшем самочувствии пациентов, получающих заместительную терапию L-T4,

но не позволяет выявить причину этого. Кроме того, в данном исследовании были собраны сведения о результатах последнего уровня ТТГ и поскольку не определяли уровень ТТГ на момент включения в исследование, то ряд пациентов могли быть в состоянии декомпенсации [83].

В 2005 году были опубликованы результаты еще одного исследования, в котором проводилась оценка психоэмоционального статуса и когнитивных функций у пациентов с компенсированным гипотиреозом [101]. В исследование был включен 141 пациент в возрасте от 18 до 70 лет с гипотиреозом, развившимся как исход АИТ. На момент включения все пациенты получали адекватную заместительную терапию L-T4. У пациентов оценивали скорость психомоторных реакций с помощью тестов Digit Symbol subtest и Memory Comparison Task, внимание (тест Paced Auditory Serial Addition Task), кратковременную память (Digit Span subtest) и вербальную память (California Verbal Learning Test), качество жизни и общее состояние здоровья (опросники Rand 36-item Health Survey и Symptom Check List - 90). В проведенном исследовании по ряду изучаемых параметров нейрокогнитивных функций показатели у пациентов были хуже по сравнению с референсными значениями: почти у четверти больных было снижение памяти (ниже 5 процентиля) как немедленного, так и отсроченного воспроизведения, а также концентрации внимания. Результаты тестов на скорость психомоторных реакций оказались достаточно противоречивыми: у пациентов отмечено снижение скорости выполнения заданий в начале тестирования, но в дальнейшем, по мере нарастания длительности и сложности задания, результаты были сопоставимы, а в ряде случаев и превосходили, референсные значения. По мнению авторов, эти результаты свидетельствуют о более «медленном начале» выполнения задания, что подтверждает некоторое снижение внимания у пациентов с гипотиреозом.

Еще в одной небольшой работе, выполненной Samuels M.H. et al., также было показано, что у пациентов с компенсированным гипотиреозом хуже показатели психоэмоционального статуса, общего самочувствия, кратковременной памяти [81].

Остается не вполне понятным, являются ли результаты проведенных исследований специфичными для гипотиреоза, либо речь идет о снижении общего самочувствия у лиц с любой хронической патологией, при этом порой вне зависимости от её компенсации, зачастую от одного осознания пациента себя больным [56]. Ранее нами была проведена работа, в которой мы оценивали качество жизни пациентов с гипотиреозом, с узловым зобом и людей без патологии щитовидной железы. В исследование было включено 30 пациентов с компенсированным первичным манифестным гипотиреозом в возрасте от 25 до 55 лет, 28 пациентов с узловым (многоузловым) коллоидным эутиреоидным зобом такого же возраста, не получавших препараты тиреоидных гормонов и 30 здоровых. Практически по всем шкалам опросника SF-36 (кроме общего здоровья и ролевого эмоционального функционирования) показатели качества жизни у пациентов с компенсированным гипотиреозом были статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем в группе здоровых людей. При сравнении качества жизни пациентов с гипотиреозом и узловым зобом по шкалам ролевого физического функционирования, жизнеспособности, социального функционирования и психологического здоровья показатели пациентов с гипотиреозом было значимо хуже по сравнению с пациентами с узловым эутиреоидным зобом. При оценке выраженности депрессии сумма баллов по шкале депрессии у пациентов с компенсированным гипотиреозом была значимо выше по сравнению с результатами у пациентов с узловым зобом и здоровыми людьми. Таким образом, у пациентов с гипотиреозом даже при стойкой компенсации заболевания практически по всем параметрам качество жизни хуже, чем у людей без нарушения функции ЩЖ и по многим шкалам (ролевого

физического функционирования, жизнеспособности, социального функционирования и психологического здоровья) хуже по сравнению с пациентами с узловым эутиреоидным зобом. Выраженность депрессии у пациентов с компенсированным гипотиреозом существенно выше по сравнению с пациентами с узловым зобом и здоровыми людьми, что может служить одной из причин ухудшения общего самочувствия этих пациентов и снижения качества жизни [10].

Следующий шаг в ведении пациентов с недостаточно хорошим самочувствием на фоне монотерапии L-T4 – коррекция дозы препарата с целью поддержания уровня ТТГ в нижнем диапазоне референсных значений. Вопрос о целесообразности поддержания «низконормального» уровня ТТГ на протяжении нескольких лет обсуждался в литературе [13]. Основанием для этого послужили результаты популяционных исследований, показавших, что в общей популяции у подавляющего большинства людей уровень ТТГ находится в пределах интервала 0,4–2,0 мЕд/л. В дальнейшем были опубликованы результаты ряда исследований, в которых оценивали преимущества поддержания ТТГ в нижнем диапазоне референсных значений. В отдельных работах были отмечены преимущества поддержания низконормального ТТГ по ряду периферических маркеров эффектов тиреоидных гормонов. Так, в работе Walsh J.P. et al, назначение несколько большей дозы L-T4 способствовало закономерно уменьшению ТТГ, а также снижению уровня общего холестерина (ОХС) у женщин с гипотиреозом [98]. Однако, на сегодняшний день нет достаточных оснований рекомендовать всем пациентам назначение заместительной дозы L-T4, обеспечивающей уровень ТТГ в нижнем диапазоне значений.

Как обсуждалось ранее, за последние годы были опубликованы результаты ряда рандомизированных исследований, в которых оценивались преимущества и недостатки монотерапии L-T4 и комбинированной терапии L-

T4+T3 при гипотиреозе. В настоящее время перевод пациента на комбинацию L-T4+T3 рассматривается как возможный вариант лечения при сохраняющихся симптомах, характерных для гипотиреоза или неудовлетворительном самочувствии [106].

Монотерапия L-T4 и комбинированная терапия L-T4+T3: преимущества и недостатки

Первой работой по данной теме было двойное слепое перекрестное исследование, опубликованное Smith R.N. et al. в 1970 году. В это исследование было включено 99 пациентов с первичным гипотиреозом, получавших заместительную терапию L-T4 в дозе 200-300 мкг/сутки. Пациенты были рандомизированы на 2 группы и получали в течение 2 месяцев L-T4 (в дозе 200 или 300 мкг) или L-T4+T3 (2 или 3 таблетки, соответственно; содержание в каждой таблетке T3 – 20 мкг и L-T4 – 80 мкг); затем была произведена смена препарата. По окончании наблюдения, 33% пациентов отдали предпочтение монотерапии L-T4 и 18% – комбинации L-T4+T3. На фоне применения комбинации L-T4+T3 в течение 2 месяцев была отмечена более высокая частота побочных эффектов (сердцебиение, нервозность, чувство нехватки воздуха и др.), чем при монотерапии L-T4. На основании полученных результатов был сделан вывод о лучшей переносимости монотерапии L-T4 при сравнении с комбинацией, а также о том, что L-T4 эффективен в качестве монотерапии и предпочтительнее из-за более продолжительного периода полувыведения [89].

После длительного перерыва в 1999 году были опубликованы результаты работы, выполненной Bunevicius R. et al. [28]. В исследование было включено всего 33 пациента, группа была неоднородной – в нее вошли пациенты с гипотиреозом, развившимся как исход АИТ и после тиреоидэктомии по поводу рака ЩЖ, период наблюдения составлял 5 недель. На комбинированной терапии было отмечено улучшение ряда психологических и нейрофизиологических показателей, а также качества жизни по сравнению с

монотерапией L-T4 [29]. В дальнейшем результаты этой работы подвергались обсуждению и критике в литературе, однако эта публикация возродила интерес к использованию комбинированной терапии при гипотиреозе.

В 2002 году были опубликованы результаты еще одной работы, выполненной этими же авторами [29]. В данное исследование было включено всего 13 женщин с гипотиреозом, развившимся как исход тиреоидэктомии по поводу болезни Грейвса. Как и в предыдущей работе, авторы отметили уменьшение выраженности симптомов гипотиреоза и улучшение настроения на фоне комбинированной терапии L-T4+T3.

В дальнейшем были опубликованы результаты ряда рандомизированных исследований, посвященных изучению данной проблемы. Исследования отличались по длительности наблюдения, группам пациентов, оцениваемым параметрам и соотношению L-T4 к T3 при комбинированной терапии. Далее приведены основные результаты, полученные в ходе проведенных исследований.

- **Память, внимание, качество жизни**

Во многих из проведенных работ по гипотиреозу в качестве критериев эффективности терапии служили показатели психоэмоционального статуса, памяти, внимания и качества жизни. Хорошо известно, что развитие гипотиреоза сопровождается изменениями психоэмоционального статуса и, в ряде случаев, ухудшением когнитивных функций. На фоне компенсации заболевания отмечается как субъективное улучшение самочувствия, так и объективно положительная динамика в отношении уровней тревожности, депрессии, памяти и внимания.

В последние годы при проведении клинических исследований одним из оцениваемых показателей эффективности проводимой терапии, сравнения различных вариантов терапии широко используется качество жизни (КЖ).

Исследование КЖ – надежный и простой метод оценки общего благополучия человека, стандартным инструментом которого служит опросник [11, 24].

В большинстве работ, сравнивающих заместительную моно- и комбинированную терапию, был использован опросник MOS SF-36 [21, 22, 65, 85]. Только в трех из проведенных исследований было отмечено улучшение самочувствия и повышение качества жизни пациентов при переводе на комбинированную терапию L-T4+T3 [28, 29, 65]. Следует отметить, что во многих работах при смене терапии отмечена динамика уровня ТТГ, что затрудняет сравнительную оценку эффективности вариантов терапии. Например, в двойном слепом рандомизированном исследовании с перекрестным дизайном, выполненным Walsh J.P. et al., при переводе на комбинированную терапию значимой динамики показателей качества жизни, когнитивных функций, выраженности симптомов гипотиреоза не было. Однако, перевод на комбинированную терапию сопровождался повышением уровня тревожности. Вместе с тем, в данной работе изменение терапии сопровождалось значимым повышением уровня ТТГ в группе L-T4+T3 [97].

В одном из самых крупных исследований, двойном слепом рандомизированном исследовании Saravanan P. et al., участвовало 697 пациентов с гипотиреозом. Перевод на комбинированную терапию L-T4+T3 сопровождался значимым повышением уровня ТТГ. Интересен тот факт, что в группе терапии L-T4 был отмечен выраженный плацебо эффект, проявившийся улучшением общего самочувствия, отмеченным по шкале GHQ (General Health Questionnaire). Положительная динамика была выявлена через 3 месяца и сохранялась через 12 месяцев наблюдения. Вместе с тем, при переводе на комбинированную терапию L-T4+T3 отмечалось некоторое улучшение по шкале GHQ и опроснику тревоги и депрессии, однако указанная положительная динамика не сохранялась через 12 месяцев наблюдения [84].

В двух исследованиях: Escobar-Morreale et al. и Nygaard B. et al., уровни ТТГ были сопоставимы на моно- и комбинированной терапии. В исследовании Nygaard B. et al., сообщалось о значительном улучшении качества жизни, снижении уровней депрессии и тревожности при использовании комбинированной терапии [65].

- **Периферические маркеры эффектов тиреоидных гормонов**

Хорошо известно, что основным критерием адекватности заместительной терапии при первичном гипотиреозе служит нормальный уровень ТТГ. В литературе обсуждается вопрос и о возможности использования ряда периферических маркеров для оценки адекватности заместительной терапии. По данным разных авторов, маркерами периферических эффектов тиреоидных гормонов могут служить: уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), маркеров костного метаболизма (костеобразования и костной резорбции) [44, 63, 104]. Ряд данных параметров использовались в клинических исследованиях, сравнивающих эффективность моно- и комбинированной терапии при гипотиреозе.

- **Общий холестерин и кардиоваскулярные факторы риска**

Нелеченый манифестный гипотиреоз сопровождается развитием дислипидемии и более высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и атеросклероза.

При манифестном гипотиреозе повышен уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛНП), липопротеидов высокой плотности (ЛВП), аполипопротеина В [2,6]. Патогенез этих изменений подробно изучался разными авторами. В ранних работах было показано, что при гипотиреозе снижается катаболизм ЛНП и, как следствие, увеличивается их период полужизни. Эти изменения обратимы при назначении L-T4 [32, 38, 41, 47, 58].

Так, в исследовании на культуре фибробластов человека было показано, что при добавлении L-T3 ускоряется катаболизм ЛНП за счет увеличения числа рецепторов к ЛНП, при этом сродство ЛНП к рецепторам не изменяется. При этом в культуре клеток без рецепторов к ЛНП при добавлении L-T3 снижения уровня ЛНП не произошло [34]. Таким образом, повышение уровня ЛНП при гипотиреозе обусловлено уменьшением количества рецепторов ЛНП в печени [34]. В идеале заместительная терапия при гипотиреозе должна нивелировать риск развития ССЗ у этих пациентов. Однако, некоторые факторы риска (показатели липидного спектра, функция эндотелия, диастолическая гипертензия) могут не нормализоваться на фоне адекватной заместительной терапии.

Высказывается предположение, что назначение комбинированной терапии таким пациентам позволит устранить имеющиеся факторы риска. Однако только в нескольких исследованиях по комбинированной терапии L-T4+T3 и монотерапии L-T4 оценивали показатели липидного спектра и другие кардиоваскулярные факторы риска. Согласно полученным данным, существенных отличий по уровням ОХС, ЛНП и ЛВП между двумя вариантами терапии не выявлено [29, 36, 44, 87, 91]. Только в двух работах произошло улучшение липидного профиля на комбинированной терапии, однако в этих исследованиях при переводе на комбинацию L-T4+T3 было отмечено снижение уровня ТТГ [21, 80].

В проведенных исследованиях существенных отличий по частоте сердечных сокращений, уровням систолического и диастолического артериального давления между вариантами терапии не было [21, 29, 37, 80, 91, 92, 100]. Хотя в работах Smith et al. и Siegmund et al. были описаны случаи мерцательной аритмии [91, 92]. Однако, стоит отметить, что в проведенном исследовании Smith R.N. et al. применялись достаточно большие дозы тиреоидных гормонов, в частности трийодтиронина, приблизительно 40-60 мкг

в сутки, что могло послужить причиной высокой частоты побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

- **Глобулин, связывающий половые гормоны**

В ряде исследований в качестве периферического маркера эффекта тиреоидных гормонов на печень служил уровень ГСПГ. Тот факт, что при тиреотоксикозе повышается уровень ГСПГ, позволил рассматривать данный показатель как критерий влияния ТЗ в периферических тканях. Только в трех работах авторы отметили повышение уровня ГСПГ при переводе пациентов с монотерапии L-T4 на комбинацию L-T4+T3 [19, 21, 29, 90].

В работе Schmidt U. et al. уровни ТТГ не отличались между двумя вариантами терапии: медиана ТТГ 0,83 мЕд/л на комбинации по сравнению с 1,18 мЕд/л на монотерапии L-T4. Уровень ГСПГ остался без изменений на монотерапии L-T4 и значительно повысился при переводе на комбинацию L-T4+T3 ($p=0,015$). По мнению авторов, достижение одинакового эффекта на монотерапии и комбинированной терапии L-T4+T3, оцениваемое по уровню ТТГ, не означает, что на уровне периферических тканей, в частности, гепатоцитов эффект обоих вариантов терапии будет сходным. Однако, клиническое значение полученных отличий, и в частности отдаленные результаты выявленных отличий, не до конца понятны [90].

- **Маркеры костного метаболизма**

Хорошо известно, что тиреоидные гормоны оказывают существенное влияние на костную ткань. Развитие гипотиреоза приводит к снижению, как костной резорбции, так и костеобразования. Поэтому ряд исследователей оценивали маркеры костного метаболизма при сравнении двух вариантов заместительной терапии. По данным проведенных работ, назначение комбинации L-T4+T3 приводит к повышению метаболизма в костной ткани [21, 90, 100]. Однако, следует отметить, что длительность наблюдения составляла

10-15 недель и сложно судить, сохранялись ли эти изменения в дальнейшем, при более длительном приеме комбинации препаратов? Кроме того, в представленных работах перевод на комбинированную терапию сопровождался снижением уровня ТТГ.

В работе Schmidt U. et al. в качестве маркера периферических гормонов использовался также уровень N-терминального натрийуретического пептида головного мозга (NT-proBNP). Однако, динамики NT-proBNP на разных вариантах терапии не отмечено [90].

- **Предпочтение пациентами монотерапии L-T4 или комбинации L-T4+T3**

В ряде проведенных исследований, помимо психоэмоционального статуса, качества жизни, авторы также оценивали предпочтение пациентами одного из вариантов заместительной терапии. В четырех исследованиях пациенты отдали предпочтение комбинации L-T4+T3, несмотря на отсутствие явных клинических преимуществ [21, 28, 44, 68]. Следует отметить, что в исследованиях Bunevicius R. et al. и Appelhof B.C. et al. уровень ТТГ был подавлен и, возможно, этим обусловлено предпочтение пациентами комбинированной терапии [28, 21].

В двойном слепом рандомизированном исследовании Appelhof B.C. et al., пациенты получали один из трех вариантов терапии: монотерапию L-T4 и комбинированную терапию L-T4+T3 в соотношении 10:1 и 5:1. Интересен тот факт, что пациенты чаще предпочитали комбинацию L-T4+T3, практически независимо от режима терапии (10:1 и 5:1, 41,3% и 52,2%, соответственно). Вместе с тем, предпочтение комбинированной терапии не было ассоциировано с улучшением настроения или когнитивных функций, уменьшением выраженности симптомов [21].

В двух исследованиях: Escobar-Morreale et al. и Nygaard B. et al., уровни ТТГ были сопоставимы на моно- и комбинированной терапии. Преимуществом данных работ служил перекрестный дизайн, который дал возможность пациентам самостоятельно оценить и сравнить оба варианта лечения. В исследовании Nygaard B. et al., 49% больных предпочли комбинированную терапию L-T4+T3, 15% монотерапию L-T4. В данном исследовании, у пациентов, отдавших предпочтение комбинированной терапии тиреоидными гормонами, изначально были более высокие баллы по шкале депрессии в отличие от пациентов, не выбравших ни одного из вариантов заместительной терапии [68].

В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании, проведенном Escobar-Morreale et al., 69% пациентов предпочли комбинацию L-T4+T3, 8% - монотерапию L-T4 и 23% не отметили каких-либо преимуществ той или иной терапии [44].

Разумеется, предпочтения пациентов весьма индивидуальны. Ответы могут зависеть от разных факторов, в частности от способа набора больных в то или иное исследование. Очевидно, что в большинство исследований пациенты были включены независимо от их удовлетворенности предшествующей монотерапией L-T4. Кроме того, пациенты с сохраняющимися симптомами могут быть более мотивированы для смены режима проводимой терапии. Однако в клинической практике именно предпочтение пациентов нередко играет важную роль при выборе варианта заместительной терапии, особенно у пациентов молодого возраста.

В 2006 году были опубликованы результаты мета-анализа 11 клинических исследований, в которых 1216 пациентов с гипотиреозом на монотерапии L-T4 были рандомизированы в группы монотерапии L-T4 или комбинированной терапии L-T4+L-T3 [45]. По данным мета-анализа не было выявлено отличий по эффективности комбинированной терапии в плане влияния на следующие

показатели: боль, депрессия, тревожность, утомляемость, качество жизни, масса тела, ОХС, ЛНП, ЛВП, триглицериды. В 2009 году были опубликованы результаты систематического обзора, в котором были получены сходные результаты [44]. По результатам проведенного мета-анализа авторы высказали сомнение в целесообразности проведения дальнейших исследований по сравнению эффективности двух вариантов терапии. Однако, в дальнейшем были опубликованы результаты еще ряда исследований по данной теме. И в 2012 году вышли Рекомендации Европейской Тиреоидологической Ассоциации, согласно которым целесообразно проведение дальнейших исследований, в частности по изучению возможной ассоциации полиморфизма генов дейодиназ и транспортеров тиреоидных гормонов с показателями психоэмоционального статуса и самочувствия у пациентов с гипотиреозом на монотерапии L-T4 и комбинированной терапии L-T4+T3 [16].

Какое соотношение левотироксина и трийодтиронина является оптимальным при назначении комбинированной терапии?

В представленных работах по сравнению моно- и комбинированной терапии при гипотиреозе использовались разные схемы перевода на комбинацию и, соответственно, разное соотношение L-T4 к T3. Наиболее часто при переводе на комбинированную терапию дозу L-T4 уменьшали на 50 мкг, добавляя фиксированную дозу T3: 10, 12,5, 20 или 25 мкг в день. Это сопровождалось разным соотношением T4 к T3 у пациентов, участвующих в одном исследовании (от 20:1 до 4:1). Учитывая короткий период полувыведения T3, в некоторых исследованиях препарат был разделен на два приема. В проведенных исследованиях обсуждался вопрос о целесообразности использования формы T3 с замедленным высвобождением, что будет более физиологично имитировать продукцию гормонов ЩЖ.

Исследование с назначением ТЗ замедленного высвобождения было проведено Hennemann G. et al. [54]. В этой работе наблюдались 15 пациентов, получавшие исходно адекватную заместительную терапию L-T4 в дозе 125 - 150 мкг. В течение первых 6 недель пациенты продолжили прием L-T4, в дальнейшем были переведены на L-T4 125 мкг в комбинации с ТЗ обычного или замедленного высвобождения в дозе 6 мкг. По результатам, закономерно, на фоне монотерапии L-T4 уровень ТЗ в крови был значимо ниже по сравнению с обоими вариантами комбинированной терапии L-T4+ТЗ и контрольной группой. Средний уровень ТЗ на комбинации L-T4 с обычным препаратом ТЗ не отличался от уровня на фоне ТЗ замедленного высвобождения. Однако на фоне комбинации L-T4 с обычным ТЗ отмечалось значимое повышение ТЗ через 0 – 6 часов после приема препаратов, чего не происходило при приеме L-T4 с трийодтиронином замедленного высвобождения. При сравнении фармакокинетики двух вариантов терапии, в целом показатели были сходными. Однако на фоне терапии ТЗ с замедленным высвобождением уровень C_{max} был ниже, а T_{max} - больше по сравнению с обычным ТЗ. Таким образом, назначение ТЗ с замедленным высвобождением, по мнению авторов, позволяет избежать нефизиологичного подъема уровня ТЗ в крови.

Будет ли нормальным уровень ТЗ у пациентов, получающих заместительную терапию L-T4?

Можно предположить, что у пациентов с гипотиреозом, получающих адекватную заместительную дозу L-T4, уровень ТЗ в крови должен быть в пределах референсных значений. Поддержание нормального уровня ТЗ в крови может свидетельствовать об эффективном дейодировании тироксина в тканях. Однако, по данным ряда авторов, нормальные показатели ТТГ и Т4 сыворотки сопровождаются более низким уровнем ТЗ по сравнению со здоровыми людьми [18, 112]. Соответственно, на фоне монотерапии L-T4 при нормальных уровнях ТТГ и ТЗ сыворотки отмечается повышение уровня Т4 [82, 83]. Из этого

следует, что соотношение Т4 к Т3 у больных с гипотиреозом, находящихся на монотерапии L-T4 нередко значительно выше, чем у здоровых.

Вместе с тем, можно ли сделать вывод о том, что для терапии гипотиреоза целесообразно использование комбинации L-T4 и Т3 или что гипертироксинемия на фоне монотерапии L-T4 обеспечивает нормальный уровень Т3 в клетках? Ответить на этот вопрос можно только путем непосредственного измерения уровня Т3 в тканях [112]. Такие исследования проводились на крысах. В экспериментальных исследованиях, выполненных Н. Escobar-Morreale et al., показано, что у крыс после тиреоидэктомии достижение нормальных уровней Т4 и Т3 в сыворотке крови и периферических тканях, нормализация содержания ТТГ крови отмечались только при назначении комбинации L-T4 и Т3. При этом состояние эутиреоза достигалось назначением значительно меньшей дозы Т4, чем при монотерапии L-T4, которая приводила к нормализации тканевого содержания Т3 только в случае назначения супрафизиологических доз препарата [43]. Возможно, неудовлетворительное самочувствие ряда пациентов с гипотиреозом на фоне достаточной дозы L-T4, что определяется поддержанием нормального уровня ТТГ, обусловлено низким уровнем Т3 в периферических тканях. С этой позиции интересны работы, в которых обследовали пациентов после тиреоидэктомии, у которых нет эндогенной продукции тиреоидных гормонов и сывороточный уровень Т3 обеспечивается только за счет дейодирования Т4.

Согласно результатам недавно опубликованного крупного исследования Jonklaas J. et al., в которое вошло 3875 здоровых людей без нарушения функции щитовидной железы и 1811 пациентов после тиреоидэктомии, получающих адекватную заместительную терапию L-T4, у пациентов на монотерапии L-T4 уровень Т3 был значимо ниже по сравнению с группой контроля, хотя и в пределах нормальных значений. У 15,2% и 7,2% пациентов, уровень Т3 был ниже, а Т4 – выше, чем у здоровых, несмотря на поддержание нормального

ТТГ. Также авторы сделали вывод, что у этих пациентов дальнейшее повышение дозы тироксина не приведет к нормализации уровня Т3 в крови, даже в ситуации подавления ТТГ [55]. Таким образом, у многих пациентов на фоне монотерапии L-T4 достигается нормальное соотношение уровней свТ3/свТ4 в крови. В то же время в подавляющем большинстве случаев достижение компенсации гипотиреоза приводит к нормализации самочувствия и полному купированию симптомов. Однако, у части пациентов, соотношение свТ3/свТ4 остается сниженным. И, по мнению авторов, возможно, именно у этих пациентов сохраняются жалобы, неудовлетворенность своим самочувствием, что может отражать недостаточную конверсию L-T4 на периферии [55].

Интересные результаты были получены на небольшой группе пациентов с первичным гипотиреозом при сравнении периферических эффектов монотерапии L-T4 и монотерапии Т3. Пациенты принимали препарат Т3 или L-T4 три раза в день в дозе, достаточной для достижения целевого ТТГ от 0,5-1,5 мЕд/л. Перевод пациентов на монотерапию Т3 привел к значимому уменьшению массы тела и снижению уровней ОХС и ЛНП. В проведенной работе авторы определяли уровни тиреоидных гормонов в сыворотке крови на протяжении суток. Закономерно, уровень свТ4 был ниже нормы на фоне монотерапии Т3, а уровень Т3 – выше по сравнению с монотерапией L-T4. Несмотря на значительные колебания Т3 на протяжении суток при применении Т3, уровень трийодтиронина оставался в пределах нормальных значений [34].

Стоит отметить, что Т3, в отличие от Т4, является преимущественно внутриклеточным гормоном. Уровни Т3 в плазме и в тканях находятся в динамическом равновесии, однако, метаболизм Т3 происходит преимущественно внутри клетки. Следовательно, уровень Т3 в крови не отражает активность и его количество в тканях. И даже нормальная

концентрация Т3 в плазме крови не означает, что Т3 во всех тканях также в норме.

Полиморфизм генов дейодиназ

В норме основным гормоном, продуцируемым щитовидной железой, является тироксин (Т4), который в тканях путем дейодирования преобразуется в трийодтиронин (Т3), обеспечивающий эффекты тиреоидных гормонов. Синтез и секреция Т4 осуществляются исключительно щитовидной железой, в то время как примерно 80–90% Т3 образуется на периферии дейодиназами 1 и 2 типов (*DIO1* и *DIO2*). Таким образом, источником Т3 может быть как сама ЩЖ, так и в большей степени периферическое дейодирование Т4. *DIO1* может активировать или инактивировать Т4, так как она катализирует как 5', так и 5-дейодирование. *DIO1* в основном экспрессирована в щитовидной железе, печени и почках, где она превращает Т4 в Т3, и таким образом значительно увеличивает количество циркулирующего Т3. *DIO2* экспрессирована преимущественно в центральной нервной системе, костях, коже, гипофизе, бурой жировой ткани. В головном мозге *DIO2* обеспечивает поддержание уровня Т3 за счет локального дейодирования. Дейодиназа 3 типа (*DIO3*) в свою очередь инактивирует Т3, снижая его концентрацию в тканях, тем самым защищая ткани от избытка тиреоидных гормонов.

Эти процессы могут меняться у пациентов с гипотиреозом, получающих заместительную терапию L-Т4, что может быть связано с нарушением функции внутриклеточных дейодиназ, которые не проявляются в норме, но становятся заметными в ситуации, когда функция собственной ЩЖ заменяется приемом постоянной дозы L-Т4. Полиморфизм генов дейодиназ 1 и 2 типов изучался рядом авторов. Так, высказывается предположение, что полиморфизм Thr92AlaD2 (выявляемый у 15% здоровых людей) определяет некоторое

снижение активности *DIO2*, что в свою очередь приводит к снижению внутриклеточного содержания Т3 в ряде тканей [31]. В проведенном крупном исследовании Panicker V. et al. продемонстрировали на группе 552 пациентов с гипотиреозом, что носительство *C*-аллеля по полиморфизму rs2235544 гена *DIO1* ассоциировано с более высоким соотношением свТ3/свТ4, более высоким уровнем свТ3 и низким – свТ4, что может свидетельствовать о большей активности фермента [73].

В самом крупном из опубликованных по данной теме исследований, еще одной работе Panicker et al., изучалась связь полиморфизма генов дейодиназ и психоэмоционального статуса пациентов, получающих заместительную терапию L-T4, а также динамика оцениваемых показателей при переводе на L-T4+Т3. Редкий генотип *CC* полиморфизма rs225014 гена *DIO2* был выявлен у 16% из 552 пациентов. Носительство генотипа *CC* было ассоциировано с худшими показателями общего благополучия по сравнению с распространенным генотипом *TT* (*CC* по сравнению с *TT*: 14,1 vs 12,8, $p = 0,03$). Кроме того, у носителей генотипа *CC* было более выраженное улучшение самочувствия при переводе на комбинированную терапию. При этом ассоциации полиморфных вариантов гена с уровнями тиреоидных гормонов не было [74].

В проведенных ранее исследованиях подобной ассоциации не было выявлено. Однако, в самом крупном из проведенных ранее исследований, в котором участвовал 141 пациент, было показано, что у пациентов с генотипом *CC* по rs225014 показатели общего самочувствия и качества жизни были ниже по сравнению с носителями других генотипов, но отличия не были значимыми [21].

В одной из последних публикаций, сравнивающих эффективность монотерапии L-T4 и комбинированной терапии L-T4+Т3, у 59 пациентов с гипотиреозом было продемонстрировано выраженное положительное влияние

комбинированной терапии на показатели качества жизни и уровень депрессии [68]. В дальнейшем эти же авторы изучили в группе пациентов с гипотиреозом возможную связь между полиморфизмами 5 генов, включая полиморфизмы генов *DIO1* (rs2235544) и *DIO2* (rs225014), и психоэмоциональным статусом и качеством жизни. В данное исследование было включено 46 пациентов, у части из которых была отмечена положительная динамика показателей качества жизни и уровня депрессии при переводе с моно- на комбинированную терапию тиреоидными гормонами. Авторы не выявили значимой корреляции ни с одним из полиморфных маркеров. По их мнению, отсутствие корреляции в данной работе может быть обусловлено недостаточной выборкой и, возможно, выраженным плацебо эффектом [69].

Дефицит тиреоидных гормонов в той или иной ткани, в частности в головном мозге, может быть обусловлен не только функций дейодиназ, но и дефектом транспорта гормонов через клеточные мембраны. Одним из таких транспортеров является OATP1C1, который экспрессируется в мелких сосудах головного мозга и имеет высокую специфичность к тироксину. В своем исследовании Van der Deure W., Appelhof B.C. показали, что данный полиморфизм ассоциирован с усталостью и депрессией, но не связан с нейрокогнитивными дисфункциями [98].

Таким образом, полиморфизм генов дейодиназ и переносчиков тиреоидных гормонов могут играть существенную роль в поддержании уровня Т3 в периферических тканях у пациентов с гипотиреозом, особенно в ситуации отсутствия эндогенной продукции Т3.

Заключение

История заместительной терапии гипотиреоза насчитывает уже более 120 лет, однако и на сегодняшний день остается ряд нерешенных вопросов в лечении этого распространенного заболевания. Каким является оптимальный

уровень ТТГ на фоне заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов? Каковы отдаленные результаты поддержания разных целевых уровней ТТГ? Есть ли необходимость использования дополнительных периферических маркеров в оценке адекватности проводимой заместительной терапии? Целесообразно ли назначение комбинированной терапии L-T4+T3? Анализируя все вышеперечисленные работы по изучению преимуществ и недостатков использования комбинированной терапии препаратами L-T4+T3 по сравнению с монотерапией L-T4, мы видим, что полученные результаты достаточно противоречивы: в одних работах были продемонстрированы преимущества комбинированной терапии в плане влияния на показатели психоэмоционального статуса пациентов, в других исследованиях каких-либо преимуществ комбинированного варианта L-T4+T3 по сравнению с монотерапией L-T4 отмечено не было. Тем не менее, вопрос о целесообразности назначения комбинированной терапии L-T4+T3, возможная связь между полиморфизмом генов дейодиназ 1 и 2 типов, биохимических и нейрокогнитивных показателей у пациентов с первичным гипотиреозом сохраняет свою актуальность. Новые данные о полиморфизме генов дейодиназ и транспортеров тиреоидных гормонов могут объяснить различный ответ пациентов на лечение. Необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований, чтобы выявить потенциальный положительный эффект комбинированной терапии L-T4+T3 по сравнению с монотерапией L-T4 с целью устранения сохраняющихся симптомов гипотиреоза и биохимических нарушений у пациентов с первичным гипотиреозом.

Глава 3. Материалы и методы.

3.1 Клиническая характеристика обследованных больных.

Таблица 3.1. Общий объем и структура проведенных исследований

Исследование	Группы пациентов
Сравнительная оценка показателей липидного спектра, качества жизни, выраженности симптомов гипотиреоза, психоэмоционального статуса и когнитивных функций у пациенток с гипотиреозом разной этиологии	121 пациентка с первичным гипотиреозом, получающая заместительную терапию L-T4: 66 пациенток с гипотиреозом, развившимся как исход АИТ; 55 - с послеоперационным гипотиреозом (после резекции ЩЖ по поводу болезни Грейвса)
Сравнительная оценка изучаемых показателей у пациенток с гипотиреозом разной этиологии и сохраняющимися симптомами и/или дислипидемиями на монотерапии L-T4 и при переводе на комбинированную терапию L-T4+T3	37 пациенток продолжили прием монотерапии L-T4 38 пациенток переведены на комбинированную терапию L-T4+T3
Изучение ассоциации полиморфизма генов дейодиназ 1 и 2 типов с показателями психоэмоционального статуса, когнитивных функций, качества жизни, уровнем тиреоидных гормонов и липидного спектра у пациенток с гипотиреозом	115 пациенток с первичным гипотиреозом, получающие заместительную терапию L-T4: 64 – с гипотиреозом вследствие АИТ; 51 – с послеоперационным гипотиреозом.

3.1.1. Сравнительная оценка уровней тиреоидных гормонов, показателей липидного спектра, качества жизни и когнитивных функций у пациенток с гипотиреозом, развившимся как исход АИТ и после резекции ЩЖ по поводу болезни Грейвса

В исследование была включена 121 пациентка с первичным манифестным гипотиреозом: 66 - с гипотиреозом, развившимся как исход хронического аутоиммунного тиреоидита и 55 - с послеоперационным гипотиреозом (после резекции щитовидной железы по поводу болезни Грейвса). В исследовании приняли участие женщины репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет). Длительность анамнеза заболевания составила не менее 1 года, доза L-T4 не менялась на протяжении предшествующих 3 месяцев. Критериями исключения из исследования были: сопутствующие хронические заболевания, экзогенно-конституциональное ожирение ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$), беременность и ее планирование, пери- и постменопауза.

Всем пациенткам исходно проведено обследование: осмотр с измерением роста, веса, уровня АД, определение уровней ТТГ, свТ4, свТ3, показателей липидного спектра (ОХС и ЛНП), оценка выраженности симптомов гипотиреоза (модифицированная версия опросника Thyroid Symptom Questionnaire, TSQ), психоэмоционального статуса: уровней тревожности и депрессии (госпитальная шкала тревоги и депрессии, HADS), качества жизни (русская версия опросника Medical Outcomes Study Short Form Health Survey – 36, MOS SF-36) и когнитивных функций (оценивалась память на образы и числа, концентрация внимания при помощи теста Мюнстерберга). Пациенткам, находящимся в состоянии декомпенсации, проводилась коррекция заместительной терапии с последующей оценкой уровня ТТГ через 2-3 месяца. В исследование пациентки включались в стадии стойкого эутиреоза. Характеристика пациенток, включенных в исследование, приведена в **таблице 3.2.**

Таблица 3.2. Общая характеристика пациенток с гипотиреозом разной этиологии исходно (медиана и интерквартильный размах)

Показатель	Гипотиреоз как исход АИТ	Послеоперационный гипотиреоз	<i>p</i>
Возраст, лет	30 [26; 37]	35 [28; 41]	0,06
ИМТ, кг/м ²	22 [20,4; 24,4]	23,2 [20,6; 25,7]	0,079
Длительность гипотиреоза, годы	5,5 [3,0; 9,8]	4,0 [2,0; 6,0]	0,016
ТТГ, мЕд/л	2,0 [0,97; 2,85]	1,7 [0,78; 2,45]	0,237
свТ4, пмоль/л	14,8 [13,1; 16]	15 [13; 16,1]	0,65
свТ3, пмоль/л	4,1 [3,7; 4,35]	4 [3,75; 4,75]	0,75
Доза L-T4, мкг	75 [75; 100]	100 [75; 125]	0,067
Доза L-T4, мкг на кг веса	1,35 [0,99; 1,53]	1,53 [1,37; 1,68]	0,013

Исходно группы не отличались по возрасту, ИМТ, уровням ТТГ, свТ4, свТ3, заместительной дозе L-T4. Доза L-T4 на 1 кг веса была значимо больше в группе пациенток с послеоперационным гипотиреозом по сравнению с гипотиреозом, развившимся как исход АИТ ($T = 3153,5$; $p = 0,013$). Также длительность гипотиреоза в группе пациенток с АИТ была больше, чем в группе пациенток с гипотиреозом, развившимся после резекции ЩЖ ($T=2811,5$; $p=0,016$).

Таким образом, на этапе включения в исследование пациентки были сопоставимы по основным антропометрическим показателям и критериям компенсации гипотиреоза.

3.1.2. Сравнительная оценка изучаемых показателей у пациенток с гипотиреозом разной этиологии с сохраняющимися симптомами и/или дислипидемиями на монотерапии L-T4 и при переводе на комбинированную терапию L-T4+T3

На основании проведенного обследования из 121 женщины была выделена группа 75 пациенток с сохраняющимися симптомами гипотиреоза (в

сумме ≥ 10 баллов, TSQ) и/или атерогенными дислипидемиями (общий холестерин более 5,2 ммоль/л; и/или ЛНП более 3,5 ммоль/л). При помощи открытой блоковой рандомизации они были разделены на 2 группы: 37 пациенток вошли в группу А и продолжали получать монотерапию L-T4, 38 женщин составили группу Б и были переведены на комбинированную терапию L-T4+T3 (рисунок 3.1). Характеристика пациенток, включенных в рандомизированное исследование, приведена в таблице 3.3. Перевод на комбинированную терапию подразумевал уменьшение дозы L-T4 на 25 мкг от исходной и назначение 12,5 мкг Т3 («Трийодтиронин», Берлин–Хеми, 50 мкг по $\frac{1}{4}$ таблетки). Заключительное обследование пациенток было проведено через 3 месяца. Забор крови производился утром натощак, т.е. примерно через 24 часа после предыдущего приема препаратов тиреоидных гормонов.

Рисунок 3.1. Схема рандомизированного исследования

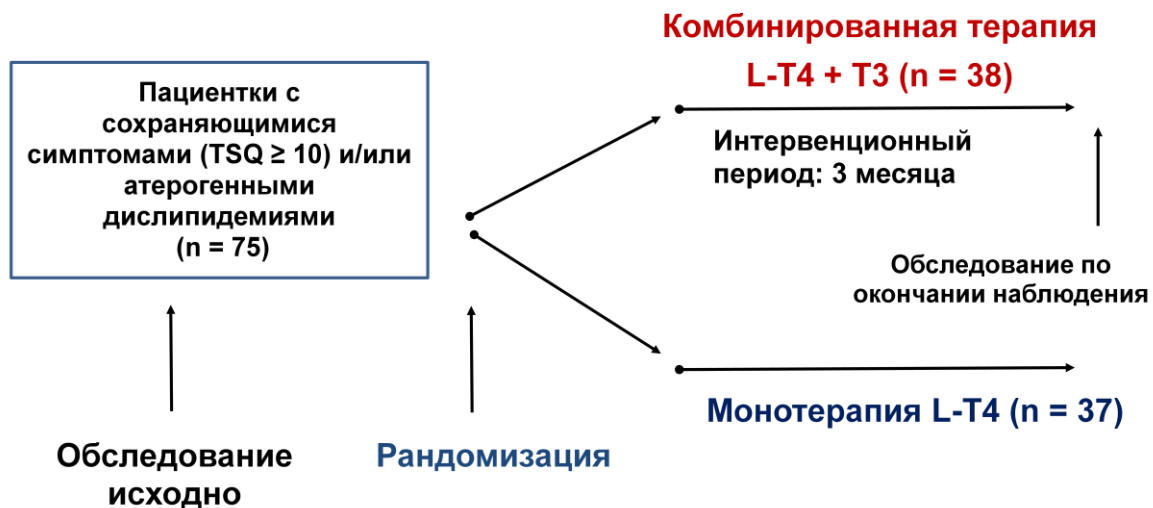


Таблица 3.3. Общая характеристика пациенток, включенных в рандомизированное исследование (медиана и интерквартильный размах)

Группа	Монотерапия L-T4	Комбинированная терапия L-T4+T3	Отличия, <i>p</i>
Возраст, лет	34 [25; 43]	31 [27; 38]	0,37
ИМТ, кг/м ²	22,1 [20,5; 25,1]	23 [20,4; 25,3]	0,23
ТТГ, мЕд/л	2,0 [0,8; 2,8]	1,85 [0,87; 2,3]	0,145
свТ4, пмоль/л	15,1 [13,9; 15,2]	14 [12,7; 15,6]	0,07
свТ3, пмоль/л	4 [3,7; 4,3]	4,1 [3,7; 4,7]	0,77

3.1.3. Изучение ассоциации полиморфизма генов дейодиназ 1 и 2 типов с показателями психоэмоционального статуса, когнитивных функций, качества жизни и липидного спектра у пациенток с гипотиреозом

В данной части работы мы оценивали уровни тиреоидных гормонов, показатели психоэмоционального статуса, когнитивных функций, качества жизни и липидного спектра у пациенток-носителей разных генотипов по полиморфизму rs2235544 гена дейодиназы 1 типа (*DIO1*) и по полиморфизму rs225014 гена дейодиназы 2 типа (*DIO2*). В исследование была включена 115 пациентка (64 – с гипотиреозом, развившимся как исход АИТ, 51 – с послеоперационным гипотиреозом). Из обследованных пациенток генотип *AA* по полиморфизму rs2235544 гена *DIO1* был выявлен у 34 женщин, *CA* – у 46 и *CC* у 35; генотип *CC* по полиморфизму rs225014 гена *DIO2* был выявлен у 8 женщин, *CT* – у 57 и *TT* у 50.

3.2. Лабораторные методы

Тиреотропный гормон (ТТГ) – иммунохемилюминесцентный метод, наборы «Immulite» («Diagnostic Products Corporation», Лос-Анджелес, США); норма: 0,4 – 4 мЕд/л

Свободный Т4 (свТ4) - твердофазный иммунохемилюминесцентный метод наборы «Immulite» («Diagnostic Products Corporation», Лос-Анджелес, США); норма: 11,5 – 23,2 пмоль/л

Свободный Т3 (свТ3) - твердофазный иммунохемилюминесцентный метод наборы «Immulite» («Diagnostic Products Corporation», Лос-Анджелес, США); норма: 3,2 – 7,2 пмоль/л

Липидный спектр: Уровень общего холестерина и ЛНП оценивали при помощи наборов «Витал-Диагностик» (СПб, Россия) на автоматическом анализаторе «Eos-bravo» (Hospitex Diagnostics, Италия). ОХС норма: 3,1 - 5,2 ммоль/л; ЛНП норма: 1,5 - 3,5 ммоль/л.

Генотипы по полиморфизмам rs2235544 гена *DIO1*, rs225014 гена *DIO2*: для получения ДНК необходимой степени чистоты использовали фенол/хлороформный метод выделения ДНК из крови (Grimberg, 1989). ПЦР проводили на термоциклере Bio-Rad C 1000, синтез праймеров – «Литех», Россия, Taq- полимеразы, dNTP – «СибЭнзим», Россия).

Сиквенсы для разработки авторского дизайна праймеров получены из базы данных SNP (dbSNP(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>)).

Для выбранных SNP соблюдалось условие – частоты минорных аллелей не менее 10%.

Генотипирование SNPs rs2235544 гена *DIO1* и rs225014 гена *DIO2* проводили с комбинированием количественной ПЦР в реальном времени (real-time quantitative PCR) с аллель-специфической ПЦР.

3.3. Психологическое тестирование

Оценку психоэмоционального статуса пациенток проводили с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии

3.3.1. Госпитальная шкала тревоги и депрессии

Шкала разработана Ziegmund A.S. и Snaith R.P. в 1983 г. для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики. Преимущества данной шкалы заключаются в простоте применения и обработки (заполнение шкалы не требует продолжительного времени и не вызывает затруднений у пациента), что позволяет рекомендовать ее к использованию в общесоматической практике для первичного выявления тревоги и депрессии у пациентов (скрининга). Опросник обладает высокой дискриминантной валидностью в отношении двух расстройств: тревоги и депрессии. При формировании шкалы авторы исключали симптомы тревоги и депрессии, которые могут быть интерпретированы как проявление соматического заболевания (например, головокружения, головные боли и проч.). Пункты субшкалы депрессии отобраны из списка наиболее часто встречающихся жалоб и симптомов и отражают преимущественно ангедонический компонент депрессивного расстройства. Пункты субшкалы тревоги составлены на основе соответствующей секции стандартизованного клинического интервью Present State Examination и личном клиническом опыте авторов и отражают преимущественно психологические проявления тревоги [27, 113].

Госпитальная шкала тревоги и депрессии содержит 14 пунктов, каждому из которых соответствует 4 варианта ответов, отражающих степень нарастания симптоматики. Бланк шкалы выдается для самостоятельного заполнения испытуемому и сопровождается инструкцией следующего содержания: Шкала составлена из 14 утверждений, обслуживающих 2 подшкалы:

- «тревога» (нечетные пункты — 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13)
- «депрессия» (четные пункты — 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14).

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность).

Интерпретация результатов:

При интерпретации результатов учитывается суммарный показатель по каждой подшкале, при этом выделяются 3 области его значений:

- 0-7 — норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии),
- 8-10 — субклинически выраженная тревога/депрессия,
- 11 и выше — клинически выраженная тревога/депрессия.

3.3.2. Методика оценки качества жизни

Использована русская версия опросника Medical Outcomes Study Short Form Health Survey – 36 (MOS SF-36). Опросник предназначен для определения качества жизни пациентов с различными заболеваниями, является приемлемым для проведения популяционных исследований. Русифицированная версия опросника создана и валидизирована в 1998 г. Опросник включает в себя 36 вопросов о физических, физиологических и социальных сферах жизни. Вопросы формируют 8 шкал качества жизни. Различные шкалы объединяют от 2 до 10 пунктов. Каждый пункт используется только одной определенной шкалой. В соответствии со стандартной процедурой обработки значение каждой шкалы выражается в нормированных баллах и колеблется в диапазоне от 0 до 100, где 0 – наихудшее, а 100 – наилучшее качество жизни [102].

Характеристика шкал опросника SF-36

Шкалы SF-36	Корреляции шкал с физическим или психическим компонентами здоровья	Характеристика шкалы	
		При минимально возможных баллах	При максимально возможных баллах
Физическое функционирование	С физическим компонентом	Выраженные ограничения в выполнении любой физической деятельности, включая прием ванны или одевание	Выполнение всех видов физической активности, включая самые тяжелые, без ограничений со стороны здоровья
Ролевое физическое функционирование	С физическим компонентом	Трудности при выполнении работы или другой повседневной деятельности из-за физических проблем	Нет проблем с работой или другой повседневной деятельностью
Боль	С физическим компонентом	Очень сильная или приводящая к выраженным ограничениям боль	Нет боли или ограничений из-за боли
Общее здоровье	С физическим компонентом и в меньшей степени с психологическим	Оценка собственного здоровья как плохого или ощущение того, что оно ухудшится	Оценка собственного здоровья как отличного
Ролевое эмоциональное функционирование	С психологическим компонентом	Трудности при выполнении работы или другой повседневной деятельности из-за эмоциональных проблем	Нет проблем с работой или другой повседневной деятельностью
Психологическое здоровье	С психологическим компонентом	Ощущение нервозности или депрессии все время	Ощущение спокойствия, счастья и умиротворенности все время
Социальное функционирование	С психологическим компонентом	Выраженные и частые ограничения в выполнении обычной социальной деятельности из-за физических и эмоциональных проблем	Выполнение обычной социальной деятельности без ограничений, связанных с физическими или эмоциональными проблемами
Жизнеспособность	С психологическим компонентом и в меньшей степени с физическим	Чувствует себя усталым и измученным все время	Чувствует себя бодрым, полным сил и энергии все время

3.3.3. Оценка выраженности симптомов гипотиреоза

Выраженность основных симптомов гипотиреоза оценивалась пациентками самостоятельно по 4-х балльной шкале от 0 до 3 (0 - отсутствие признака; 1 - слабо выражен; 2 - умеренно выражен; 3 - сильно).

Симптом	Нет	Слабо	Умеренно	Сильно
Сухость кожи				
Зябкость				
Прибавка веса				
Запоры				
Охриплость голоса				
Снижение слуха				
Чувство «ползания мурашек»				
Нарушение потоотделения				
Замедленные движения				
Огрубение кожи				
Похолодание кожи				
Отеки вокруг глаз				

3.3.4 Оценка когнитивных функций

Оценка когнитивных функций проводилась при помощи психологических тестов по методике **Мюнстерберга**, которая направлена на определение **избирательности и концентрации внимания**. Для проведения теста пациенткам предоставлялся бланк с напечатанными буквами русского алфавита, среди которых есть сочетания, образующие слова-существительные в именительном падеже единственного числа. По ключевому бланку оценивалось количество выделенных слов и количество пропущенных. На основании полученных данных определялась скорость и точность, уровень концентрации и качества работы. Выделенное время 2 минуты, количество зашифрованных слов 25. В случае, если у испытуемой уровень избирательности лежит в низких пределах (0-5), это может быть связано с состоянием сильного эмоционального переживания, внешними помехами, скрытым нежеланием тренироваться.

БЛАНК:

бсолнцевтргоцрайонзгучновостьхэыгчяфактуекэкзаментроч
 ягшгцкпрокуроргурстабюетеорияентсджэбьамхоккейтрсицы
 фцуигзхтелевизорсолджщзхюэлгщбапамятьшогхеюжпждргщ
 хэнздвосприятиейцукенгшщзхъвафыапролдблюбовъавфырпл
 ослдспектаклячсмитьбюжюерадостьвуфцпэждлорпкнародш
 лджхэщцгиенакуыфйшрепортажэждорлафывюефбьконкурс
 йфячыцувскапрличностьзхжэьеюдщгложэпрплаваниедтлж
 эзбьтрдщшжнпркывкомедияшлджкуйфотчаяниейфоячвтлджэ
 хьфтасенлабораториягщдщнруцтргшщтлроснованиезщдэркэ
 нтаопрукгвсмтрпсихиатриябплмстчъйсмтзацэагнтэхт

КЛЮЧ:

бсолнцевтргоцрайонзгучновостьхэыгчяфактуекэкзаментроч
ягшгцкпрокуроргурстабюетеорияентсджэбьамхоккейтрсицы
фцуигзхтелевизорсолджщзхюэлгщбапамятьшогхеюжпждргщ
хэнздвосприятиейцукенгшщзхъвафыапролдблюбовъавфырпл
ослдспектаклячсмитьбюжюерадостьвуфцпэждлорпкнародш
лджхэщцгиенакуыфйшрепортажэждорлафывюефбьконкурс
йфячыцувскапрличностьзхжэьеюдщгложэпрплаваниедтлж
эзбьтрдщшжнпркывкомедияшлджкуйфотчаяниейфоячвтлджэ
хьфтасенлабораториягщдщнруцтргшщтлроснованиезщдэркэ
нтаопрукгвсмтрпсихиатриябплмстчъйсмтзацэагнтэхт

С целью **оценки кратковременной зрительной памяти**, ее объема и точности использовалась методика «память на числа», обследуемым демонстрируется в течение 20 секунд таблица с 12 двузначными числами, которые нужно запомнить и записать на бланке. Норма для взрослого человека - 7 и более чисел.

Для изучения образной памяти использовалась методика «память на образы» [8]. Сущность методики заключается в том, что испытуемому экспонируется таблица с 16 образами в течение 20 секунд. Образы необходимо запомнить и в течение 1 минуты воспроизвести на бланке. Норма - 6 и более образов.

3.4. Статистический анализ

Осуществлялся с помощью статистического пакета программы STATISTICA (Stat Soft). Для оценки значимости различий данных в группах применялись метод Манна-Уитни (*для двух независимых групп*), тест Вилкоксона (*для двух зависимых групп*). Для сравнения более двух независимых выборок использовался тест Крускала-Уоллиса (критерий H); множественные сравнения с контрольной группой или между группами проводились с использованием критерия Данна (критерий Q). Для сравнения относительных показателей использовался *критерий χ^2* (хи-квадрат). Для изучения межгенных взаимодействий использовались стандартные непараметрические методы, а также метод MDR (Multifactor dimensionality reduction). Метод MDR был специально разработан с целью изучения характера межгенных взаимодействий, в частности, эпистатических, для популяционно-генетических исследований мультифакториальных полигенных заболеваний. Эффекты различных комбинаций (2n, 3n, 4n, и т. д.) генетических маркеров трансформируются в суммарные статистики повышенного и пониженного риска по каждой n-комбинации маркеров (рассчитывается отдельно по каждой n-комбинации маркеров и выбирается лучшая из моделей). Затем на основании лучшей модели (по каждой n-комбинации маркеров) генерируются 10 случайных выборок, для каждой из которых рассчитываются по 2 параметра: воспроизводимость модели и точность предсказания [65]. Данные в тексте и в таблицах представлены в виде медианы и межквартильного размаха.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты собственных исследований.

Глава 4

4.1 Сравнительная оценка показателей липидного спектра, качества жизни, выраженности симптомов гипотиреоза, психоэмоционального статуса и когнитивных функций у пациенток с гипотиреозом разной этиологии

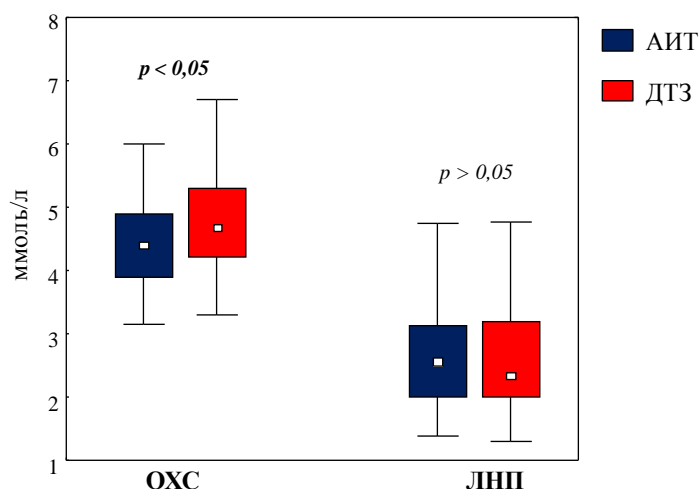
4.1.1 Липидный спектр

Всем пациенткам определяли уровни ОХС и ЛНП. В группе с послеоперационным гипотиреозом уровень ОХС был значимо выше, чем у пациенток с гипотиреозом, развившимся как исход АИТ ($T = 3654$; $p = 0,041$). Значимых отличий уровней ЛНП не выявлено (таблица 4.2, рисунок 4.1).

Таблица 4.2. Показатели липидного спектра у пациенток с гипотиреозом разной этиологии, ммоль/л (медиана и интерквартильный размах)

Показатель	Гипотиреоз как исход АИТ	Гипотиреоз послеоперационный	Отличия (Т; р)
ОХС, ммоль/л	4,4 [3,9; 4,8]	4,7 [4,2; 5,3]	3654; 0,041
ЛНП, ммоль/л	2,54 [2,0; 3,15]	2,4 [2,1; 3,2]	3164; 0,687

Рисунок 4.1. Показатели липидного спектра у пациенток с гипотиреозом разной этиологии, ммоль/л (медиана и интерквартильный размах)



В группе пациенток с гипотиреозом вследствие АИТ гиперхолестеринемия ($> 5,2$ ммоль/л) диагностирована у **12 из 66 обследованных** (18,2 %), повышение ЛНП ($> 3,5$ ммоль/л) - у **19 из 66** (28,8%). В группе пациенток с послеоперационным гипотиреозом гиперхолестеринемия выявлена у **20 из 55 женщин** (36,4%), повышение ЛНП - у **17 из 55** (30,9%). Распространенность дислипидемии была несколько выше у пациенток с послеоперационным гипотиреозом по сравнению с женщинами с АИТ, однако отличия не были значимыми (ОХС: $\chi^2 = 4,206$, $p = 0,04$; ЛНП: $\chi^2 = 0,003$, $p = 0,96$).

4.1.2 Показатели качества жизни, психоэмоционального статуса, когнитивных функций и выраженности симптомов гипотиреоза

По результатам оценки КЖ (опросник SF-36) показатели, отражающие физический компонент здоровья (шкалы физического функционирования, ролевого физического функционирования, боли), а также общее здоровье и жизнеспособность (отражающие в равной степени и физический и психический компоненты здоровья), не отличались между группами (**таблица 4.3, рисунок 4.2**). У пациенток с гипотиреозом, развившимся вследствие АИТ, уровни социального функционирования и психологического здоровья были значимо ниже по сравнению со значениями у пациенток с послеоперационным гипотиреозом ($p=0,038$, $p=0,019$, соответственно). У пациенток с гипотиреозом в исходе АИТ по сравнению с пациентками с послеоперационным гипотиреозом также был значимо выше уровень тревожности ($T = 2584,5$; $p = 0,004$) и несколько выше уровень депрессии ($p=0,069$) (**таблица 4.4, рисунок 4.3**).

Таблица 4.3 Показатели качества жизни по опроснику SF-36 в группе пациенток с гипотиреозом разной этиологии, баллы (медиана и интерквартильный размах)

Шкала	Гипотиреоз как исход АИТ	Послеоперационный гипотиреоз	Отличия (Т; р)
Физическое функционирование	95 [80; 95]	95 [81,25; 100]	3283,5; 0,588
Роль физическое функционирование	75 [50; 100]	100 [75; 100]	3421,5; 0,2
Боль	84 [62; 100]	84 [62; 100]	3173; 0,945
Общее здоровье	60 [50; 72]	67 [52; 77]	3402,5; 0,236
Жизнеспособность	60 [40; 70]	60 [50; 80]	3331,5; 0,199
Социальное функционирование	75 [62,5; 100]	87,5 [75; 100]	3472,5; 0,038
Роль эмоциональное функционирование	100 [33,3; 100]	83,3 [33,3; 100]	3005,5; 0,702
Психологическое здоровье	60 [48; 72]	68 [56; 76]	3521; 0,019

Рисунок 4.2 Показатели качества жизни по опроснику SF-36 в группе пациенток с гипотиреозом разной этиологии, баллы (медиана и интерквартильный размах)

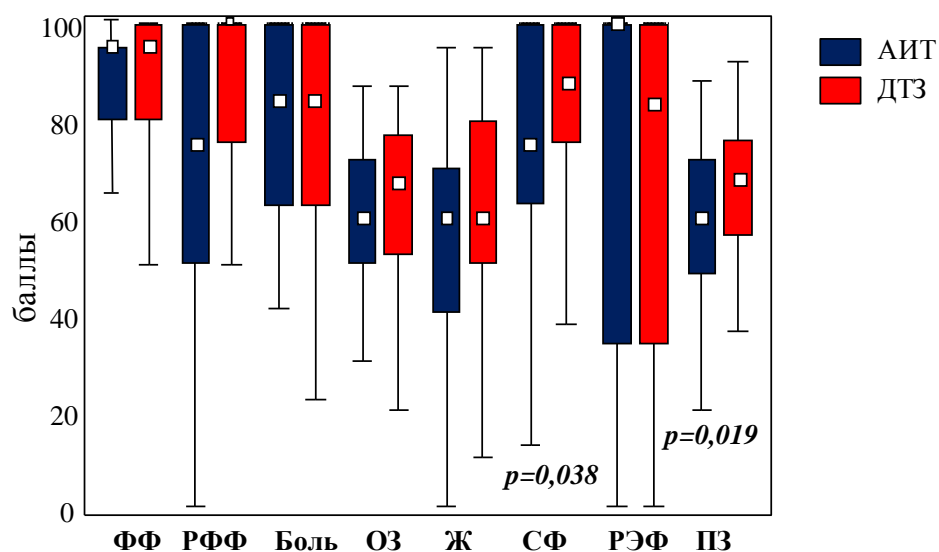
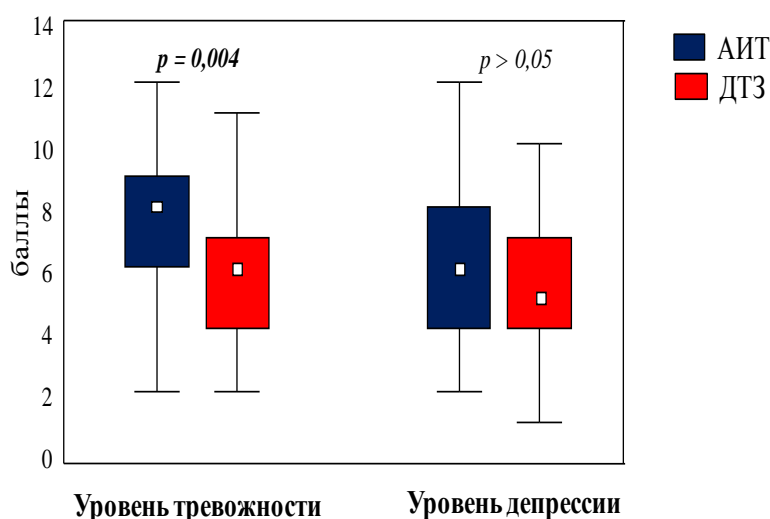


Таблица 4.4. Уровни тревожности и депрессии в группе пациенток с гипотиреозом разной этиологии, баллы (медиана и интерквартильный размах)

Показатель	Гипотиреоз как исход АИТ	Послеоперационный гипотиреоз	Отличия (Т; <i>p</i>)
Уровень тревожности, баллы	8 [6; 9]	6 [4; 7]	2584,5; 0,004
Уровень депрессии, баллы	6 [4; 8]	5 [4; 7]	2764; 0,069
Симптомы гипотиреоза, баллы	12 [8; 17]	10 [7; 14]	2983; 0,196

Рисунок 4.3. Уровни тревожности и депрессии у пациенток с гипотиреозом разной этиологии, баллы (медиана и интерквартильный размах)



Оценка когнитивных функций проводилась с использованием ряда методик: для оценки избирательности и концентрации внимания использовалась методика Мюнстерберга, для изучения кратковременной зрительной и образной памяти - методика «память на числа» и «память на образы», соответственно. У обследуемых пациенток исходно не было выявлено отличий по изучаемым параметрам когнитивных функций (таблица 4.5).

Таблица 4.5. Показатели памяти и внимания у пациенток с гипотиреозом разной этиологии (медиана и интерквартильный размах)

Шкала	Гипотиреоз как исход АИТ	Послеоперационный гипотиреоз	Отличия (Т; <i>p</i>)
Память на образы, N образов	8 [6,5; 10]	9 [7; 10]	3254,5; 0,598
Память на числа, N чисел	5 [4; 5]	5 [4; 6]	3293; 0,458
Тест Мюнстерберга, N слов	22 [19; 23]	22 [20; 24]	3448,5; 0,102

4.2. Сравнительная оценка изучаемых параметров у пациенток с низко- и высоконормальным уровнем ТТГ в группах с гипотиреозом разной этиологии

Далее пациентки были разделены в каждой из групп (с послеоперационным гипотиреозом и гипотиреозом в исходе АИТ) на подгруппы в зависимости от уровня ТТГ: «низконормальный» ТТГ 0,4 – 2,0 мЕд/л и «высоконормальный» 2,1 – 4,0 мЕд/л. Практически ни по одному из изучаемых параметров, включая показатели качества жизни, уровни тревожности и депрессии, когнитивные функции, симптомы гипотиреоза, липидный спектр отличий между пациентками с разным уровнем ТТГ внутри каждой из групп выявлено не было (таблицы 4.6 – 4.8). Закономерно отличались только уровни ТТГ и доза L-T4 на кг веса ($p < 0,05$).

Таблица 4.6. Основные параметры у пациенток с низко- и высоконормальным уровнями ТТГ с гипотиреозом разной этиологии (медиана и интерквартильный размах)

Показатель	Послеоперационный			Гипотиреоз как исход АИТ		
	Уровень ТТГ		Отличия (Т; р)	Уровень ТТГ		Отличия (Т; р)
	0,4 – 2,0	2,1 – 4,0		0,4 – 2,0	2,1 – 4,0	
Возраст, лет	37 [29,5; 43,5]	31 [27; 42]	464,5; 0,3	30 [25; 37,5]	31 [28,5; 37]	1115; 0,324
ИМТ, кг/м ²	23,9 [20,8; 25,7]	22,1 [20,5; 25,9]	366,5; 0,481	22,2 [20,5; 25,5]	24,4 [20,5; 26,7]	1125; 0,182
ТТГ, мЕд/л	1,0 [0,6; 1,55]	2,72 [2,3; 3,27]	928,0; 0,0	1,0 [0,55; 1,65]	2,95 [2,52; 3,57]	1581; 0,0
свТ4, пмоль/л	15 [12,8; 16,1]	15 [13,6; 16,4]	489; 0,62	14,2 [12,95; 15,75]	15,1 [13,5; 15,9]	570; 0,649
свТ3, пмоль/л	4,0 [3,9; 4,3]	4,1 [3,7; 4,95]	450; 0,7	4,1 [3,7; 4,3]	4,2 [3,9; 4,4]	534; 0,907
Доза L-T4 на кг веса	1,5 [1,38; 1,67]	1,5 [1,35; 1,67]	389,5; 0,708	1,38 [1,26; 1,72]	1,07 [0,92; 1,43]	398,5; 0,003
ОХС, ммоль/л	5,0 [4,3; 5,3]	4,45 [4,0; 4,9]	440,0; 0,05	4,35 [4,0; 4,8]	4,3 [3,9; 5,0]	1021,5; 0,837
ЛНП, ммоль/л	2,9 [2,1; 3,4]	2,1 [1,97; 2,5]	437,0; 0,06	2,5 [2,07; 3,14]	2,41 [1,96; 2,83]	927; 0,523
Симптомы гипотиреоза, баллы	9 [6; 14]	11 [8,75; 13,5]	623,5; 0,269	14 [9; 17]	11,5 [8; 17]	927,5; 0,659

Таблица 4.7. Параметры качества жизни по опроснику SF-36 у пациенток с низко- и высоконормальными уровнями ТТГ и гипотиреозом разной этиологии, баллы (медиана и интерквартильный размах)

Шкала	Послеоперационный			Гипотиреоз как исход АИТ		
	Уровень ТТГ		Отличия (Т; р)	Уровень ТТГ		Отличия (Т; р)
	0,4 – 2,0	2,1 – 4,0		0,4 – 2,0	2,1 – 4,0	
Физическое функционирование	95 [85; 100]	90 [80; 95]	493,5; 0,304	90 [80; 95]	95 [82,5; 95]	1034,5; 0,418
Роловое физическое функционирование	100 [75; 100]	100 [93,7; 100]	627,5; 0,121	100 [75; 100]	75 [50; 100]	872,0; 0,143
Боль	79 [61,2; 100]	84 [69,5; 100]	571,5; 0,696	84 [61; 100]	84 [65,5; 100]	1042,0; 0,356
Общее здоровье	67 [57; 77]	67 [50,7; 77]	519,0; 0,705	62 [50; 72]	58,5 [50; 70,75]	992,0; 0,824
Жизнеспособность	60 [50; 80]	62,5 [48,7; 76,2]	532,5; 0,897	60 [40; 73,75]	57,5 [45; 70]	963,5; 0,882
Социальное функционирование	87,5 [75; 100]	87,5 [71,8; 100]	498,5; 0,431	81,2 [53,1; 100]	75 [62,5; 100]	945,5; 0,69
Роловое эмоциональное функционирование	100 [33,3; 100]	66,7 [58,3; 100]	540,5; 0,862	100 [41,7; 100]	83,3 [33,3; 100]	928,0; 0,55
Психологическое здоровье	68 [56; 76]	68 [57; 72]	503,0; 0,501	60 [49; 72]	56 [48; 70]	938,0; 0,622

Таблица 4.8. Показатели психоэмоционального статуса и когнитивных функций у пациенток с низко- и высоконормальными уровнями ТТГ и гипотиреозом разной этиологии (медиана и интерквартильный размах)

Показатель	Послеоперационный			Гипотиреоз как исход АИТ		
	Уровень ТТГ		Отличия (Т; р)	Уровень ТТГ		Отличия (Т; р)
	0,4 – 2,0	2,1 – 4,0		0,4 – 2,0	2,1 – 4,0	
Уровень тревожности, баллы	6 [4; 7]	6 [4; 8,5]	579,0; 0,607	8 [5; 9]	8 [6,75; 10]	904,0; 0,605
Уровень депрессии, баллы	5 [3; 7]	5 [3,75; 8]	566,0; 0,779	7 [5; 8]	7 [5; 8,25]	884; 0,821
Память на образы, N образов	6 [6; 7]	6 [6; 6]	512,0; 0,373	6 [5,75; 7]	6 [5,25; 6,75]	946,5; 0,988
Память на числа, N чисел	5 [4; 6]	5 [4; 6]	581,5; 0,706	5 [3; 5]	5 [4; 5]	1022,5; 0,264
Тест Мюнстерберга, N слов	22 [20,25; 24,75]	22 [19,75; 23,25]	517,5; 0,458	22 [18,75; 23]	22 [19; 23]	979,0; 0,632

4.2.1. Сравнительная оценка изучаемых параметров у пациенток с низконормальным уровнем ТТГ между группами с гипотиреозом разной этиологии

В дальнейшем сравнение проводилось между пациентками с низконормальным уровнем ТТГ в группах с послеоперационным гипотиреозом и гипотиреозом в исходе АИТ (т.е. были выделены группы с более узким диапазоном значений ТТГ и сравнение проводилось между послеоперационным гипотиреозом и АИТ).

Характеристика пациенток с низконормальным уровнем ТТГ представлена в **таблицах 4.9 – 4.11**. Группы были сопоставимы по основным характеристикам: возрасту, ИМТ, уровням ТТГ и тиреоидных гормонов, выраженности симптомов гипотиреоза, дозе L-T4 на 1 кг веса.

Таблица 4.9. Основные параметры у пациенток с гипотиреозом разной этиологии с низконормальным уровнем ТТГ (медиана и интерквартильный размах)

Показатель	Гипотиреоз как исход АИТ	Послеоперационный гипотиреоз	Отличия (Т; р)
Возраст, лет	30 [25; 37,5]	37 [29,5; 43,5]	1278; 0,086
ИМТ, кг/м ²	22,2 [20,5; 25,5]	23,9 [20,8; 25,7]	1227; 0,19
ТТГ, мЕд/л	1,0 [0,55; 1,65]	1,0 [0,6; 1,55]	1244; 0,858
свТ4, пмоль/л	14,2 [12,95; 15,75]	15 [12,8; 16,1]	587; 0,692
свТ3, пмоль/л	4,1 [3,7; 4,3]	4,0 [3,9; 4,3]	558; 0796
Доза L-T4 на кг веса	1,38 [1,26; 1,72]	1,5 [1,38; 1,67]	974,5; 0,528
ОХС, ммоль/л	4,35 [4,0; 4,8]	5,0 [4,3; 5,3]	1388,5; 0,017
ЛНП, ммоль/л	2,5 [2,07; 3,14]	2,9 [2,1; 3,4]	1177,5; 0,49
Симптомы гипотиреоза, баллы	14 [9; 17]	9 [6; 14]	1312; 0,033

Таблица 4.10. Показатели качества жизни по опроснику SF-36 у пациенток с гипотиреозом разной этиологии с низконормальным уровнем ТТГ, баллы (медиана и интерквартильный размах)

Шкала	Гипотиреоз как исход АИТ	Послеоперационный гипотиреоз	Отличия (Т; р)
Физическое функционирование	90 [80; 95]	95 [85; 100]	1290,5; 0,143
Ролевое физическое функционирование	100 [75; 100]	100 [75; 100]	1133; 0,637
Боль	84 [61; 100]	79 [61,2; 100]	1194; 0,796
Общее здоровье	62 [50; 72]	67 [57; 77]	1248,5; 0,112
Жизнеспособность	60 [40; 73,75]	60 [50; 80]	1215; 0,243
Социальное функционирование	81,2 [53,1; 100]	87,5 [75; 100]	1242; 0,12
Ролевое эмоциональное функционирование	100 [41,7; 100]	100 [33,3; 100]	1104,5; 0,419
Психологическое здоровье	60 [49; 72]	68 [56; 76]	1185; 0,432

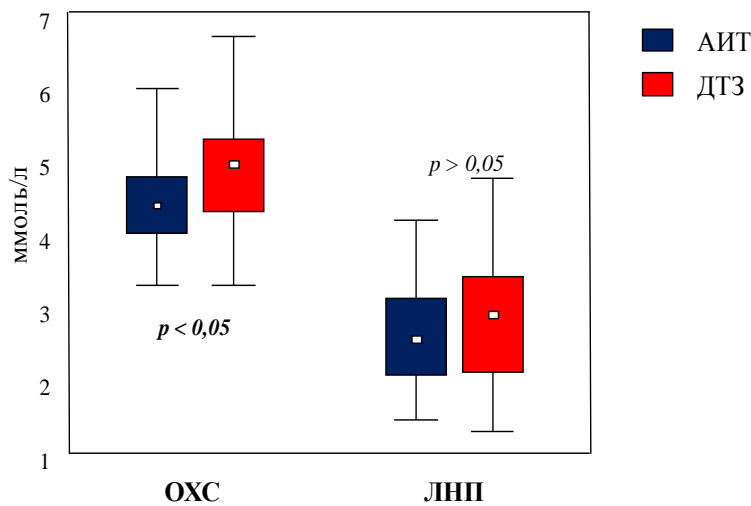
Таблица 4.11. Показатели психоэмоционального статуса и когнитивных функций у пациенток с гипотиреозом разной этиологии с низконормальным уровнем ТТГ (медиана и интерквартильный размах)

Шкала	Гипотиреоз как исход АИТ	Послеоперационный гипотиреоз	Отличия (Т; р)
Уровень тревожности, баллы	8 [5; 9]	6 [4; 7]	1314; 0,016
Уровень депрессии, баллы	7 [5; 8]	5 [3; 7]	1232,5; 0,032
Память на образы, баллы	8 [6,75; 10]	8,5 [6,75; 10]	1061; 0,598
Память на числа, N чисел	5 [3; 5]	5 [4; 6]	999,5; 0,259
Тест Мюнстерберга, N слов	22 [18; 23]	22 [20; 24]	884,5; 0,04

При сравнении показателей качества жизни, психоэмоционального статуса и когнитивных функций обращает внимание у пациенток с гипотиреозом как исход АИТ более высокий уровень тревожности и депрессии, и более низкие показатели по шкале Мюнстерберга, отражающей концентрацию внимания ($p = 0,016$, $p = 0,032$, $p = 0,04$, соответственно). По остальным показателям отличий не выявлено.

Уровень общего холестерина был значимо выше у пациенток с послеоперационным гипотиреозом по сравнению с пациентками с АИТ ($T = 1388,5$; $p = 0,017$). Уровень ЛПН также был несколько выше. Значимо выше была распространенность гиперхолестеринемии в группе с послеоперационным гипотиреозом – 16/34 по сравнению с гипотиреозом в исходе АИТ – 6/36 ($\chi^2 = 6,151$, $p = 0,013$) (рисунок 4.5).

Рисунок 4.5 Показатели липидного спектра у пациенток с гипотиреозом разной этиологии с низконормальным уровнем ТТГ, ммоль/л (медиана и интерквартильный размах)



4.3. Сравнительная оценка изучаемых параметров у пациенток с сохраняющимися симптомами гипотиреоза и в группе сравнения

Характеристика пациенток, включенных в данную часть работы, представлена в **таблице 4.15**. Основная группа – пациентки с сохраняющимися симптомами (сумма баллов по шкале TSQ ≥ 10 , $n = 68$) на адекватной заместительной терапии L-T4, группа сравнения – пациентки, не предъявляющие активно жалоб на момент включения (сумма баллов < 10 , $n = 53$). Группы не отличались по возрасту, уровням ТТГ, свТ4, свТ3, заместительной дозе L-T4.

Таблица 4.15. Общая характеристика пациенток с сохраняющимися симптомами гипотиреоза и в группе сравнения (медиана и интерквартильный размах)

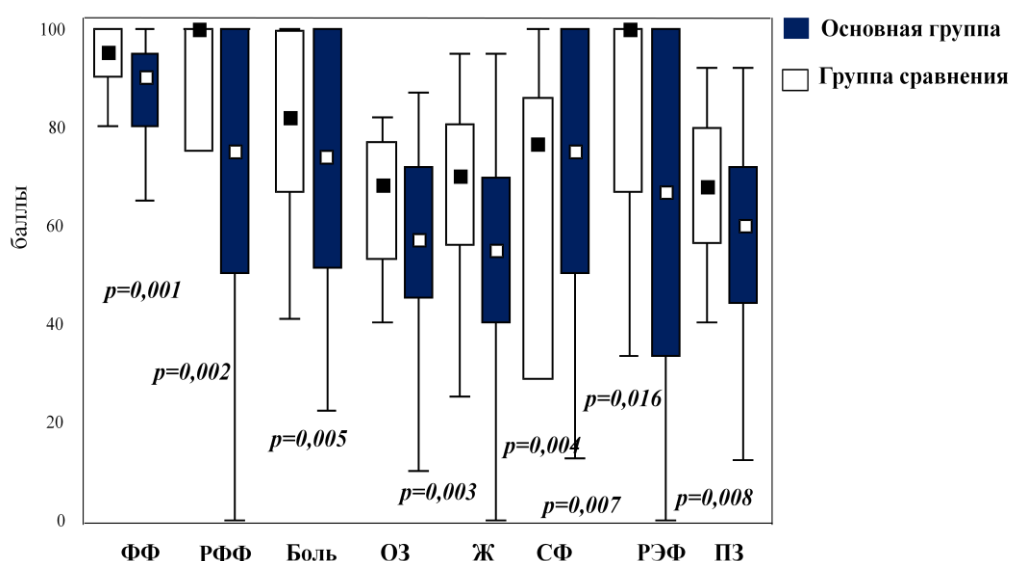
Показатель	Основная группа	Группа сравнения	T; <i>p</i>
Возраст, лет	32 [27; 41,5]	30 [28; 38,5]	2484, 0,78
ТТГ, мЕд/л	1,95 [0,75; 2,66]	1,7 [0,87; 2,9]	3155, 0,612
свТ4, пмоль/л	14,1 [12,9; 15,5]	15,4 [13,4; 16,3]	2132,5, 0,151
свТ3, пмоль/л	4,05 [3,7; 4,7]	4,1 [3,9; 4,45]	2057,5, 0,223
Доза L-T4, мкг	75 [50; 100]	75 [50; 100]	2427,5, 0,172

Показатели КЖ представлены в **таблице 4.16** и на **рисунке 4.7**. По результатам опросника SF-36, по всем параметрам качество жизни у пациенток с сохраняющимися симптомами было ниже в отличие от группы сравнения ($p < 0,05$)

Таблица 4.16. Показатели качества жизни по опроснику SF-36 у пациенток с сохраняющимися симптомами и в группе сравнения, баллы (медиана и интерквартильный размах)

Шкала	Основная группа	Группа сравнения	Отличия (Т; р)
Физическое функционирование	90 [80; 95]	95 [90; 100]	3456,5; 0,001
Роль физическое функционирование	75 [50; 100]	100 [75; 100]	3455; 0,002
Боль	74 [51; 100]	84 [72; 100]	3393,5; 0,005
Общее здоровье	57 [43,5; 67]	67 [52; 77]	3392,5; 0,003
Жизнеспособность	55 [40; 70]	65 [55; 80]	3381,5; 0,004
Социальное функционирование	75 [50; 87,5]	75 [25; 87,5]	3350; 0,007
Роль эмоциональное функционирование	66,7 [33,3; 100]	100 [66,7; 100]	3325,5; 0,016
Психологическое здоровье	60 [44; 72]	68 [52; 80]	3340,5; 0,008

Рисунок 4.7 Показатели качества жизни по опроснику SF-36 у пациенток с сохраняющимися симптомами и в группе сравнения, баллы (медиана и интерквартильный размах)



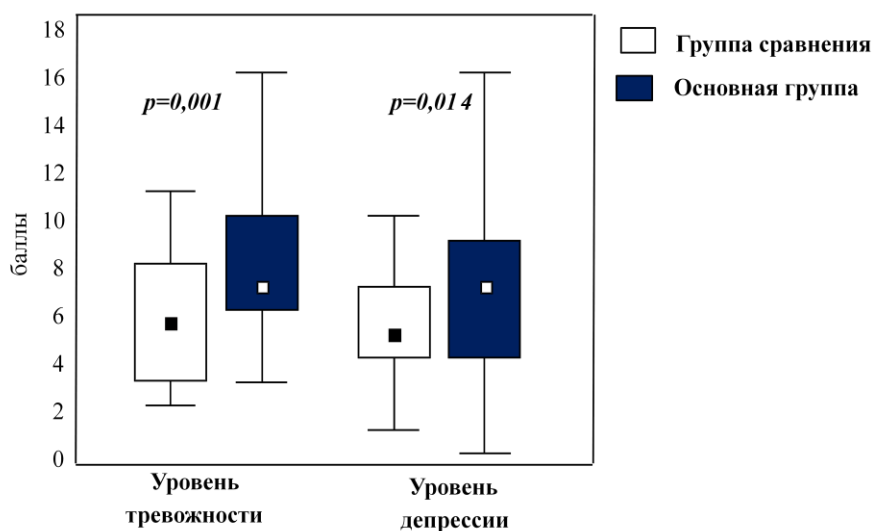
При сравнении психоэмоционального статуса отмечен более высокий уровень тревожности и депрессии у пациенток из основной группы в отличие от

группы сравнения ($p < 0,001$). Результаты представлены в **таблице 4.17** и на **рисунке 4.8**.

Таблица 4.17. Показатели тревожности и депрессии у пациенток с сохраняющимися симптомами и в группе сравнения, баллы (медиана и интерквартильный размах)

Шкала	Основная группа	Группа сравнения	Отличия (Т; p)
Уровень тревожности, баллы	7 [5,5; 10]	6 [3; 8]	2127,5; 0,001
Уровень депрессии, баллы	7 [4,5; 8,5]	5 [3,5; 7]	2277,5; 0,014
Симптомы гипотиреоза, баллы	15,5 [12; 18]	7 [5; 9]	1583; 0,001

Рисунок 4.8 Показатели тревожности и депрессии у пациенток с сохраняющимися симптомами и в группе сравнения, баллы (медиана и интерквартильный размах)



Также в этих группах сравнивали параметры когнитивных функций: в основной группе в тесте «память на числа» показатели были ниже, чем в группе сравнения. По остальным двум тестам – без существенных отличий (**таблица 4.18**).

Таблица 4.18. Показатели памяти и внимания у пациенток с сохраняющимися симптомами и в группе сравнения, баллы (медиана и интерквартильный размах)

Шкала	Основная группа	Группа сравнения	Отличия (Т; р)
Память на образы, N образов	6 [5; 7]	6 [6; 7]	3031,5; 0,355
Память на числа, N чисел	4 [3; 5]	5 [4; 6]	3293,5; 0,026
Тест Мюнстерберга, N слов	21 [19; 23]	23 [21; 24]	3221,5; 0,066

- **Пациентки с сохраняющимися симптомами, подгруппа HADS<8.**

Далее из группы пациенток с сохраняющимися симптомами и группы сравнения мы выделили женщин, у кого сумма баллов тревожности и депрессии по шкале HADS была менее 8. В этих подгруппах пациентки из основной группы и группы сравнения не отличались по возрасту (31 [25; 38] и 32 [29; 41] лет, соответственно; $T = 997$, $p = 0,238$) и уровню ТТГ (2,0 [1,0; 2,4] и 1,67 [0,8; 2,9] мЕд/л, соответственно; $T = 993,5$, $p = 0,808$).

При сравнении показателей психоэмоционального статуса между этими подгруппами, сохранялся более высокий уровень тревожности у пациенток из основной группы в отличие от группы сравнения (6 [5; 7] и 5 [3; 6] баллов, соответственно; $T = 827$, $p = 0,009$); уровень депрессии не отличался между группами (5 [3; 6] и 4 [3; 5] баллов, соответственно; $T = 960$, $p = 0,399$).

При сравнении параметров КЖ по шкалам боли, жизнеспособности, социального функционирования и психологического здоровья показатели в группе пациенток с сохраняющимися симптомами были хуже, чем в группе сравнения (таблица 4.19).

Таблица 4.19. Показатели качества жизни у пациенток с сохраняющимися симптомами и в группе сравнения, подгруппа HADS<8, баллы (медиана и интерквартильный размах)

Шкала	Основная группа	Группа сравнения	Отличия (Т; р)
Физическое функционирование	92,5 [85; 100]	95 [90; 100]	1041,5; 0,361
Роль физическое функционирование	100 [75; 100]	100 [81,25; 100]	1062,5; 0,233
Боль	74 [61; 100]	100 [72; 100]	962; 0,034
Общее здоровье	62 [50; 77]	72 [63,25; 77]	1063; 0,156
Жизнеспособность	60 [45; 80]	72,5 [60; 85]	1089,5; 0,041
Социальное функционирование	100 [75; 100]	100 [100; 100]	1112; 0,027
Роль эмоциональное функционирование	100 [100; 100]	100 [100; 100]	1091; 0,115
Психологическое здоровье	64 [56; 76]	76 [68; 84]	1156,5; 0,007

По результатам тестов памяти и внимания отличий между группами выявлено не было (таблица 4.20).

Таблица 4.20. Показатели когнитивных функций у пациенток с сохраняющимися симптомами и в группе сравнения, подгруппа HADS<8, баллы (медиана и интерквартильный размах)

Шкала	Основная группа	Группа сравнения	Отличия (Т; р)
Память на образы, N образов	8 [6; 10]	9 [7,25; 10]	1017; 0,572
Память на числа, N чисел	4,5 [4; 5,75]	5 [4; 5]	994; 0,798
Тест Мюнстерберга, N слов	22,5 [20; 24]	23 [21,25; 24]	982,5; 0,924

Таким образом, у пациенток с сохраняющимися симптомами уровни тревожности и депрессии были выше, а показатели КЖ по всем шкалам ниже по сравнению с женщинами без каких-либо жалоб на фоне адекватной компенсации гипотиреоза. Более того, у женщин с нормальными показателями по шкалам тревоги и депрессии и сохраняющимися симптомами, тем не менее,

КЖ по ряду шкал было хуже, чем в группе сравнения. В литературе обсуждается вопрос о ведении таких пациентов. Суммируя литературные данные, можно выделить следующие подходы: рекомендуется, прежде всего, исключить наличие других хронических заболеваний, в том числе аутоиммунных, и депрессии. И в дальнейшем, при недостаточной эффективности заместительной монотерапии левотироксином, рассмотреть вопрос о целесообразности перевода на комбинированную терапию препаратами левотироксина и трийодтиронина.

Глава 5.

Сравнительная оценка изучаемых показателей у пациенток с гипотиреозом разной этиологии на монотерапии L-T4 и при переводе на комбинированную терапию L-T4+T3

5.1 Липидный спектр

В данной части работы мы оценивали динамику показателей липидного спектра, качества жизни, выраженности симптомов гипотиреоза, уровней тревожности и депрессии, а также когнитивных функций на монотерапии L-T4 и при переводе на комбинированную терапию L-T4+T3. Исходно все пациентки получали адекватную заместительную терапию препаратами L-T4. В дальнейшем они были рандомизированы на 2 группы: одна группа продолжила прием L-T4 ($n = 37$), другая группа была переведена на комбинацию L-T4+T3 ($n = 38$). Всем пациенткам оценивали уровень ТТГ: значимой динамики ни в одной из групп отмечено не было (таблица 5.1).

Таблица 5.1 Уровень ТТГ на протяжении исследования у пациенток с гипотиреозом разной этиологии, мЕд/л (медиана и интерквартильный размах)

Группа	Исходно	Через 3 месяца	W; p
Перевод на комбинированную терапию L-T4+T3			
Гипотиреоз как исход АИТ	1,55 [0,85; 2,32]	1,8 [1,25; 2,55]	-57; >0,05
Послеоперационный гипотиреоз	1,95 [0,92; 2,18]	1,8 [1,2; 2,6]	-20; >0,05
Монотерапия L-T4			
Гипотиреоз как исход АИТ	2,05 [1,22; 3,02]	2,04 [1,2; 2,7]	19; 0,747
Послеоперационный гипотиреоз	1,76 [0,67; 2,2]	2,0 [1,3; 2,6]	-31; >0,05

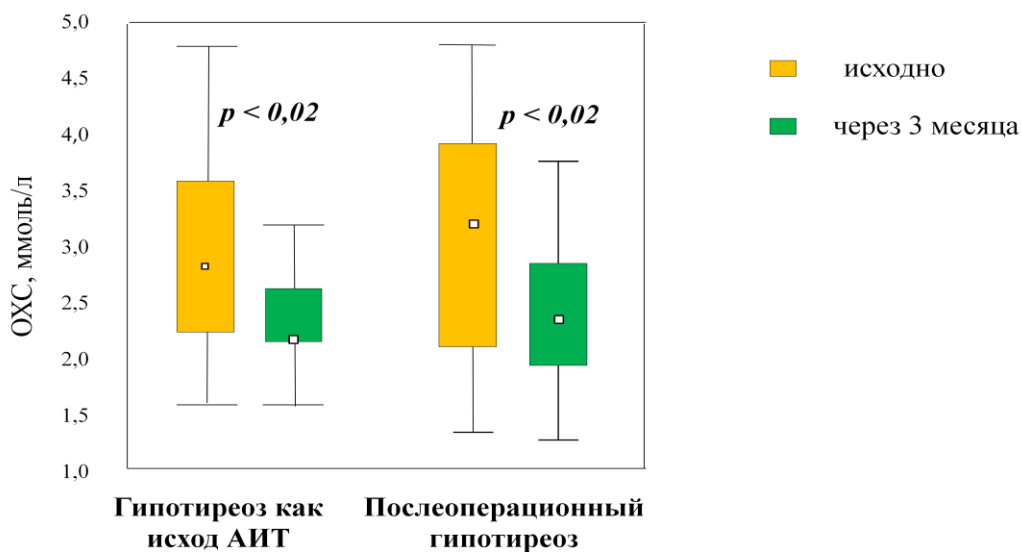
Показатели липидного спектра на протяжении исследования представлены в таблице 5.2. При переводе на комбинированную терапию L-

T4+T3 произошло статистически значимое снижение уровней ОХС и ЛНП как у пациенток с гипотиреозом, развившимся вследствие АИТ, так и с послеоперационным гипотиреозом (**рисунок 5.1**). Закономерно, каких-либо изменений уровней ОХС и ЛНП в группе монотерапии L-T4 не произошло.

Таблица 5.2. Уровни ОХС и ЛНП на протяжении исследования у пациенток с гипотиреозом разной этиологии, ммоль/л (медиана и интерквартильный размах)

Группа	Исходно	Через 3 месяца	W; p
ОХС, перевод на комбинированную терапию L-T4+T3			
Гипотиреоз как исход АИТ	4,4 [3,95; 5,05]	4,1 [3,9; 4,3]	105; < 0,02
Послеоперационный гипотиреоз	4,9 [4,47; 5,25]	4,5 [4,17; 4,5]	76; < 0,02
ОХС, монотерапия L-T4			
Гипотиреоз как исход АИТ	4,4 [3,9; 4,9]	4,2 [3,92; 4,8]	47; > 0,05
Послеоперационный гипотиреоз	5 [4,22; 5,27]	4,76 [4,3; 5,2]	- 9; > 0,05
ЛНП, перевод на комбинированную терапию L-T4+T3			
Гипотиреоз как исход АИТ	2,73 [2,18; 3,53]	2,11 [2,1; 2,5]	152; < 0,02
Послеоперационный гипотиреоз	3,15 [2,07; 3,56]	2,25 [1,85; 2,54]	78; < 0,02
ЛНП, монотерапия L-T4			
Гипотиреоз как исход АИТ	2,6 [2,1; 3,21]	2,5 [2,16; 2,77]	63; 0,277
Послеоперационный гипотиреоз	2,7 [2,1; 3,12]	2,6 [1,8; 3,17]	12; > 0,05

Рисунок 5.1. Уровень ОХС при переводе на комбинированную терапию L-T4+T3 у пациенток с гипотиреозом разной этиологии, ммоль/л (медиана и интерквартильный размах)

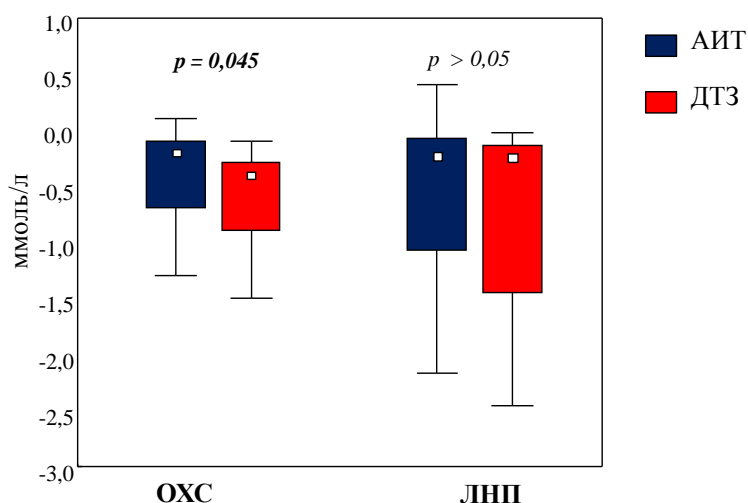


Также мы сравнили динамику уровней ОХС и ЛНП в группах пациенток с гипотиреозом разной этиологии. При переводе на комбинированную терапию в группе пациенток с послеоперационным гипотиреозом снижение уровня ОХС было более выраженным по сравнению с пациентками с гипотиреозом вследствие АИТ (таблица 5.3). При этом, как отмечено выше, динамики ТТГ не было, и уровень ТТГ был сопоставим между группами как исходно ($N=0,380$; $p=0,99$), так и через 3 месяца ($N=3,537$; $p=0,427$). Снижение ЛНП было также более выраженным в группе пациенток с послеоперационным гипотиреозом, однако отличия не были значимыми (рисунок 5.2).

Таблица 5.3. Динамика уровней ОХС и ЛНП на протяжении исследования у пациенток с гипотиреозом разной этиологии, ммоль/л (медиана и интерквартильный размах)

Показатель	Гипотиреоз как исход АИТ	Послеоперационный гипотиреоз	<i>T; p</i>
ОХС2-ОХС1, перевод на L-T4+T3	- 0,2 [- 0,7; - 0,1]	- 0,4 [- 0,65; - 0,29]	120; 0,045
ЛНП2-ЛНП1, перевод на L-T4+T3	- 0,23 [- 0,9; - 0,07]	- 0,25 [- 1,37; - 0,15]	162,5; 0,33

Рисунок 5.2 Динамика уровней ОХС и ЛНП на протяжении исследования у пациенток с гипотиреозом разной этиологии, ммоль/л (медиана и интерквартильный размах)



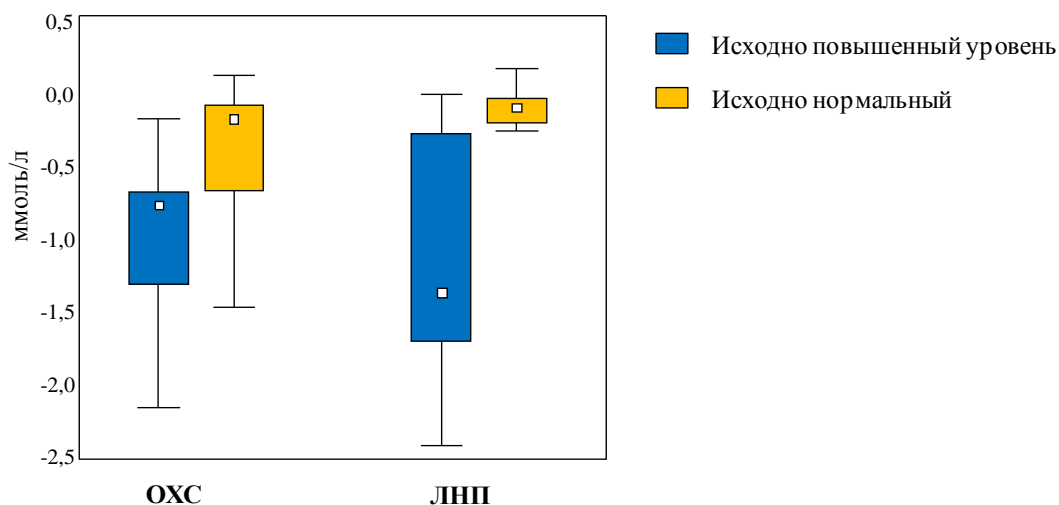
Как обсуждалось ранее, у части пациенток репродуктивного возраста, несмотря на поддержание стойкого эутиреоза, на фоне заместительной терапии L-T4 сохраняются атерогенные дислипидемии, характеризующиеся повышенными уровнями ОХС и ЛНП. Исходя из этого, мы сравнили динамику показателей липидного спектра у женщин с исходно повышенным ОХС (> 5,2 ммоль/л) и ЛНП (> 3,5 ммоль/л) и нормальными значениями (таблица 5.4). При переводе на комбинацию L-T4+T3 снижение произошло в обеих группах,

однако снижение уровней ОХС и ЛНП было более выраженным при исходно высоких значениях ОХС и ЛНП ($p=0,02$, $p=0,01$, соответственно) (рисунок 5.3).

Таблица 5.4. Динамика уровней ОХС и ЛНП на протяжении исследования у пациенток с исходно высокими и нормальными значениями, ммоль/л (медиана и интерквартильный размах)

Показатель	ОХС исходно $> 5,2$ ммоль/л	ОХС исходно $\leq 5,2$ ммоль/л	$T; p$
ОХС2-ОХС1, перевод на L-T4+T3	- 0,8 [- 1,32; - 0,7]	- 0,24 [- 0,62; - 0,11]	149; 0,02
ЛНП исходно $> 3,5$ ммоль/л		ЛНП исходно $\leq 3,5$ ммоль/л	
ЛНП2-ЛНП1, перевод на L-T4+T3	- 1,4 [- 1,67; - 0,33]	- 0,12 [- 0,23; - 0,05]	154; 0,01

Рисунок 5.3 Динамика уровней ОХС и ЛНП на протяжении исследования у пациенток с исходно повышенными и нормальными значениями, ммоль/л (медиана и интерквартильный размах)



Таким образом, при переводе на комбинированную терапию L-T4+T3 отмечено статистически значимое снижение уровней ОХС и ЛНП как у пациенток с гипотиреозом, развившимся вследствие АИТ, так и с послеоперационным гипотиреозом (ОХС, ЛНП $p < 0,02$). Динамика показателей липидного спектра была более выраженной у пациенток с послеоперационным

гипотиреозом (ОХС $p = 0,045$) и при исходно повышенных значениях ОХС и ЛНП ($p = 0,02$, $p = 0,01$, соответственно).

5.2 Психозмоциональный статус, когнитивные функции и качество жизни

Показатели качества жизни на протяжении исследования представлены в **таблице 5.5**. При переводе пациенток с гипотиреозом, развившимся как исход АИТ, на комбинированную терапию L-T4+T3 произошло статистически значимое повышение показателей по шкалам социального функционирования и психологического здоровья, что отражает психический компонент качества жизни. По остальным шкалам динамики в этой группе не было. При переводе пациенток с послеоперационным гипотиреозом на комбинированную терапию ни по одной из шкал КЖ динамики не было. Следует отметить, что у пациенток с гипотиреозом, развившимся вследствие АИТ, на фоне продолжающейся монотерапии L-T4 произошло значимое улучшение по шкалам физического функционирования и психологического здоровья.

Таблица 5.5. Показатели качества жизни на протяжении исследования по опроснику MOS SF-36 у пациенток с гипотиреозом разной этиологии, баллы (медиана и интерквартильный размах)

Шкала	Исходно	Через 3 месяца	W; p
Гипотиреоз как исход АИТ, перевод на комбинированную терапию L-T4+T3			
Физическое функционирование	90 [80; 95]	90 [80; 95]	- 11; > 0,05
Ролевое физическое функционирование	75 [50; 100]	100 [50; 100]	- 16; > 0,05
Боль	84 [51; 100]	74 [64; 100]	- 3; > 0,05
Общее здоровье	55 [35; 67]	57 [45; 67]	- 69; > 0,05
Жизнеспособность	55 [35; 70]	65 [55; 73,75]	- 77; > 0,05
Социальное функционирование	75 [50; 87,5]	87,5 [62,5; 87,5]	- 76; < 0,05
Ролевое эмоциональное функционирование	100 [33,3; 100]	100 [66,7; 100]	- 31; > 0,05
Психологическое здоровье	60 [44; 60]	60 [56; 72]	- 85; < 0,05
Гипотиреоз как исход АИТ, монотерапия L-T4			
Физическое функционирование	90 [80; 95]	95 [90; 95]	- 70; < 0,05
Ролевое физическое	75 [50; 100]	75 [50; 100]	- 13; > 0,05

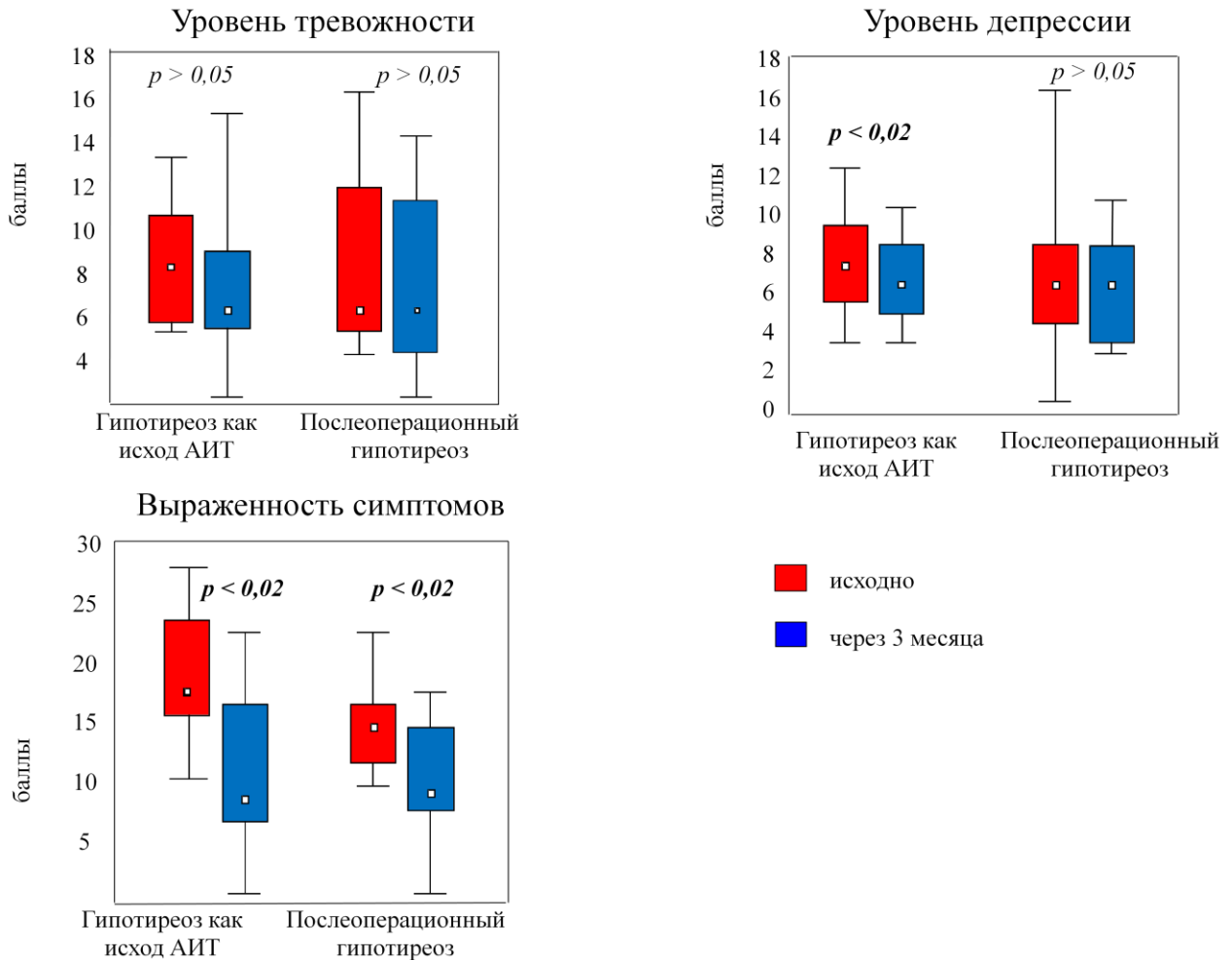
функционирование			
Боль	79 [61; 100]	84 [51,25; 100]	20; > 0,05
Общее здоровье	61 [52; 70,75]	62 [55; 72]	- 35; > 0,05
Жизнеспособность	47,5 [41,25; 67,5]	60 [46,25; 68,75]	- 86; > 0,05
Социальное функционирование	75 [50; 100]	81,25 [62,5; 97]	- 63; > 0,05
Рольное эмоциональное функционирование	66,7 [33,3; 100]	83,3 [66,7; 100]	- 15; > 0,05
Психологическое здоровье	56 [48; 71]	68 [53; 75]	- 118; < 0,02
Послеоперационный гипотиреоз, перевод на комбинированную терапию L-T4+T3			
Физическое функционирование	92,5 [86,25; 100]	95 [90; 98,75]	- 13; > 0,05
Рольное физическое функционирование	87,5 [25; 100]	100 [100; 100]	- 24; > 0,05
Боль	84 [74; 100]	100 [74; 100]	- 1; > 0,05
Общее здоровье	64,5 [40,75; 75,75]	67 [48; 82]	- 36; > 0,05
Жизнеспособность	55 [45; 83,75]	65 [56,25; 75]	- 40; > 0,05
Социальное функционирование	87,5 [65,6; 100]	100 [78,12; 100]	- 16; > 0,05
Рольное эмоциональное функционирование	83,3 [41,7; 100]	100 [100; 100]	- 23; > 0,05
Психологическое здоровье	64 [57; 71]	66 [54; 76]	- 28; > 0,05
Послеоперационный гипотиреоз, монотерапия L-T4			
Физическое функционирование	90 [80; 95]	90 [85; 95]	- 10; > 0,05
Рольное физическое функционирование	100 [75; 100]	100 [75; 100]	- 10; > 0,05
Боль	74 [51; 84]	100 [84; 100]	- 18; > 0,05
Общее здоровье	62 [52; 77]	62 [52; 72]	4; > 0,05
Жизнеспособность	65 [60; 70]	70 [65; 75]	- 2; > 0,05
Социальное функционирование	87,5 [75; 87,5]	100 [87,5; 100]	- 31; > 0,05
Рольное эмоциональное функционирование	66,7 [66,7; 91,7]	100 [66,7; 100]	- 15; > 0,05
Психологическое здоровье	68 [60; 75]	68 [64; 80]	- 18; > 0,05

При переводе на комбинированную терапию в обеих группах отмечено снижение выраженности симптомов гипотиреоза (**таблица 5.6, рисунок 5.3**). У пациенток с гипотиреозом на фоне АИТ это сопровождалось некоторым уменьшением тревожности и статистически значимым снижением уровня депрессии. В группах пациенток, продолживших прием монотерапии L-T4, динамики симптомов и показателей психоэмоционального статуса не было.

Таблица 5.6. Показатели тревожности и депрессии на протяжении исследования в группе пациенток с гипотиреозом разной этиологии, баллы (медиана и интерквартильный размах)

Группа, показатель	Исходно	Через 3 месяца	W; p
Гипотиреоз как исход АИТ, перевод на комбинированную терапию L-T4+T3			
Уровень тревожности, баллы	8 [5,5; 10,5]	6 [5,5; 8,5]	41; > 0,05
Уровень депрессии, баллы	7 [5; 9]	6 [4,5; 8]	88; < 0,022
Симптомы гипотиреоза, баллы	18 [16; 23]	9 [6,25; 16]	147; < 0,02
Гипотиреоз как исход АИТ, монотерапия L-T4			
Уровень тревожности, баллы	8 [7; 9]	7 [6; 9]	59; > 0,05
Уровень депрессии, баллы	7 [5; 8]	6 [5; 7]	67; > 0,05
Симптомы гипотиреоза, баллы	13 [11; 16]	10 [8; 15]	112; > 0,05
Послеоперационный гипотиреоз, перевод на комбинированную терапию L-T4+T3			
Уровень тревожности, баллы	6 [5,5; 11,5]	6 [4,5; 10,5]	24; > 0,05
Уровень депрессии, баллы	6 [4; 8]	6 [3,5; 8]	5; > 0,05
Симптомы гипотиреоза, баллы	14 [11; 16]	8,5 [7; 13,75]	87; < 0,02
Послеоперационный гипотиреоз, монотерапия L-T4			
Уровень тревожности, баллы	6 [5; 8]	6 [4; 8]	15; > 0,05
Уровень депрессии, баллы	5 [4; 8]	4 [3; 6]	26; > 0,05
Симптомы гипотиреоза, баллы	10 [8; 13]	13 [11; 16]	53; > 0,05

Рисунок 5.3. Показатели тревожности, депрессии и выраженности симптомов при переводе на комбинированную терапию L-T4+T3 (медиана и интерквартильный размах)



Результаты оценки когнитивных функций представлены в **таблице 5.7**. Согласно полученным результатам, при переводе пациенток обеих групп на комбинированную терапию отмечалось улучшение когнитивных функций: по методикам «память на образы» и «память на числа», тесту Мюнстерберга у пациенток с гипотиреозом, развившимся как исход АИТ, и по тесту Мюнстерберга и «память на числа» в группе послеоперационного гипотиреоза.

Таблица 5.7. Показатели памяти и внимания у пациенток с гипотиреозом разной этиологии на протяжении исследования (медиана и интерквартильный размах)

Группа, тест	Исходно	Через 3 месяца	W; <i>p</i>
Гипотиреоз как исход АИТ, перевод на комбинированную терапию L-T4+T3			
Память на образы, N образов	9 [6,75; 11]	10 [8; 11]	- 35; < 0,05
Память на числа, N чисел	5 [3; 6]	5 [5; 6,25]	- 103; < 0,022
Тест Мюнстерберга, N слов	22,5 [18,75; 23]	23 [22; 25]	180; < 0,022
Гипотиреоз как исход АИТ, монотерапия L-T4			
Память на образы, N образов	7,5 [6; 8,75]	9 [7,25; 9,75]	- 104; < 0,02
Память на числа, N чисел	4 [3; 5]	5 [4; 5]	- 29; > 0,05
Тест Мюнстерберга, N слов	23 [20; 23]	24 [23; 24]	- 69; > 0,05
Послеоперационный гипотиреоз, перевод на комбинированную терапию L-T4+T3			
Память на образы, N образов	9 [8; 10]	10 [8; 10,75]	- 28; > 0,05
Память на числа, N чисел	5 [4; 6]	6 [5,25; 7]	- 55; < 0,02
Тест Мюнстерберга, N слов	21,5 [19,25; 23]	25 [22,25; 25]	- 78; < 0,02
Послеоперационный гипотиреоз, монотерапия L-T4			
Память на образы, N образов	9 [6; 9]	8 [7; 9]	0; > 0,05
Память на числа, N чисел	5 [4; 6]	5 [4; 5]	9; > 0,05
Тест Мюнстерберга, N слов	22 [21; 24]	23 [23; 24]	- 33; > 0,05

По результатам данной части исследования можно сделать вывод о том, что перевод пациенток с гипотиреозом, развившимся как исход АИТ, на комбинированную терапию L-T4+T3 сопровождался статистически значимым улучшением социального функционирования ($p < 0,05$) и психологического здоровья ($p < 0,05$), что свидетельствует об улучшении психического компонента качества жизни. Смена терапии пациенткам с послеоперационным гипотиреозом не привела к улучшению КЖ. При переводе на комбинированную терапию у пациенток обеих групп отмечено снижение выраженности симптомов гипотиреоза, улучшение когнитивных функций: по методикам

«память на образы» ($p < 0,05$) и «память на числа» ($p < 0,02$), тесту Мюнстерберга ($p < 0,02$) у пациенток с гипотиреозом, развившимся как исход АИТ, и по тесту Мюнстерберга ($p < 0,02$) и «память на числа» ($p < 0,02$) в группе послеоперационного гипотиреоза. У пациенток с гипотиреозом на фоне АИТ эти изменения сопровождались статистически значимым снижением выраженности депрессии ($p < 0,02$).

- **Сравнительная оценка показателей психоэмоционального статуса, когнитивных функций и качества жизни у пациенток с сохраняющимися симптомами при переводе на комбинированную терапию L-T4+T3**

Исходно, при включении в исследование, всем пациенткам оценивали выраженность симптомов гипотиреоза и показатели липидного спектра. В дальнейшем пациентки с суммой баллов по симптомам ≥ 10 и/или с сохраняющимися дислипидемиями были рандомизированы на 2 группы: одна группа продолжила прием монотерапии L-T4 ($n=37$), пациентки второй группы были переведены на комбинированную терапию ($n=38$).

По окончании наблюдения из 36 женщин, закончивших наблюдение, 14 отдали предпочтение комбинированной терапии L-T4+T3. У этих пациенток сумма по симптомам гипотиреоза исходно составила 17 и выше. Исходя из этого, мы разделили пациенток на две группы по выраженности симптомов на монотерапии L-T4: менее 17 баллов (**группа 1**) и ≥ 17 баллов (**группа 2**).

Исходно уровни ТТГ не отличались между группами: **группа 1** - 1,75 [0,95; 2] и **группа 2** - 1,1 [0,7; 2,3] ($T=321,5$, $p=0,61$). В дальнейшем, после перевода на комбинированную терапию, значимой динамики ТТГ ни в одной из групп не отмечено ($W = -40$, $p > 0,05$; $W = -34$, $p > 0,05$, группа 1 и 2, соответственно).

В обеих группах смена терапии сопровождалась значимым уменьшением выраженности симптомов гипотиреоза (**таблица 5.8**). Однако, в группе 2

динамика была более выраженной по сравнению с группой 1 (**группа 1:** -4 [-8,5; -2] и **группа 2:** -9 [-11,25; -4,75], $T=646,5$, $p=0,04$).

Показатели качества жизни при переводе на комбинированную терапию представлены в **таблице 5.8** и на **рисунке 5.4**. В группе пациенток с исходно более выраженными симптомами гипотиреоза при смене терапии отмечено статистически значимое улучшение показателей качества жизни по многим шкалам: общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование и психологическое здоровье.

В **группе 1** значимой динамики ни по одной из шкал КЖ не произошло.

Таблица 5.8. Показатели качества жизни исходно и при переводе на комбинированную терапию L-T4+T3 по опроснику MOS SF-36 у пациенток с сохраняющимися симптомами, баллы (медиана и интерквартильный размах)

Шкала	Исходно	Через 3 месяца	W; p
Выраженность симптомов < 17 баллов			
Физическое функционирование	92,5 [85; 100]	92,5 [85; 95]	1; > 0,05
Ролевое физическое функционирование	100 [56,25; 100]	100 [100; 100]	- 30; > 0,05
Боль	84 [74; 100]	84 [74; 100]	- 5; > 0,05
Общее здоровье	62 [46,25; 75,75]	64,5 [45; 80,75]	- 66; > 0,05
Жизнеспособность	60 [46,25; 85]	67,5 [61,25; 75]	- 72; > 0,05
Социальное функционирование	87,5 [78,1; 100]	87,5 [75; 100]	7; > 0,05
Ролевое эмоциональное функционирование	100 [66,7; 100]	100 [100,7; 100]	- 20; > 0,05
Психологическое здоровье	64 [57; 72]	70 [60; 76]	- 51; > 0,05
Выраженность симптомов ≥ 17 баллов			
Физическое функционирование	90 [78,75; 95]	95 [85; 95]	- 18; > 0,05
Ролевое физическое функционирование	50 [25; 100]	75 [50; 100]	- 13; > 0,05
Боль	62 [51; 84]	74 [51; 100]	- 5; > 0,05
Общее здоровье	35 [30; 67]	65 [45; 67]	- 40; < 0,02
Жизнеспособность	40 [20; 55]	60 [50; 70]	- 40; < 0,05
Социальное функционирование	56,25 [37,5; 75]	87,5 [75; 100]	- 74; < 0,02
Ролевое эмоциональное функционирование	33,3 [0; 100]	100 [66,7; 100]	- 30; < 0,05
Психологическое здоровье	44 [28; 60]	56 [52; 64]	- 48; < 0,05

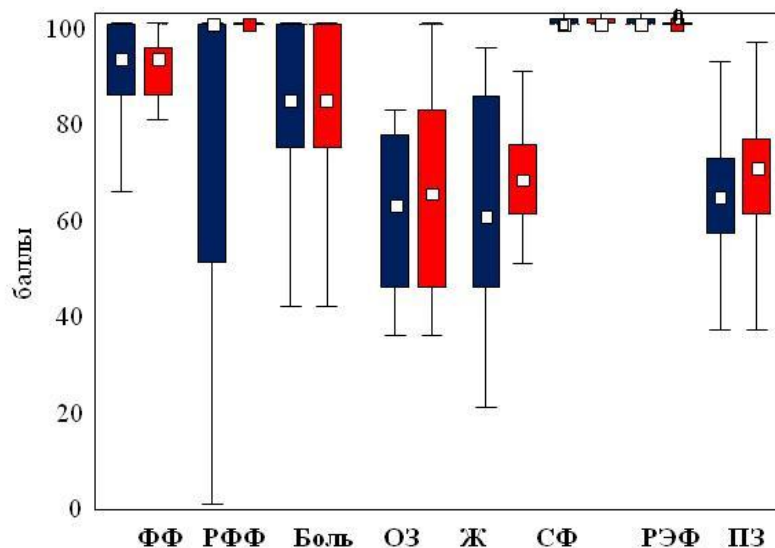
При переводе на комбинированную терапию значимой динамики уровней тревожности и депрессии ни в одной из групп отмечено не было (**таблица 5.9**).

Таблица 5.9. Показатели тревожности и депрессии исходно и при переводе на комбинированную терапию L-T4+T3 у пациенток с сохраняющимися симптомами, баллы (медиана и интерквартильный размах)

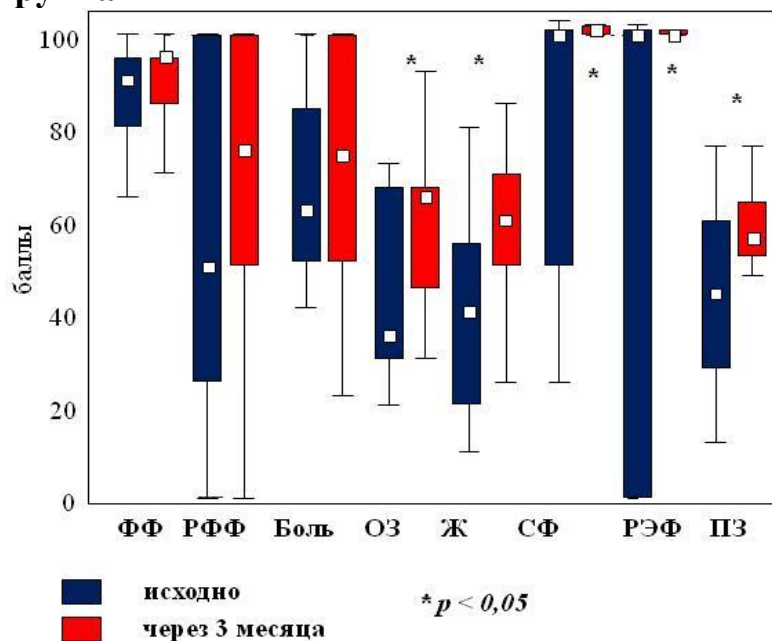
Группа, показатель	Исходно	Через 3 месяца	W; p
Выраженность симптомов < 17 баллов			
Уровень тревожности, баллы	6 [5; 7,25]	6 [4,75; 6,25]	54; > 0,05
Уровень депрессии, баллы	6 [3,75; 7]	5 [3; 6,25]	45; > 0,05
Симптомы гипотиреоза, баллы	13 [10,75; 16]	7 [5; 11,25]	182; 0,002
Выраженность симптомов ≥ 17 баллов			
Уровень тревожности, баллы	11 [9,75; 12,25]	9 [7; 11]	28; > 0,05
Уровень депрессии, баллы	9 [8,5; 9]	8 [6; 9]	29; > 0,05
Симптомы гипотиреоза, баллы	22,5 [20,2; 25]	14 [8; 17]	78; < 0,02

Рисунок 5.4. Показатели качества жизни при переводе на комбинированную терапию L-T4+T3 в группах 1 и 2 (медиана и интерквартильный размах)

Группа 1



Группа 2



Результаты оценки когнитивных функций представлены в **таблице 5.10**. Согласно полученным результатам, при переводе пациенток обеих групп на комбинированную терапию отмечалось улучшение когнитивных функций: по методикам «память на образы» и «память на числа», тесту Мюнстерберга у пациенток из **группы 1**, и по тесту Мюнстерберга и «память на числа» в **группе 2**.

Таблица 5.10. Показатели памяти и внимания исходно и при переводе на комбинированную терапию L-T4+T3 у пациенток с сохраняющимися симптомами (медиана и интерквартильный размах)

Группа, тест	Исходно	Через 3 месяца	W; p
Выраженность симптомов < 17 баллов			
Память на образы, N образов	8 [6; 10]	10 [8; 10]	- 75; < 0,05
Память на числа, N чисел	5 [4; 6]	6 [5; 7]	- 133; < 0,02
Тест Мюнстерберга, N слов	22 [19; 23]	22 [22; 25]	- 171; < 0,02
Выраженность симптомов ≥ 17 баллов			
Память на образы, N образов	10,5 [8,25; 11]	11 [9; 11]	- 10; > 0,05
Память на числа, N чисел	5 [3; 6]	5 [5; 6]	- 40; < 0,02
Тест Мюнстерберга, N слов	22 [19; 23]	23 [23; 24]	- 51; < 0,02

Таким образом, в группах пациенток с разной степенью выраженности симптомов гипотиреоза отмечалось уменьшение суммы баллов по шкале TSQ, однако, в группе с суммой ≥ 17 баллов динамика была более выраженной по сравнению с пациентками с суммой баллов < 17 исходно ($p=0,04$). Также в группе пациенток с исходно более выраженными симптомами гипотиреоза (≥ 17 баллов) при смене терапии отмечено статистически значимое улучшение показателей качества жизни по многим шкалам: общего здоровья, жизнеспособности, социального функционирования, ролевого эмоционального функционирования, психологического здоровья. И в этой группе пациенток на фоне комбинированной терапии отмечено улучшение как физического, так и психического компонента КЖ. В группе с исходной суммой по шкале TSQ < 17 значимой динамики ни по одной из шкал КЖ не произошло.

Глава 6.

Изучение ассоциации полиморфизма генов дейодиназ 1 и 2 типов с показателями психоэмоционального статуса, когнитивных функций и липидного спектра у пациенток с первичным манифестным гипотиреозом

6.1 Сравнительная оценка уровней тиреоидных гормонов у пациенток с разными генотипами по полиморфизму rs2235544 гена *DIO1*

В данной части работы мы оценивали уровни тиреоидных гормонов у пациенток-носителей разных генотипов по полиморфизму rs2235544 гена дейодиназы 1 типа (*DIO1*). В исследование было включено 115 пациенток (64 – с гипотиреозом, развившимся как исход АИТ, 51 – с послеоперационным гипотиреозом). Из обследованных пациенток генотип *AA* по изучаемому полиморфизму был выявлен у 34 женщин, *CA* – у 46 и *CC* у 35.

Исходно все пациентки получали адекватную заместительную терапию L-T4 и группы с генотипами *AA*, *CA*, *CC* не отличались по уровню ТТГ: $N=1,871$, $p=0,392$ (уровень ТТГ, мЕд/л 0,85 [0,4; 3], 1,6 [0,8; 2,7], 2,0 [1; 2,77], соответственно). Уровни свТ4 и свТ3 были проанализированы как во всей когорте пациенток, так и отдельно в подгруппах с гипотиреозом, развившимся как исход АИТ и послеоперационным гипотиреозом. Статистически значимых отличий между группами не выявлено (**таблица 6.1**).

Таблица 6.1. Уровни тиреоидных гормонов у пациенток с разными генотипами по полиморфизму rs2235544 гена *DIO1* исходно (медиана и интерквартильный размах)

Показатель	<i>АА</i>	<i>СА</i>	<i>СС</i>	Отличия (Н; <i>p</i>)
Все пациентки				
свТ4, пмоль/л	15,4 [14,2; 16,9]	14,4 [13,0; 15,5]	15,2 [12,6; 16,5]	2,863; 0,239
свТ3, пмоль/л	4,05 [3,8; 4,3]	4,1 [3,9; 4,8]	4,2 [3,7; 4,35]	1,283; 0,526
Гипотиреоз как исход АИТ				
свТ4, пмоль/л	15,1 [13,7; 16,9]	14,2 [12,8; 15,7]	15,5 [13,7; 15,8]	1,516; 0,469
свТ3, пмоль/л	4,1 [3,7; 4,15]	4,25 [3,87; 4,6]	4,15 [3,7; 4,37]	2,770; 0,250
Послеоперационный гипотиреоз				
свТ4, пмоль/л	15,5 [14; 16,2]	14,8 [13,1; 15,7]	15 [12,7; 16,2]	1,423; 0,491
свТ3, пмоль/л	4 [3,9; 4,3]	4 [3,9; 4,7]	4,25 [3,7; 5]	0,491; 0,782

Также в группах оценивалось соотношение свТ3/свТ4: показатель свТ3/свТ4 был значимо ниже в группе послеоперационного гипотиреоза у пациенток - носителей гомозиготного генотипа *АА* по сравнению с генотипом *СС* (таблица 6.2). Между остальными группами отличий не было.

Таблица 6.2. Соотношение уровней свТ3/свТ4 у пациенток с разными генотипами по полиморфизму rs2235544 гена *DIO1* исходно (медиана и интерквартильный размах)

Показатель	<i>АА</i>	<i>СА</i>	<i>СС</i>	Отличия (Н; <i>p</i>)
Все пациентки	0,265 [0,247; 0,278]	0,288 [0,253; 0,327]	0,267 [0,241; 0,308]	5,030; 0,081
Гипотиреоз как исход АИТ	0,257 [0,233; 0,291]	0,293 [0,265; 0,333]	0,244 [0,231; 0,286]	5,288; 0,071
Послеоперационный гипотиреоз	0,267 [0,259; 0,278]	0,284 [0,249; 0,315]	0,299 [0,277; 0,323]	6,437; 0,04*

* $p < 0,05$ группами пациенток-носителей генотипов *АА* и *СС*

6.2 Сравнительная оценка показателей липидного спектра у пациенток с разными генотипами по полиморфизму rs2235544 гена *DIO1*

В проведенном исследовании мы сравнивали уровни ОХС и ЛНП у пациенток с разными генотипами гена *DIO1* (таблица 6.3). Исходно, при включении в исследование, значимых отличий показателей липидного спектра между группами не выявлено.

Таблица 6.3. Уровни ОХС и ЛНП у пациенток с разными генотипами по полиморфизму rs2235544 гена *DIO1* исходно (медиана и интерквартильный размах)

Показатель	АА	СА	СС	Отличия (Н; р)
<i>Все пациентки</i>				
ОХС, ммоль/л	4,4[4,0; 5,1]	4,5 [4,2; 5,1]	4,55 [4,04; 4,9]	0,272; 0,872
ЛНП, ммоль/л	2,4 [2,06; 3,2]	2,57 [2,09; 3,27]	2,5 [2,0; 3,2]	0,410; 0,815
<i>Гипотиреоз как исход АИТ</i>				
ОХС, ммоль/л	4,3 [3,85; 4,6]	4,45 [4,2; 5,0]	4,35 [3,92; 4,82]	1,881; 0,39
ЛНП, ммоль/л	2,36 [2,0; 2,74]	2,78 [2,17; 3,52]	2,7 [1,98; 3,19]	3,087; 0,214
<i>Послеоперационный гипотиреоз</i>				
ОХС, ммоль/л	4,4 [3,95; 5,1]	4,3 [3,9; 4,9]	4,6 [4,2; 4,9]	0,448; 0,799
ЛНП, ммоль/л	2,7 [2,1; 3,66]	2,4 [1,76; 2,93]	2,3 [2,12; 3,2]	1,179; 0,555

Проведенный однофакторный дисперсионный анализ не выявил связи между разными генотипами (АА, СА, СС) по полиморфизму rs2235544 гена *DIO1* и уровнями тиреоидных гормонов и показателей липидного спектра ($p>0,05$).

В дальнейшем 36 пациенток с сохраняющимися на монотерапии L-T4 симптомами гипотиреоза и/или дислипидемиями были переведены на комбинированную терапию L-T4+T3, и 31 пациентка продолжила прием монотерапии L-T4. В обеих группах мы сравнили показатели липидного спектра при переходе на комбинированную терапию LT4+T3 и при продолжении монотерапии L-T4 (таблица 6.4).

Таблица 6.4. Динамика уровней ОХС и ЛНП у пациенток с разными генотипами по полиморфизму rs2235544 гена *DIO1* на протяжении исследования (медиана и интерквартильный размах)

Показатель	Исходно	Через 3 месяца	W, p
Гомозиготы AA, после перевода на LT4+T3			
ОХС, ммоль/л	4,4 [4,3; 5,1]	4,3 [4,1; 4,5]	43; <0,02
ЛНП, ммоль/л	2,62 [2,15; 3,37]	2,46 [2,1; 2,64]	45; <0,02
Гомозиготы CC, после перевода на LT4+T3			
ОХС, ммоль/л	4,65 [4,06; 5,25]	4,5 [4,1; 5]	36; <0,024
ЛНП, ммоль/л	2,72 [2; 3,38]	2,4 [1,93; 3,06]	24; <0,05
Гетерозиготы CA, после перевода на LT4+T3			
ОХС, ммоль/л	4,9 [4,25; 5,33]	4,3 [4; 4,8]	100; <0,02
ЛНП, ммоль/л	2,72 [2,2; 3,6]	2,3 [2,1; 2,63]	100; <0,022
Гомозиготы AA, продолжена монотерапия LT4			
ОХС, ммоль/л	4,4 [4,1; 5,15]	4,2 [4,01; 4,5]	11; >0,05
ЛНП, ммоль/л	2,36 [2,08; 2,87]	2,3 [1,87; 2,67]	5; >0,05
Гомозиготы CC, продолжена монотерапия LT4			
ОХС, ммоль/л	4,6 [4,1; 4,9]	4,73 [4,45; 5,1]	-21; >0,05
ЛНП, ммоль/л	2,7 [2,1; 3,2]	3 [2,1; 3,1]	- 2; >0,05
Гетерозиготы CA, продолжена монотерапия LT4			
ОХС, ммоль/л	4,7 [4,05; 5,15]	4,2 [3,9; 4,5]	33; >0,05
ЛНП, ммоль/л	2,64 [2,1; 3,3]	2,15 [2,1; 2,63]	32; >0,05

Во всех группах пациенток, независимо от генотипа по полиморфизму rs225014 гена *DIO1* отмечено статистически значимое снижение уровней ОХС и ЛНП при переводе с монотерапии L-T4 на комбинированную терапию L-T4+T3 ($p<0,02$). При сравнении динамики уровней ОХС и ЛНП между группами пациенток-носителей разных генотипов отличий также не было (N=1,321, $p=0,516$; N=0,184, $p=0,912$, соответственно). Уровни ОХС и ЛНП на монотерапии L-T4 не изменились.

6.3 Сравнительная оценка показателей качества жизни, психоэмоционального статуса, когнитивных функций и выраженности симптомов гипотиреоза у пациенток с разными генотипами по полиморфизму rs225014 гена дейодиназы 2 типа

В данной части работы мы оценивали показатели психоэмоционального статуса, качества жизни, выраженности симптомов гипотиреоза и когнитивных функций у пациенток с разными генотипами по полиморфизму rs225014 гена дейодиназы 2 типа (*DIO2*). Исходно группы пациенток с разными генотипами *CC*, *CT*, *TT* не отличались по уровню ТТГ: $H=1,871$, $p=0,392$ (уровень ТТГ, мЕд/л 0,85 [0,4; 3], 1,6 [0,8; 2,7], 2,0 [1; 2,77], соответственно).

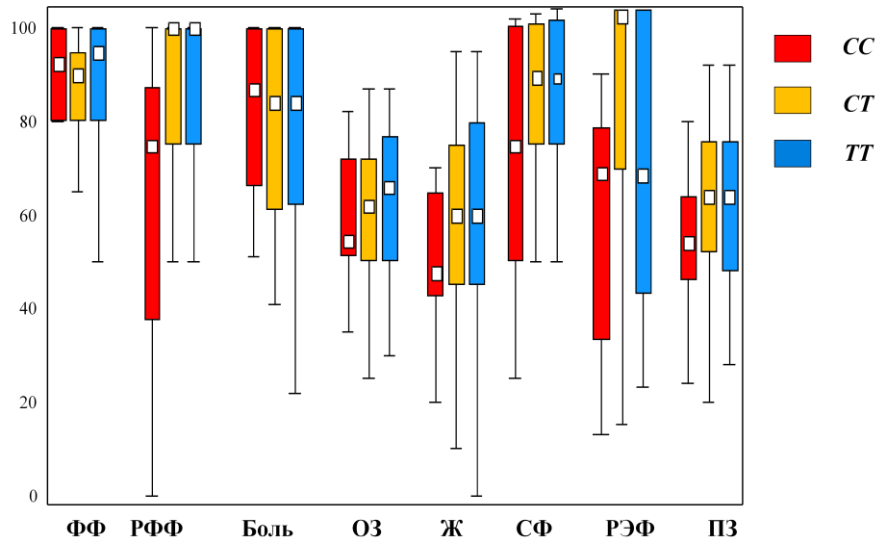
При сравнении качества жизни ни по одной из шкал опросника значимых отличий выявлено не было (таблица 6.5, рисунок 6.1).

Таблица 6.5. Показатели качества жизни по опроснику SF-36 у пациенток с разными генотипами по полиморфизму rs225014 гена *DIO2* (медиана и интерквартильный размах)

Шкала	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	Отличия (<i>H</i> ; <i>p</i>)
<i>Физическое функционирование</i>	92,5 [80; 100]	90 [80; 95]	95 [80; 100]	0,636; 0,834
<i>Роль физическое функционирование</i>	75 [43,75; 81,25]	100 [75; 100]	100 [75; 100]	2,064; 0,356
<i>Боль</i>	87 [68; 100]	84 [61; 100]	84 [62; 100]	0,242; 0,886
<i>Общее здоровье</i>	54,5 [51,5; 67]	62 [50; 72]	66 [50; 75,75]	0,294; 0,863
<i>Жизнеспособность</i>	47,5 [43,75; 62,5]	60 [45; 75]	60 [46,25; 80]	2,249; 0,325
<i>Социальное функционирование</i>	68,75 [50; 78,12]	87,5 [62,5; 100]	87,5 [62,5; 100]	2,745; 0,253
<i>Роль эмоциональное функционирование</i>	66,7 [25; 75]	100 [66,7; 100]	66,7 [33,3; 100]	2,705; 0,258
<i>Психологическое здоровье</i>	54 [49; 62]	64 [52; 76]	64 [48; 76]	1,657; 0,437

Вместе с тем, обращает внимание, что по ряду шкал (ролевого физического функционирования, общего здоровья, жизнеспособности, социального функционирования и психологического здоровья) показатели в группе пациенток с редким гомозиготным генотипом *CC* были хуже по сравнению с гетерозиготным *CT* и частым гомозиготным генотипом *TT*. Однако, указанные отличия не были статистически значимыми.

Рисунок 6.1. Показатели качества жизни по опроснику SF-36 у пациенток с разными генотипами по полиморфизму rs225014 гена *DIO2* (медиана и интерквартильный размах)



При сравнении уровней тревожности, депрессии и выраженности симптомов гипотиреоза также не было выявлено статистически значимых отличий между группами пациенток (таблица 6.6).

Таблица 6.6. Показатели тревожности и депрессии, выраженность симптомов гипотиреоза у пациенток с разными генотипами по полиморфизму rs225014 гена *DIO2* (медиана и интерквартильный размах)

Шкала	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	Отличия (<i>H; p</i>)
Уровень тревожности, баллы	7 [5,5; 10,5]	7 [5; 8]	6 [5; 10]	0,352; 0,847
Уровень депрессии, баллы	7 [4,5; 8,5]	7 [4; 8]	7 [3; 8]	2,177; 0,337
Симптомы гипотиреоза, баллы	9,5 [7,75; 15,25]	11,5 [7; 16,75]	11 [8; 16,75]	0,288; 0,866

Оценка когнитивных функций проводилась с использованием ряда методик: для оценки избирательности и концентрации внимания использовалась методика Мюнстерберга, для изучения кратковременной зрительной и образной памяти - методика «память на числа» и «память на образы», соответственно. У обследуемых пациенток исходно не было выявлено отличий по изучаемым параметрам когнитивных функций (таблица 6.7).

Таблица 6.7. Показатели памяти и внимания у пациенток с разными генотипами по полиморфизму rs225014 гена *DIO2* (медиана и интерквартильный размах)

Шкала	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	Отличия (<i>H; p</i>)
Память на образы, <i>N</i>	9 [8; 9]	8,5 [7; 10]	9 [7; 10]	0,144; 0,931
Память на числа, <i>N</i> чисел	4 [4; 5,5]	5 [4; 6]	5 [4; 6]	0,115; 0,944
Тест Мюнстерберга, <i>N</i> слов	23 [21; 23]	21 [19; 23]	23 [21; 24]	2,326; 0,313

При оценке результатов теста «память на образы» нормальным считается 6 и более баллов. В соответствии с этим, пациентки были разделены на группы: с суммой баллов менее 6; 6 и более. В группах с разными генотипами соотношение пациенток составило: *CC* - 2/8, *CT* - 12/56, *TT* - 12/49, соответственно. Значимых отличий по встречаемости нормального/низкого

ответа на тест между группами не выявлено ($\chi^2=0,158$, $p=0,924$). При оценке результатов теста «память на числа» нормальным считается 7 и более ответов. В соответствии с этим, пациентки также были разделены на группы: с суммой баллов менее 7; 7 и более. В группах с разными вариантами генотипа соотношение пациенток составило: *CC* - 6/8, *CT* - 54/57, *TT* - 43/49, соответственно. Значимых отличий по встречаемости нормального/недостаточного ответа на тест между группами не выявлено ($\chi^2=3,799$, $p=0,150$).

Проведенный однофакторный дисперсионный анализ не выявил связи между разными генотипами (*CC*, *CT*, *TT*) по полиморфизму rs225014 гена *DIO2* и показателями качества жизни, психоэмоционального статуса, когнитивных функций и выраженности симптомов гипотиреоза ($p>0,05$).

Таким образом, при оценке когнитивных функций мы также не выявили значимых отличий между группами пациенток-носителей разных генотипов по изучаемому полиморфизму. Полученные нами результаты не позволяют сделать вывод об ассоциации психоэмоционального статуса, когнитивных функций и качества жизни пациентов с компенсированным гипотиреозом с полиморфизмом rs225014 гена *DIO2*. Однако, это может быть связано с малой выборкой в проведенной нами работе.

6.3 Изучение межгенных взаимодействий изучаемых полиморфизмов генов *DIO1* и *DIO2*

Учитывая, что фенотип заболевания, в частности выраженность клинических проявлений и реакция на проводимую терапию могут определяться совокупностью генов, был проведен анализ межгенных взаимодействий изучаемых полиморфизмов. Для изучения межгенных взаимодействий использовались стандартные непараметрические методы, а также метод MDR (Multifactor dimensionality reduction).

6.4.1 В данной части работы мы сравнили *уровни тиреоидных гормонов* у пациенток с разными сочетаниями генотипов по изучаемым полиморфизмам генов дейодиназ. Учитывая небольшое количество пациенток в исследовании, они были объединены в группы.

По современным представлениям, основную роль в поддержании сывороточного уровня ТЗ играют дейодиназы 1 типа. Кроме того, дейодиназы 1 типа экспрессированы в печени, и показатели липидного спектра могут рассматриваться как маркер активности данного фермента. Поэтому при анализе уровней тиреоидных гормонов и показателей липидного спектра пациентки были объединены в группы исходя из генотипа по полиморфизму rs2235544 гена *DIO1*: группа I – носители генотипа *CC* в сочетании с любым генотипом (*TT*, *CT*, *CC*) по полиморфизму *DIO2* (rs225014); группа II - носители генотипа *CA*, группа III – *AA* также в сочетании с любым генотипом по изучаемому полиморфизму гена *DIO2*.

При анализе уровней свТ4 и свТЗ статистически значимых отличий между группами выявлено не было (**таблица 6.8**). Однако, при сравнении соотношения свТЗ/свТ4 в группе пациенток с послеоперационным гипотиреозом оцениваемый показатель был значимо выше в I (*CC/x*) по сравнению с III группой (*AA/x*) пациенток ($p=0,04$).

Таблица 6.8. Уровни тиреоидных гормонов у пациенток с разными генотипами по полиморфизмам генов *DIO1* (rs2235544) и *DIO2* (rs225014)

Показатель	Группа I	Группа II	Группа III	Отличия (Н; р)
<i>свТ4</i> , нмоль/л	15,2 [12,6; 16,5]	14,5 [13; 15,6]	15,4 [14,2; 16,9]	2,136; 0,344
<i>свТ3</i> , нмоль/л	4,2 [3,7; 4,4]	3 [3,9; 4,8]	4,05[3,8; 4,2]	1,539; 0,463
<i>свТ3/свТ4</i>	0,282 [0,246; 0,308]	0,291 [0,253; 0,325]	0,264[0,247; 0,278]	5,003; 0,082
<i>свТ3/свТ4 АИТ</i>	0,283 [0,239; 0,305]	0,288 [0,253; 0,319]	0,264 [0,234; 0,278]	5,2325; 0,073
<i>свТ3/свТ4</i> послеоперационный гипотиреоз	0,287 [0,25; 0,315]	0,292 [0,252; 0,323]	0,269 [0,248; 0,282]	6,435; 0,04*

* $p < 0,05$ между группами I и III

При сравнении **уровней ОХС и ЛНП** между группами статистически значимых отличий не выявлено (**таблица 6.9**). Также не было выявлено статистически значимых отличий при сравнении частоты повышенного уровня холестерина ($> 5,2$ ммоль/л) и ЛНП ($> 3,5$ ммоль/л) между группами ($\chi^2 = 1,01$, $p = 0,604$; $\chi^2 = 0,280$, $p = 0,869$).

Таблица 6.9. Показатели липидного спектра у пациенток с разными генотипами по полиморфизмам генов дейодиназ *DIO1* (rs2235544) и *DIO2* (rs225014)

Показатель	Группа I	Группа II	Группа III	Отличия (Н; р)
ОХС , ммоль/л	4,6 [4,1; 4,9]	4,5 [4,14; 5,12]	4,4 [4,0; 5,1]	0,375; 0,829
ЛНП , ммоль/л	2,7 [2,0; 3,22]	2,57 [2,04; 3,33]	2,4 [2,06; 3,2]	0,285; 0,894

Далее мы сравнили **показатели психоэмоционального статуса, качества жизни и выраженности симптомов гипотиреоза** у пациенток с разными сочетаниями генотипов. В проведенном ранее крупном исследовании была отмечена корреляция психоэмоционального статуса пациентов с генотипом по полиморфизму rs225014 гена *DIO2*. Поэтому в данной части работы пациентки были объединены нами в группы исходя из генотипа по полиморфизму rs225014 гена *DIO2*: группа I – носители генотипа *ТТ* в

сочетании с любым генотипом (СС, СА, АА) по полиморфизму *DIO1* (rs2235544); группа II - носители генотипа СТ, группа III – СС также в сочетании с любым генотипом по изучаемому полиморфизму гена *DIO1*. Статистически значимых отличий ни по одному из изучаемых параметров выявлено не было (таблица 6.10).

Таблица 6.10. Показатели психо-эмоционального статуса и качества жизни у пациенток с разными генотипами по полиморфизмам генов *DIO1* (rs2235544) и *DIO2* (rs225014)

Показатель	Группа I	Группа II	Группа III	Отличия (Н; р)
<i>Симптомы, баллы</i>	11 [8; 16,25]	11,5 [7; 11,75]	9,5 [7,75; 15,25]	0,310; 0,857
<i>Уровень тревожности, баллы</i>	6 [4,25; 9]	7 [5; 8]	7 [5,5; 10,5]	0,955; 0,62
<i>Уровень депрессии, баллы</i>	5 [3; 7,75]	7 [4; 8]	7 [4,5; 8,5]	4,192; 0,123
<i>Память на образы</i>	9 [6,75; 10]	9 [7; 10]	8,5 [7,5; 9]	0,284; 0,868
<i>Память на числа</i>	5 [4; 6]	5 [4; 6]	4 [4; 5,5]	0,125; 0,938
<i>Тест Мюнстерберга</i>	23 [21; 24]	21 [19; 23]	23 [21,5; 23,25]	2,675; 0,262
Качество жизни				
<i>Физическое функционирование</i>	95 [85; 100]	90 [80; 95]	92,5 [80; 100]	1,656; 0,435
<i>Ролевое физическое функционирование</i>	100 [68,75; 100]	100 [68,75; 100]	75[43,75; 81,25]	1,974; 0,373
<i>Боль</i>	84 [61,75; 100]	82 [58,75; 100]	87[68; 100]	0,350; 0,839
<i>Общее здоровье</i>	67 [52; 77]	61 [50; 72]	54,5 [51,5; 67]	1,103; 0,176
<i>Жизнеспособность</i>	60 [47,5; 80]	60 [45; 75]	47,5 [43,75; 62,5]	2,659; 0,265
<i>Социальное функционирование</i>	87,5 [62,5; 100]	87,5 [62,5; 100]	68,75 [50; 78]	2,618; 0,270
<i>Ролевое эмоциональное функционирование</i>	100 [33,3; 100]	100 [58,3; 100]	66,7 [25; 75]	1,751; 0,417
<i>Психологическое здоровье</i>	68 [52; 76]	64 [51; 76]	54 [49; 62]	2,194; 0,334

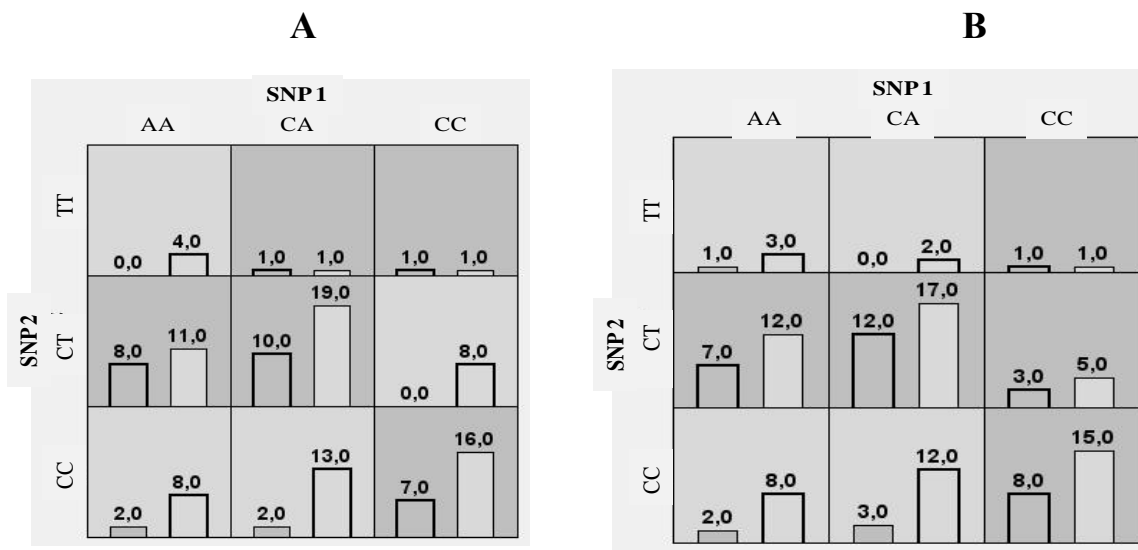
6.4.2 Изучение межгенных взаимодействий методом MDR (Multifactor dimensionality reduction).

Метод MDR был разработан и используется с целью изучения характера межгенных взаимодействий в исследованиях, использующих относительно небольшие выборки [65].

- **Показатели липидного спектра и уровней тиреоидных гормонов у пациенток с разными сочетаниями генотипов *DIO1* (rs2235544) и *DIO2* (rs225014)**

В данной части работы была проанализирована ассоциация изучаемых полиморфизмов с частотой дислипидемии у пациенток с компенсированным гипотиреозом на монотерапии L-T4. При этом уровень общего холестерина $> 5,2$ ммоль/л, уровень ЛНП $> 3,0$ ммоль/л считались повышенными. При анализе модели взаимодействия генов *DIO1* (rs2235544) и *DIO2* (rs225014) выявлены генотипы повышенного риска дислипидемий у данных пациенток: *AA/CT*, *CA/CT*, *CC/TT*. Данное сочетание генотипов характеризовалось как возрастанием риска гиперхолестеринемии, так и повышенного уровня ЛНП, однако отличия не были статистически значимыми ($p=0,4$; $p=0,59$, соответственно). Следует отметить, что сочетание генотипов по изучаемым полиморфизмам генов *DIO1* и *DIO2* *AA/TT*, *CA/TT* чаще сопровождалось достижением нормальных значений общего холестерина и ЛНП на фоне монотерапии L-T4 при гипотиреозе (**рисунок 6.2**). Сбалансированная точность модели составила: для уровня общего холестерина 0,64, ЛНП – 0,58; чувствительность: 0,87, 0,84, соответственно.

Рисунок 6.2. Распределение частот сочетаний генотипов генов *DIO1* (rs2235544) и *DIO2* (rs225014) у пациенток с гипотиреозом и сохраняющимися дислипидемиями



А – гистограмма сочетаний генотипов у пациенток с **гиперхолестеринемией**

В – гистограмма сочетаний генотипов у пациенток с **повышенным уровнем ЛНП**.

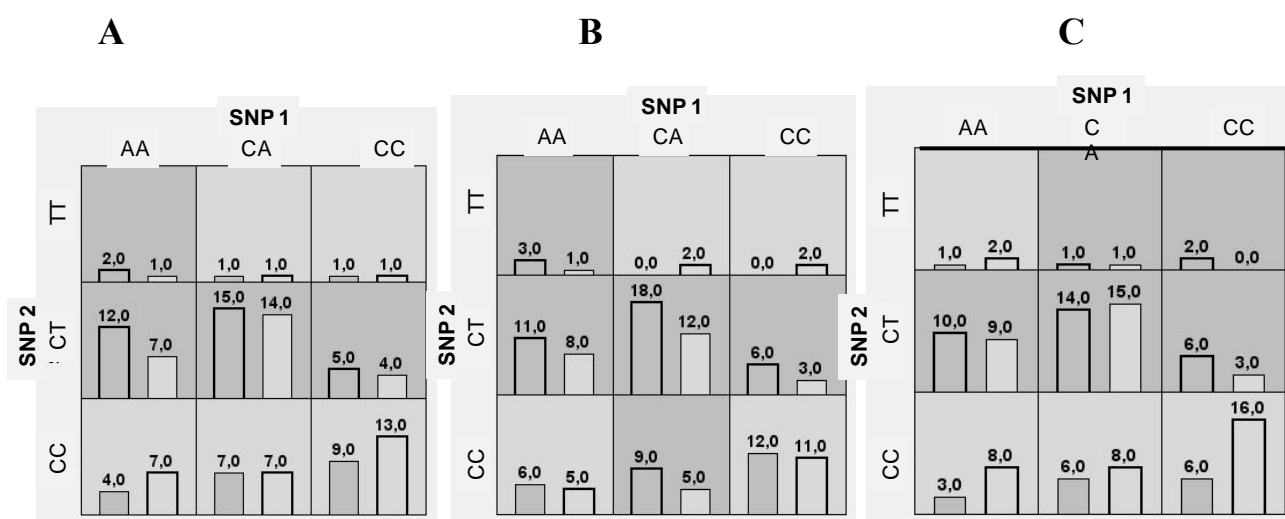
Темно-серые ячейки – генотипы повышенного риска дислипидемий, светло – серые – генотипы пониженного риска (левые столбики – пациентки с дислипидемией, правые – с нормальными уровнями ОХС и ЛНП).

- Уровни тревожности, депрессии и выраженности симптомов гипотиреоза**

При анализе сочетаний генотипов по полиморфизмам генов *DIO1* и *DIO2* отмечено, что у пациенток с гипотиреозом генотипы *AA*, *CA*, *CC* гена *DIO1* в комбинации с гетерозиготным генотипом *CT* гена *DIO2* несколько чаще ассоциировались с повышенным уровнем депрессии (> 8 баллов), с повышенными уровнями тревожности (> 8 баллов) и более выраженными симптомами гипотиреоза (> 10 баллов), однако отличия не были статистически значимыми ($p=0,25$, $p=0,83$, $p=0,85$, соответственно). Следует отметить, что у пациенток с выраженными симптомами гипотиреоза также чаще выявлялось сочетание генотипов *CA* гена *DIO1* и *TT* гена *DIO2*. Сбалансированная точность модели составила: для уровня депрессии 0,61, тревожности – 0,57,

выраженности симптомов – 0,56; чувствительность: 0,67, 0,61 и 0,72, соответственно (рисунок 6.3).

Рисунок 6.3. Распределение частот сочетаний генотипов генов *DIO1* (rs2235544) и *DIO2* (rs225014) у пациенток с гипотиреозом и сохраняющимися симптомами, повышенными уровнями тревожности и депрессии



А – депрессия

В – тревожность

С – симптомы гипотиреоза

Темно-серые ячейки – генотипы повышенного риска, светло – серые – генотипы пониженного риска (левые столбики – пациентки с повышенными уровнями тревожности, депрессии и выраженностью симптомов, правые – с нормальными значениями).

Глава 7.

Обсуждение собственных результатов

- **Сравнительная оценка показателей липидного спектра, качества жизни, выраженности симптомов гипотиреоза, психоэмоционального статуса и когнитивных функций у пациенток с гипотиреозом разной этиологии**

В исследование была включена 121 пациентка репродуктивного возраста с компенсированным первичным манифестным гипотиреозом: 66 - с гипотиреозом, развившимся как исход хронического аутоиммунного тиреоидита и 55 - с послеоперационным гипотиреозом. Доза L-T4 не менялась на протяжении 3 месяцев до включения в исследование. Исходно группы не отличались по возрасту, ИМТ, уровням ТТГ, свТ4, свТ3. Доза L-T4 на 1 кг веса была значимо больше в группе пациенток с послеоперационным гипотиреозом по сравнению с гипотиреозом, развившимся как исход АИТ ($p = 0,013$). Отличия ожидаемы, поскольку в исследование были включены пациентки после резекции ЩЖ по поводу болезни Грейвса, и во многих случаях проводилась предельно-субтотальная резекция. Следовательно, для достижения компенсации гипотиреоза требовалась большая доза L-T4, чем пациенткам с гипотиреозом, развившимся как исход АИТ.

При оценке показателей липидного спектра в группе послеоперационного гипотиреоза уровень ОХС был значимо выше, чем у пациенток с гипотиреозом, развившимся как исход АИТ ($p = 0,041$). Значимых отличий уровней ЛНП, распространенности гиперхолестеринемии ($\text{ОХС} > 5,2$ ммоль/л) и повышенного уровня ЛНП ($> 3,5$ ммоль/л) между группами не выявлено. Следует отметить, что в исследование не включались пациентки с ожирением, тяжелыми сопутствующими заболеваниями, декомпенсацией гипотиреоза, т.е. в исследуемую группу вошли только женщины репродуктивного возраста, у которых гипотиреоз был в большинстве случаев единственным хроническим

заболеванием и L-T4 – единственным препаратом, который пациентки получали постоянно. Вместе с тем, несмотря на стойкую компенсацию гипотиреоза у трети женщин репродуктивного возраста без ожирения сохранялись атерогенные дислипидемии.

В литературе нередко обсуждается вопрос о недостаточно хорошем самочувствии пациентов, несмотря на стойкую компенсацию гипотиреоза. Первой крупной работой, в которой оценивали самочувствие пациентов с гипотиреозом, было популяционное исследование, проведенное Р. Saravanan с соавт. в Великобритании. Согласно полученным результатам, у пациентов с компенсированным гипотиреозом по сравнению с контрольной группой были хуже показатели общего самочувствия и более выражены симптомы гипотиреоза [86].

В проведенном нами исследовании, при оценке КЖ отмечены более низкие значения социального функционирования и психологического здоровья у пациенток с гипотиреозом, развившимся вследствие АИТ, по сравнению со значениями у пациенток с послеоперационным гипотиреозом ($p < 0,05$). По остальным шкалам опросника отличий между группами не было. У пациенток с гипотиреозом в исходе АИТ по сравнению с пациентками с послеоперационным гипотиреозом также был значимо выше уровень тревожности ($p = 0,004$) и несколько выше уровень депрессии ($p = 0,069$). Можно предположить, что у пациенток, перенесших тиреотоксикоз и прооперированных по поводу болезни Грейвса, должен быть более высоким уровень тревожности и, как следствие, низким качество жизни. Вместе с тем, в клинической практике именно пациентки с гипотиреозом, развившимся как исход АИТ, чаще отмечают сохраняющиеся неспецифические симптомы, снижение памяти и работоспособности. Высказываются предположения о том, что наличие самого факта аутоиммунного тиреоидита может приводить к появлению неспецифических симптомов гипотиреоза, независимо от функции щитовидной

железы [5,12]. В литературе часто обсуждается вопрос о существовании взаимосвязи аутоиммунного поражения щитовидной железы при нормальном уровне тиреоидных гормонов с депрессией. Так, в исследовании, проведенном Watt T., et al. определялась статистически значимая взаимосвязь между уровнем АТ к ТПО с депрессией и тревогой, у пациентов с гипотиреозом, развившимся в результате АИТ [104]. По результатам исследования Pop V.J., et al. отмечалась корреляция между уровнем АТ к ТПО > 100 мЕд/л с депрессией [77]. Кроме того, в исследовании, выполненном Kirim et al. также продемонстрирована положительная связь между АТ-ТПО и АТ-ТГ и баллами по шкале депрессии Гамильтона (HADS) [57].

В цитируемой ранее работе Saravanan P., et al. из опрошенных пациентов с гипотиреозом, у 64,1% гипотиреоз развился вследствие АИТ, у 10,6% и 17,6% - после резекции ЩЖ и терапии радиоактивным йодом, соответственно. При анализе между группами с гипотиреозом разной этиологии значимых отличий по шкалам не выявлено [86]. Полученные нами результаты отличаются от представленных данных. По-видимому, выявленные нами отличия психоэмоционального статуса и КЖ между группами с гипотиреозом разной этиологии обусловлены однородностью групп: в проведенную нами работу включались только женщины репродуктивного возраста без сопутствующих хронических заболеваний.

Оценка когнитивных функций проводилась с использованием ряда методик: для оценки избирательности и концентрации внимания использовалась методика Мюнстерберга, для изучения кратковременной зрительной и образной памяти - методика «память на числа» и «память на образы», соответственно. У обследуемых пациенток с гипотиреозом разной этиологии исходно не было выявлено отличий по изучаемым параметрам когнитивных функций.

- **Сравнительная оценка изучаемых параметров у пациенток с низко- и высококонормальным уровнем ТТГ в группах с гипотиреозом разной этиологии**

Далее пациентки были разделены в каждой из групп (с послеоперационным гипотиреозом и гипотиреозом в исходе АИТ) на подгруппы в зависимости от уровня ТТГ: «низконормальный» ТТГ 0,4 – 2,0 мЕд/л и «высоконормальный» 2,1 – 4,0 мЕд/л. Основанием для данного сравнения послужили, во-первых, результаты популяционных исследований, показавших, что в общей популяции у подавляющего большинства людей уровень ТТГ находится в пределах интервала 0,4–2,0 мЕд/л. И, во-вторых, результаты проведенных ранее работ, в которых оценивали преимущества поддержания ТТГ в нижнем диапазоне референсных значений. Ни по одному из изучаемых параметров, включая показатели качества жизни, уровни тревожности и депрессии, когнитивные функции, симптомы гипотиреоза, липидный спектр отличий между пациентками с разным уровнем ТТГ внутри каждой из групп выявлено не было.

По литературным данным, на сегодняшний день нет достаточных оснований рекомендовать всем пациентам назначение заместительной дозы L-T4, обеспечивающей уровень ТТГ в нижнем диапазоне значений. Полученные нами данные совпадают с результатами ряда проведенных ранее исследований. Так, в работе, проведенной Wekking et al., у 141 пациента с гипотиреозом, развившимся как исход хронического АИТ, поддержание низко- или высококонормального уровня ТТГ на фоне монотерапии L-T4 не привело к значимым отличиям показателей когнитивных функций или самочувствия (общего самочувствия и качества жизни) [105].

Вместе с тем, в отдельных работах были отмечены преимущества поддержания низконормального ТТГ по ряду периферических маркеров эффектов тиреоидных гормонов. Так, в работе Walsh J.P. et al, назначение

несколько большей дозы L-T4 способствовало закономерно уменьшению ТТГ, а также снижению уровня ОХС у женщин с гипотиреозом [101]. В проведенной нами работе отличий между группами с разными уровнями ТТГ не было, однако, наше исследование было когортным и не подразумевало оценку показателей липидного спектра в динамике.

В дальнейшем в нашей работе сравнение проводилось между пациентками с низконормальным уровнем ТТГ в группах с послеоперационным гипотиреозом и гипотиреозом в исходе АИТ. Группы были сопоставимы по основным характеристикам: возрасту, ИМТ, уровням ТТГ и тиреоидных гормонов, выраженности симптомов гипотиреоза, дозе L-T4 на 1 кг веса. При сравнении показателей качества жизни, психоэмоционального статуса и когнитивных функций обращает внимание у пациенток с гипотиреозом как исход АИТ более высокий уровень тревожности и депрессии, и более низкие показатели по шкале Мюнстерберга, отражающей концентрацию внимания ($p = 0,016$, $p = 0,032$, $p = 0,04$, соответственно). По остальным показателям отличий не выявлено.

При сравнении показателей липидного спектра отмечено, что уровень общего холестерина был значимо выше у пациенток с послеоперационным гипотиреозом по сравнению с пациентками с АИТ ($p = 0,017$). Уровень ЛПН также был несколько выше. Значимо выше была распространенность гиперхолестеринемии в группе с послеоперационным гипотиреозом – 16/34 по сравнению с гипотиреозом в исходе АИТ – 6/36 ($p = 0,013$). Таким образом, несмотря на достижение и поддержание уровня ТТГ в нижнем диапазоне референсных значений, у пациенток с послеоперационным гипотиреозом распространенность гиперхолестеринемии составляет **47%**.

Хорошо известно, что дефицит тиреоидных гормонов сопровождается развитием дислипидемий, характеризующихся повышением уровня ОХС и ЛНП, и в большинстве случаев при достижении компенсации гипотиреоза

показатели липидного спектра нормализуются. Таким образом, уровень ОХС и других показателей липидного спектра может служить периферическим маркером эффектов тиреоидных гормонов. И в ситуации сохраняющейся дислипидемии у пациента молодого возраста причиной может служить недостаточная конверсия Т4 в Т3 на периферии. Возможно, этим обусловлена более высокая частота дислипидемии и более высокий уровень ОХС у пациенток с послеоперационным гипотиреозом, когда нет эндогенной продукции Т3 щитовидной железой, по сравнению с гипотиреозом в исходе АИТ.

- **Сравнительная оценка изучаемых параметров у пациенток с сохраняющимися симптомами гипотиреоза и группы сравнения**

Поскольку у части пациенток, несмотря на компенсацию заболевания, сохранялись жалобы и неудовлетворенность своим самочувствием, мы отдельно проанализировали показатели КЖ, психоэмоционального статуса и когнитивных функций у пациенток с симптомами и без них. Основная группа – пациентки с сохраняющимися симптомами (сумма баллов ≥ 10 , $n = 68$) на адекватной заместительной терапии L-T4, группа сравнения – пациентки, не предъявляющие активно жалоб на момент включения (сумма баллов < 10 , $n = 53$). Группы не отличались по возрасту, уровням ТТГ, свТ4, свТ3, заместительной дозе L-T4. По результатам опросника SF-36, по всем параметрам качество жизни у пациенток с сохраняющимися симптомами было ниже в отличие от группы сравнения ($p < 0,05$). При сравнении психоэмоционального статуса отмечен также более высокий уровень тревожности и депрессии у пациенток из этой группы ($p < 0,001$). В основной группе в тесте «память на числа» показатели были ниже, чем в группе сравнения. По остальным двум тестам – без существенных отличий.

- **Пациентки с сохраняющимися симптомами, подгруппа HADS<8.**

Хорошо известно, что повышенные уровни тревожности и депрессии могут оказывать существенное влияние как на самочувствие, так и на показатели КЖ и когнитивные функции пациентов. При интерпретации результатов по шкале HADS учитывается суммарный показатель по каждой подшкале, при этом выделяются 3 области его значений: 0-7 — норма, 8-10 — субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 и выше — клинически выраженная тревога/депрессия. Исходя из этого, из основной группы пациенток с сохраняющимися симптомами и группы сравнения мы выделили женщин, у кого сумма баллов тревожности и депрессии по шкале HADS была менее 8. В этих подгруппах пациентки из основной и контрольной групп не отличались по возрасту и уровню ТТГ ($p > 0,05$).

При сравнении показателей психоэмоционального статуса между этими подгруппами, сохранялся более высокий уровень тревожности у пациенток из основной группы ($p = 0,009$); уровень депрессии не отличался между группами ($p = 0,399$). При сравнении параметров КЖ, по шкалам боли, жизнеспособности, социального функционирования и психологического здоровья показатели в группе пациенток с сохраняющимися симптомами были хуже, чем в группе сравнения. По результатам тестов памяти и внимания отличий между группами выявлено не было.

Таким образом, у пациенток с сохраняющимися симптомами уровни тревожности и депрессии были выше, а показатели КЖ по всем шкалам ниже по сравнению с женщинами без каких-либо жалоб на фоне адекватной компенсации гипотиреоза. Кроме того, у женщин с нормальными показателями по шкалам тревоги и депрессии и сохраняющимися симптомами, тем не менее, КЖ по ряду шкал было хуже, чем в группе сравнения. В литературе обсуждается вопрос о ведении таких пациентов. Суммируя литературные данные, можно выделить следующие подходы: рекомендуется, прежде всего,

исключить наличие других хронических заболеваний, в том числе аутоиммунных, и депрессии. И в дальнейшем, при недостаточной эффективности заместительной монотерапии левотироксином, рассмотреть вопрос о целесообразности перевода на комбинированную терапию препаратами левотироксина и трийодтиронина.

Сравнительная оценка изучаемых показателей у пациенток с гипотиреозом разной этиологии на монотерапии L-T4 и при переводе на комбинированную терапию L-T4+T3

В данной части работы мы оценивали динамику показателей липидного спектра, качества жизни, выраженности симптомов гипотиреоза, уровней тревожности и депрессии, а также когнитивных функций у пациенток с гипотиреозом разной этиологии и сохраняющимися симптомами и/или дислипидемией на фоне монотерапии L-T4 и при переводе на комбинированную терапию L-T4+T3. Исходно все пациентки получали адекватную заместительную терапию препаратами L-T4. В дальнейшем они были рандомизированы на 2 группы: одна группа продолжила прием L-T4 ($n=37$), другая группа была переведена на комбинацию L-T4+T3 ($n=38$). Всем пациенткам оценивали уровень ТТГ: значимой динамики ни в одной из групп отмечено не было ($p > 0,05$).

При переводе на комбинированную терапию L-T4+T3 произошло статистически значимое снижение уровней ОХС и ЛНП как у пациенток с гипотиреозом, развившимся вследствие АИТ, так и с послеоперационным гипотиреозом ($p < 0,02$). Закономерно, каких-либо изменений уровней ОХС и ЛНП в группе монотерапии L-T4 не произошло ($p > 0,05$). Также мы сравнили динамику уровней ОХС и ЛНП в группах пациенток с гипотиреозом разной этиологии. Интересен тот факт, что при переводе на комбинированную терапию

в группе пациенток с послеоперационным гипотиреозом снижение уровня ОХС было более выраженным по сравнению с пациентками с гипотиреозом вследствие АИТ ($p = 0,045$). При этом, как отмечено выше, динамики ТТГ не было. Снижение ЛНП было также более выраженным в группе пациенток с послеоперационным гипотиреозом, однако отличия не были значимыми ($p > 0,05$).

Как обсуждалось ранее, у части пациенток репродуктивного возраста, несмотря на поддержание стойкого эутиреоза, на фоне заместительной терапии L-T4 сохраняются атерогенные дислипидемии, характеризующиеся повышенными уровнями ОХС и ЛНП. Исходя из этого, мы сравнили динамику показателей липидного спектра у женщин с исходно повышенным ОХС ($> 5,2$ ммоль/л) и ЛНП (> 3 ммоль/л) и нормальными значениями. При переводе на комбинацию L-T4+T3 снижение произошло в обеих группах, однако снижение уровней ОХС и ЛНП было более выраженным при исходно высоких значениях ОХС и ЛНП ($p=0,02$, $p=0,01$, соответственно).

Также мы проанализировали в этих группах динамику показателей КЖ, ПЭС и симптомов гипотиреоза. При переводе пациенток с гипотиреозом, развившимся как исход АИТ, на комбинированную терапию L-T4+T3 произошло статистически значимое повышение показателей по шкалам социального функционирования и психологического здоровья, что отражает психический компонент качества жизни ($p < 0,05$). Следует отметить, что именно по шкалам социального функционирования и психологического здоровья КЖ у пациенток с гипотиреозом на фоне АИТ было хуже по сравнению с группой послеоперационного гипотиреоза. По остальным шкалам динамики в этой группе не было. Интересен тот факт, что при переводе пациенток с послеоперационным гипотиреозом на комбинированную терапию ни по одной из шкал КЖ динамики не было ($p > 0,05$). Следует отметить, что у пациенток с гипотиреозом, развившимся вследствие АИТ, на фоне

продолжающейся монотерапии L-T4, произошло значимое улучшение по шкалам физического функционирования и психологического здоровья ($p < 0,05$). По-видимому, указанная положительная динамика обусловлена т.н. эффектом Хоторна (Hawthorn effect), когда самочувствие пациента улучшается просто от самого факта участия в исследовании. Согласно протоколу исследования пациенткам не меняли дозу L-T4 и, соответственно, динамики уровня ТТГ не было. Сходные результаты были отмечены и в других работах. Так, в двойном слепом рандомизированном исследовании Saravanan P., et al. сравнивали два варианта терапии: монотерапию L-T4 и комбинированную терапию L-T4+T3. В группе терапии L-T4 был отмечен выраженный плацебо эффект, проявившийся улучшением общего самочувствия, отмеченным по шкале GHQ (General Health Questionnaire). Положительная динамика была выявлена через 3 месяца и сохранялась через 12 месяцев наблюдения [Saravanan, 2005].

При переводе на комбинированную терапию в обеих группах отмечено снижение выраженности симптомов гипотиреоза ($p < 0,02$). У пациенток с гипотиреозом на фоне АИТ это сопровождалось некоторым уменьшением тревожности и статистически значимым снижением уровня депрессии ($p < 0,02$). В группах пациенток, продолживших прием монотерапии, динамики симптомов и показателей психоэмоционального статуса не было ($p > 0,05$).

Согласно полученным результатам, при переводе пациенток обеих групп на комбинированную терапию отмечалось улучшение когнитивных функций: по методикам «память на образы» и «память на числа», тесту Мюнстерберга у пациенток с гипотиреозом, развившимся как исход АИТ, и по тесту Мюнстерберга и «память на числа» в группе послеоперационного гипотиреоза.

Сравнительная оценка показателей психоэмоционального статуса, когнитивных функций и качества жизни у пациенток с сохраняющимися симптомами при переводе на комбинированную терапию L-T4+T3

Исходно, при включении в исследование, всем пациенткам оценивали выраженность симптомов гипотиреоза. В дальнейшем пациентки с суммой баллов по симптомам > 10 или с сохраняющимися дислипидемиями были рандомизированы на 2 группы: одна группа продолжила прием монотерапии L-T4 ($n=37$), пациентки второй группы были переведены на комбинированную терапию ($n=38$).

По окончании наблюдения пациенткам был задан вопрос о предпочтении ими варианта терапии. Из 36 женщин, закончивших наблюдение, 14 отдали предпочтение комбинированной терапии L-T4+T3. У этих пациенток сумма по симптомам гипотиреоза составила 17 и выше. Исходя из этого, мы разделили пациенток на две группы по исходной выраженности симптомов: менее 17 баллов (**группа 1**) и ≥ 17 баллов (**группа 2**).

Исходно уровни ТТГ не отличались между группами ($p > 0,05$). В дальнейшем, после перевода на комбинированную терапию, значимой динамики ТТГ ни в одной из групп не отмечено ($p > 0,05$). В обеих группах смена терапии сопровождалась значимым уменьшением выраженности симптомов гипотиреоза ($p < 0,05$), однако, в группе 2 динамика была более выраженной по сравнению с группой 1 ($p = 0,04$). В группе пациенток с исходно более выраженными симптомами гипотиреоза при смене терапии отмечено статистически значимое улучшение показателей качества жизни по многим шкалам: общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование и психологическое здоровье ($p < 0,05$). Таким образом, в этой группе пациенток на фоне комбинированной терапии отмечено улучшение как физического, так и психического компонента КЖ. В **группе 1** значимой динамики ни по одной из шкал КЖ не произошло.

Согласно полученным результатам, при переводе пациенток обеих групп на комбинированную терапию отмечалось улучшение когнитивных функций: по методикам «память на образы» и «память на числа», тесту Мюнстерберга у пациенток из группы 1, и по тесту Мюнстерберга и «память на числа» в группе 2.

Таким образом, в группе пациенток с исходно выраженными симптомами гипотиреоза (≥ 17 баллов) при смене терапии отмечено улучшение показателей качества жизни по многим шкалам: общего здоровья, жизнеспособности, социального функционирования, ролевого эмоционального функционирования, психологического здоровья; более выраженное уменьшение симптомов по сравнению с пациентками с суммой баллов исходно < 17 . Пациентки с исходно более выраженными симптомами (≥ 17 баллов) по окончании исследования отдали предпочтение комбинированной терапии L-T4+T3. В проведенное нами исследование были включены пациентки молодого возраста, обратившиеся на плановую консультацию. В дальнейшем, как обсуждалось ранее, часть пациенток с сохраняющимися симптомами (с суммой баллов по опроснику ≥ 10), была переведена на комбинированную терапию. Таким образом, на момент смены терапии у этих пациенток сохранялось не менее 4 умеренно или сильно выраженных симптомов гипотиреоза. После смены терапии отдали предпочтение комбинации L-T4+T3 женщины с наиболее выраженными симптомами (≥ 17 баллов), т.е. имеющие не менее 6 симптомов с интенсивностью 2-3 балла исходно. Согласно литературным данным, примерно 10-15% пациенток неудовлетворены своим самочувствием, несмотря на стойкую компенсацию гипотиреоза. Среди обследованных нами женщин выраженные симптомы сохранялись у 17,4% пациенток, и именно в этой группе наиболее выраженной была положительная динамика при смене варианта терапии. И эти же пациентки отдали предпочтение комбинированной терапии по окончании исследования.

Изучение ассоциации полиморфизма генов дейодиназ 1 и 2 типов с показателями психоэмоционального статуса, когнитивных функций и липидного спектра у пациенток с первичным манифестным гипотиреозом

- Сравнительная оценка уровней тиреоидных гормонов у пациенток с разными генотипами по полиморфизму rs2235544 гена *DIO1*

В данной части работы мы оценивали уровни тиреоидных гормонов у пациенток-носителей разных генотипов по полиморфизму rs2235544 гена дейодиназы 1 типа (*DIO1*). В исследование было включено 115 пациенток (64 – с гипотиреозом, развившимся как исход АИТ, 51 – с послеоперационным гипотиреозом). Из обследованных пациенток генотип *AA* по изучаемому полиморфизму был выявлен у 34 женщин, *CA* – у 46 и *CC* у 35. Исходно все пациентки получали адекватную заместительную терапию L-T4 и группы с генотипами *AA*, *CA*, *CC* не отличались по уровню ТТГ ($p > 0,05$). Уровни свТ4 и свТ3 были проанализированы как во всей когорте пациенток, так и отдельно в подгруппах с гипотиреозом, развившимся как исход АИТ и послеоперационным гипотиреозом. Статистически значимых отличий между группами не выявлено.

Также в группах оценивалось соотношение свТ3/свТ4: показатель свТ3/свТ4 был значимо ниже у пациенток - носителей гомозиготного генотипа *AA* по сравнению с генотипом *CC* ($p = 0,04$). Между остальными группами отличий не было ($p > 0,05$).

Полученные результаты представляют определенный интерес, т.к. повышение соотношения свТ3/свТ4 может свидетельствовать о несколько большей активности дейодиназы 1 типа у пациенток-носителей генотипа *CC* по полиморфизму rs2235544. Указанные отличия были выявлены только в группе пациенток с послеоперационным гипотиреозом, и не были отмечены в группе женщин с гипотиреозом вследствие АИТ. Объясняется этот факт, по-видимому, остаточной собственной (т.е. тканью ЩЖ) продукцией Т3, что вносит вклад в

уровень сывороточного ТЗ при АИТ. В ситуации послеоперационного гипотиреоза, когда произведена предельно-субтотальная резекция ЩЖ, поступление ТЗ обеспечивается только за счет дейодирования Т4 на периферии. В проведенном ранее крупном исследовании Panicker V et al. продемонстрировали на группе 552 пациентов с гипотиреозом, что носительство С-аллеля по полиморфизму rs2235544 гена *DIO1* ассоциировано с более высоким соотношением свТЗ/свТ4, более высоким уровнем свТЗ и низким – свТ4, что свидетельствует о большей активности фермента [72]. Согласно полученным нами данным, соотношение свТЗ/свТ4 было выше у носителей генотипа *СС* только по сравнению с носителями гомозиготного генотипа *АА*, между другими группами отличий не было.

- **Сравнительная оценка показателей липидного спектра у пациенток с разными генотипами по полиморфизму rs2235544 гена *DIO1***

Хорошо известно, что гипотиреоз способствует развитию дислипидемии. Дислипидемия, встречающаяся при гипотиреозе, характеризуется повышением в сыворотке уровня ЛОНП и ЛНП. Последний приводит к снижению содержания рецепторов ЛНП в печени и, вследствие этого, к уменьшению печеночной экскреции холестерина и к повышению уровня ЛОНП и ЛНП, богатых апо-В-липопротеинами. Назначение заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов приводит к снижению уровней ОХС и ЛНП и, в большинстве случаев, к нормализации липидного спектра. Таким образом, показатели липидного спектра можно рассматривать как один из периферических маркеров действия тиреоидных гормонов. Поскольку дейодиназа 1 типа экспрессирована в печени, то показатели липидного спектра, в частности уровни ОХС и ЛНП могут служить косвенными показателями активности данного фермента.

В проведенном исследовании мы сравнивали уровни ОХС и ЛНП у пациенток с разными генотипами гена *DIO1*. Исходно, при включении в

исследование, значимых отличий показателей липидного спектра между группами не выявлено. Проведенный однофакторный дисперсионный анализ не выявил связи между разными генотипами (AA, CA, CC) по полиморфизму rs2235544 гена *DIO1* и уровнями тиреоидных гормонов и показателей липидного спектра ($p > 0,05$).

В дальнейшем 36 пациенток были переведены на комбинированную терапию L-T4+T3, и 31 пациентка продолжила прием монотерапии L-T4. В обеих группах мы сравнили показатели липидного спектра при переходе на комбинированную терапию L-T4+T3 и при продолжении монотерапии L-T4. Во всех группах пациенток, независимо от генотипа по полиморфизму rs2235544 гена *DIO1* отмечено статистически значимое снижение уровней ОХС и ЛНП при переводе с монотерапии L-T4 на комбинированную терапию L-T4+T3 ($p < 0,02$). При сравнении динамики уровней ОХС и ЛНП между группами пациенток-носителей разных генотипов отличий также не было ($p > 0,05$). Уровни ОХС и ЛНП на монотерапии L-T4 не изменились.

Полученные в данной части работы результаты позволяют сделать вывод о том, что независимо от генотипа по данному полиморфизму гена *DIO1*, отмечается улучшение показателей липидного спектра при добавлении к терапии трийодтиронина. Отсутствие разницы между группами носителей разных генотипов может быть обусловлено, прежде всего, недостаточным количеством пациенток в проведенной работе, а также низкой чувствительностью ОХС и ЛНП как периферических маркеров действия тиреоидных гормонов. В ряде других работ по гипотиреозу в качестве маркеров были использованы такие показатели как ГСПГ и ИФР-1, обладающие, возможно несколько большей чувствительностью в отношении динамики тиреоидных гормонов.

Сравнительная оценка показателей качества жизни, психоэмоционального статуса, когнитивных функций и выраженности симптомов гипотиреоза у пациенток с разными генотипами по полиморфизму rs225014 гена дейодиназы 2 типа

В головном мозге поддержание уровня тиреоидных гормонов в значительной степени определяется дейодированием и активностью транспортеров гормонов. Дейодирование обеспечивается D2, а перенос осуществляется с участием ряда переносчиков, в том числе OTRP1C1 и MCT8 [Dayan C., 2009]. У пациентов, получающих заместительную терапию препаратами тиреоидных гормонов, единственным источником Т3 является продукция этого гормона на периферии. Возможно, недостаточной активностью дейодиназ в тканях, в частности головного мозга, можно объяснить сохраняющиеся неспецифические симптомы, снижение общего самочувствия по сравнению с людьми без патологии ЩЖ.

В данной части работы мы оценивали показатели психоэмоционального статуса, качества жизни, выраженности симптомов гипотиреоза и когнитивных функций у пациенток с разными генотипами по полиморфизму rs225014 гена дейодиназы 2 типа (*DIO2*). Исходно группы пациенток с разными генотипами *CC*, *CT*, *TT* не отличались по уровню ТТГ ($p > 0,05$).

При сравнении качества жизни ни по одной из шкал опросника значимых отличий выявлено не было ($p > 0,05$). Вместе с тем, обращает внимание, что по ряду шкал (ролевого физического функционирования, общего здоровья, жизнеспособности, социального функционирования и психологического здоровья) показатели в группе пациенток с редким гомозиготным генотипом *CC* были хуже по сравнению с гетерозиготным *CT* и частым гомозиготным генотипом *TT*. Однако, указанные отличия не были статистически значимыми.

При сравнении уровней тревожности, депрессии, когнитивных функций и выраженности симптомов гипотиреоза также не было выявлено статистически

значимых отличий между группами пациенток ($p > 0,05$). Проведенный однофакторный дисперсионный анализ не выявил связи между разными генотипами (*CC*, *CT*, *TT*) по полиморфизму rs225014 гена *DIO2* и показателями качества жизни, психоэмоционального статуса, когнитивных функций и выраженности симптомов гипотиреоза ($p > 0,05$).

Таким образом, при оценке когнитивных функций, КЖ и ПЭС мы также не выявили значимых отличий между группами пациенток-носителей разных генотипов по изучаемому полиморфизму.

Полученные нами данные в целом совпадают с результатами проведенных ранее исследований. В самом крупном из опубликованных по данной теме исследований, работе Panicker et al., изучалась связь полиморфизма генов дейодиназ и психоэмоционального статуса пациентов, получающих заместительную терапию L-T4, а также динамика оцениваемых показателей при переводе на L-T4+T3. Редкий генотип *CC* полиморфизма rs225014 гена *DIO2* был выявлен у 16% из 552 пациентов. Носительство генотипа *CC* было ассоциировано с худшими показателями общего благополучия по сравнению с распространенным генотипом *TT* (*CC* по сравнению с *TT*: 14,1 vs 12,8, $p = 0,03$). Кроме того, у носителей генотипа *CC* было более выраженное улучшение самочувствия при переводе на комбинированную терапию. При этом ассоциации полиморфных вариантов гена с уровнями тиреоидных гормонов не было [73].

В проведенных ранее исследованиях подобной ассоциации не было выявлено. Однако, в самом крупном из проведенных ранее исследований, в котором участвовал 141 пациент, было показано, что у пациентов с генотипом *CC* по rs225014 показатели общего самочувствия и качества жизни были ниже по сравнению с носителями других генотипов, однако отличия не были значимыми [22].

В одной из последних публикаций, сравнивающих эффективность монотерапии L-T4 и комбинированной терапии L-T4+T3, у 59 пациентов с гипотиреозом было продемонстрировано выраженное положительное влияние комбинированной терапии на показатели качества жизни и уровень депрессии [69]. В дальнейшем эти авторы изучали в группе пациентов с гипотиреозом возможную связь между полиморфизмами 5 генов, включая полиморфизмы генов *DIO1* (rs2235544) и *DIO2* (rs225014), и психоэмоциональным статусом и качеством жизни. В данное исследование было включено 46 пациентов, у части из которых была отмечена положительная динамика показателей качества жизни и уровня депрессии при переводе с моно- на комбинированную терапию тиреоидными гормонами. Авторы не выявили значимой корреляции ни с одним из полиморфных маркеров. По мнению авторов, отсутствие корреляции в данной работе может быть обусловлено недостаточной выборкой и, возможно, выраженным плацебо эффектом.

Таким образом, полученные нами результаты не позволяют сделать вывод об ассоциации психоэмоционального статуса, когнитивных функций и качества жизни пациентов с компенсированным гипотиреозом с полиморфизмом rs225014 гена *DIO2*. Однако, это может быть связано с недостаточным количеством пациентов в проведенной нами работе.

Изучение межгенных взаимодействий изучаемых полиморфизмов генов *DIO1* и *DIO2*

Учитывая, что фенотип заболевания, в частности выраженность клинических проявлений и реакция на проводимую терапию могут определяться совокупностью генов, был проведен анализ межгенных взаимодействий изучаемых полиморфизмов. Для изучения межгенных взаимодействий использовались стандартные непараметрические методы, а также метод MDR (Multifactor dimensionality reduction).

Мы сравнили **уровни тиреоидных гормонов** у пациенток с разными сочетаниями генотипов по изучаемым полиморфизмам генов дейодиназ. Учитывая небольшое количество пациенток в исследовании, они были объединены в группы.

По современным представлениям, основную роль в поддержании сывороточного уровня Т3 играют дейодиназы 1 типа. Кроме того, дейодиназы 1 типа экспрессированы в печени, и показатели липидного спектра могут рассматриваться как маркер активности данного фермента. Поэтому при анализе уровней тиреоидных гормонов и показателей липидного спектра пациентки были объединены в группы исходя из генотипа по полиморфизму rs2235544 гена *DIO1*: группа I – носители генотипа *CC* в сочетании с любым генотипом (*TT*, *CT*, *CC*) по полиморфизму *DIO2* (rs225014); группа II – носители генотипа *CA*, группа III – *AA* также в сочетании с любым генотипом по изучаемому полиморфизму гена *DIO2*.

При анализе уровней свТ4 и свТ3 статистически значимых отличий между группами выявлено не было ($p > 0,05$). Однако, при сравнении соотношения свТ3/свТ4 в группе пациенток с послеоперационным гипотиреозом оцениваемый показатель был значимо выше в I (*CC*/х) по сравнению с III группой (*AA*/х) пациенток ($p = 0,04$). Полученные данные подтверждают отмеченное в первой части работы повышение соотношения свТ3/свТ4 у пациенток – носительниц частого гомозиготного генотипа *CC* по сравнению с носителями редкого гомозиготного варианта *AA*. И могут свидетельствовать о несколько большей активности дейодиназы 1 типа у пациенток-носителей генотипа *CC* по полиморфизму rs2235544 независимо от генотипа по полиморфизму rs225014 гена *DIO2*.

При сравнении **уровней ОХС и ЛНП** между группами статистически значимых отличий не выявлено ($p > 0,05$). Также не было выявлено статистически значимых отличий при сравнении частоты повышенного уровня

холестерина ($> 5,2$ ммоль/л) и ЛНП ($> 3,5$ ммоль/л) между группами ($p > 0,05$).

Далее мы сравнили **показатели психоэмоционального статуса, качества жизни и выраженности симптомов гипотиреоза** у пациенток с разными сочетаниями генотипов. В проведенном ранее крупном исследовании была отмечена корреляция психоэмоционального статуса пациентов с генотипом по полиморфизму rs225014 гена *DIO2*. Поэтому в данной части работы пациентки были объединены нами в группы исходя из генотипа по полиморфизму rs225014 гена *DIO2*: группа I – носители генотипа *TT* в сочетании с любым генотипом (*CC*, *CA*, *AA*) по полиморфизму *DIO1* (rs2235544); группа II - носители генотипа *CT*, группа III – *CC* также в сочетании с любым генотипом по изучаемому полиморфизму гена *DIO1*. Статистически значимых отличий ни по одному из изучаемых параметров выявлено не было ($p > 0,05$).

Изучение межгенных взаимодействий методом MDR.

Метод MDR был разработан и используется с целью изучения характера межгенных взаимодействий в исследованиях, использующих относительно небольшие выборки.

- **Показатели липидного спектра и уровней тиреоидных гормонов у пациенток с разными сочетаниями генотипов *DIO1* (rs2235544) и *DIO2* (rs225014)**

В данной части работы была проанализирована ассоциация изучаемых полиморфизмов с частотой дислипидемии у пациенток с компенсированным гипотиреозом на монотерапии L-T4. При анализе модели взаимодействия генов *DIO1* (rs2235544) и *DIO2* (rs225014) выявлены генотипы повышенного риска дислипидемий у данных пациенток: *AA/CT*, *CA/CT*, *CC/TT*. Данное сочетание генотипов характеризовалось как возрастанием риска гиперхолестеринемии, так и повышенного уровня ЛНП, однако отличия не были статистически

значимыми ($p=0,5$; $p=0,59$, соответственно). Следует отметить, что сочетание генотипов по изучаемым полиморфизмам генов *DIO1* и *DIO2* *AA/TT*, *CA/TT* чаще сопровождалось достижением нормальных значений общего холестерина и ЛНП на фоне монотерапии L-T4 при гипотиреозе.

- **Уровни тревожности, депрессии и выраженности симптомов гипотиреоза**

При анализе сочетаний генотипов по полиморфизмам генов *DIO1* и *DIO2* отмечено, что у пациенток с гипотиреозом генотипы *AA*, *CA*, *CC* гена *DIO1* в комбинации с гетерозиготным генотипом *CT* гена *DIO2* несколько чаще ассоциировались с повышенным уровнем депрессии (> 8 баллов), с повышенными уровнями тревожности (> 8 баллов) и более выраженными симптомами гипотиреоза (> 10 баллов), однако отличия не были статистически значимыми ($p=0,25$, $p=0,83$, $p=0,85$, соответственно). Следует отметить, что у пациенток с выраженными симптомами гипотиреоза также чаще выявлялось сочетание генотипов *CA* гена *DIO1* и *TT* гена *DIO2*.

Выводы

1. У пациенток репродуктивного возраста с компенсированным гипотиреозом (нормальный ТТГ), развившимся в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита, ряд показателей качества жизни и когнитивных функций хуже, чем у женщин с послеоперационным гипотиреозом. У пациенток с компенсированным послеоперационным гипотиреозом распространенность гиперхолестеринемии выше, чем у женщин с гипотиреозом, развившимся как исход хронического аутоиммунного тиреоидита.
2. У пациенток молодого возраста с компенсированным гипотиреозом, независимо от этиологии заболевания, перевод с монотерапии левотироксином на комбинированную терапию левотироксином и трийодтиронином сопровождается значимым снижением уровней общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. Динамика показателей липидного спектра более выражена у пациенток с послеоперационным гипотиреозом. У пациенток с гипотиреозом вследствие аутоиммунного тиреоидита смена терапии приводит к улучшению психического компонента качества жизни.
3. Перевод пациенток с компенсированным гипотиреозом, независимо от этиологии заболевания, с монотерапии левотироксином на комбинированную терапию левотироксином и трийодтиронином приводит к уменьшению выраженности симптомов гипотиреоза и улучшению когнитивных функций. У пациенток с сохраняющимися выраженными симптомами гипотиреоза (не менее 6 симптомов) перевод с монотерапии на комбинацию левотироксина и трийодтиронина приводит к значимому улучшению самочувствия: купированию большинства симптомов и повышению качества жизни по многим параметрам.

4. Носительство редкого гомозиготного генотипа *AA* ассоциировано с низким соотношением свТ3/свТ4 по сравнению с генотипом *CC* по полиморфизму rs2235544 гена *DIO1*. У пациенток с компенсированным гипотиреозом, независимо от генотипа по полиморфизму rs2235544 гена *DIO1*, перевод на комбинированную терапию левотироксином и трийодтиронином приводит к улучшению липидного спектра – снижению уровней общего холестерина и липопротеидов низкой плотности.

Практические рекомендации

1. У пациенток репродуктивного возраста с сохраняющейся дислипидемией и/или симптомами гипотиреоза, несмотря на адекватную заместительную монотерапию левотироксином (нормальный ТТГ), целесообразно рассмотреть возможность перевода на комбинированную терапию левотироксином и трийодтиронином.
2. Наиболее оправдан перевод на комбинацию левотироксина и трийодтиронина в следующих ситуациях: пациентки молодого возраста с сохраняющимися дислипидемиями независимо от этиологии гипотиреоза и/или при наличии не менее 6 симптомов гипотиреоза.

Список принятых сокращений

<i>DIO1 (D1)</i>	ген дейодиназы 1 типа
<i>DIO2 (D2)</i>	ген дейодиназы 2 типа
H	Критерий Крускала-Уоллиса
HADS	Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale)
L-T4	Левотироксин [в контексте - таблетированный препарат тироксина]
Me	Медиана
MOS SF-36	Общий опросник здоровья (Medical Outcomes Study – Short Form)
NT-proBNP	N-терминальный натрийуретический пептид
P	Критический уровень значимости, соответствующий вероятности нулевой гипотезы
Q	Критерий Данна
T	Критерий Манна-Уитни
W	Критерий Уилкоксона
χ^2	Критерий «хи-квадрат»
АД	Артериальное давление
АИТ	Аутоиммунный тиреоидит
Б	Боль [в контексте -шкала опросника SF-36]
БГ	Болезнь Грейвса
ГСПГ	Глобулин, связывающий половые гормоны
ДИ 95%	95%-ный доверительный интервал
Ж	Жизнеспособность [в контексте -шкала опросника SF-36]
ИМТ	Индекс массы тела
ИФР 1	Инсулиноподобный фактор роста 1
кг	килограмм
ЛПНП (ЛПВП)	Липопротеиды низкой (высокой) плотности
ЛПОНП	Липопротеиды очень низкой плотности
мкг	микрограмм
ОЗ	Общее здоровье [в контексте - шкала опросника SF-36]
ОХС	Общий холестерин
ПЗ	Психологическое здоровье [в контексте - шкала опросника SF-36]
РФФ	Рольное физическое функционирование [в контексте - шкала опросника SF-36]
РЭФ	Рольное эмоциональное функционирование [в контексте - шкала опросника SF-36]
ССЗ	Сердечно-сосудистые заболевания

СФ	Социальное функционирование [в контексте – шкала опросника SF-36]
T3	Трийодтиронин [в контексте – гормон щитовидной железы]
T4	Тироксин [в контексте – гормон щитовидной железы]
ТГ	Триглицериды
ТТГ	Тиреотропный гормон
ФФ	Физическое функционирование [в контексте – шкала опросника SF-36]
ЩЖ	Щитовидная железа

Литература

1. Балаболкин М.И. Состояние и перспективны изучения проблем физиологии и патологии щитовидной железы. // Тер. Архив. – 1997 - №10 – С. 5 – 11.
2. Будневский А.В., Бурлачук В.Т., Грекова Т.И. Гипотиреоз и сердечнососудистая патология. // Клиническая тиреоидология -2004- том 2. №2.
3. Гончаров Н.П. Гормональный анализ в диагностике заболеваний щитовидной железы. // Пробл. Эндокринолог. - 1995 - № 3. - С. 31 - 35.
4. Дедов И.И., Герасимов Г.А., Александрова Г.Ф., Внотченко Л.В. Алгоритмы диагностики, профилактики и лечения заболеваний щитовидной железы. - М., 1994.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Петунина Н.А., Александрова Г.Ф., Трошина Е.А., Кузнецов Н.С, Ванушко В.Э. // Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых. // Клиническая тиреоидология – 2003. – т.1 – N.1.
6. Долгов В.В., Титов В.Н., Творогова М.Г. и др./ Лабораторная диагностика нарушения обмена липидов. - РМАПО, 1999
7. Кандрор В.И. Современные проблемы тиреоидологии. // Пробл. эндокринолог. – 1999 - №1 – С. 3 – 8.
8. Карелин А.А. // Психологические тесты. 2007; том 2. С.-232, 237-238.
9. Моргунова Т.Б., Фадеев В.В.// Заместительная терапия гипотиреоза препаратами тиреоидных гормонов- один гормон или два? Проблемы эндокринологии. 2005 ; Том 51, N1- С. 53-56.
10. Моргунова Т.Б., Мануйлова Ю.А., Мадиярова М.Ш., Лиходей Н.В. , Фадеев В.В. // Качество жизни пациентов с гипотиреозом. Клиническая и экспериментальная тиреоидология, 2010; том 6, N 2, стр. 62 – 67.

11. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в медицине. Учеб. пособие / Под редакцией Шевченко Ю.Л. М.;ГЭОТАР-МЕД 2004.
12. Петунина Н.А., Герасимов Г.А. Аутоиммунный тиреоидит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении. // Пробл. эндокринол. – 1997 - №4 – С. 30 – 35.
13. Подзолков А.В., Фадеев В.В. Высоко- и низконормальный уровень ТТГ: клиническая картина, психо-эмоциональная сфера и качество жизни пациентов с гипотиреозом. // Клин. и экспер. Тиреоидол. 2010; 4:58-68
14. Старкова Н.Т. Структурные изменения щитовидной железы. Причины возникновения, постановка диагноза, методы лечения. // Пробл. эндокринол. – 2002 - № 1 – С. 3 – 6.
15. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз (руководство для врачей). — М., «РКИ Северо пресс», 2002
16. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской тиреоидной ассоциации по использованию комбинированной терапии L-T4+L-T3 в лечении гипотиреоза. Клин. и экспер. тиреоидол. 2012; 2: 14-18.
17. Фадеев В.В. Проблемы заместительной терапии гипотиреоза: современность и перспективы. Клин. и экспер. тиреоидол. 2012; 3: 1-19.
18. Alevizaki M., Mantzou E., Cimponeriu A.T., et al. // Evidence for tissue hypothyroidism in treated hypothyroid patients with “euthyroid” TSH levels. // J. Endocrinol. Invest. 2002; Vol. 25 – Suppl. to no.7 – P.083.
19. Alevizaki M., Mantzou E., Cimponeriu A.T., Alevizaki C.C., Koutras D.A. // TSH TSH may not be a good marker for adequate thyroid hormone replacement therapy. // Wien. Klin. Wochenschr. 2005; 117, 636-640.
20. Alevizaki M., Mantzou E., Cimponeriu A.T., et al. // TSH may not be a good marker for adequate thyroid hormone-controlled homeostasis during thyroxine treatment? Eur. J. Endocrinol. 2013; 168: 271-280

21. Appelhof BC, Fliers E, Wekking EM., et al // Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized controlled clinical trial. // J. Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:2666-2674
22. Appelhof BC, Peeters RP, Wiersinga WM, et al. // Polymorphisms in type 2 deiodinase are not associated with wellbeing, neurocognitive functioning, and preference for combined thyroxine/ 3,5,3_-triiodothyronine therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:6296–6299
23. Asvold B.O., Bjoro T., Platou C., Vatten L.J. // Thyroid function and the risk of coronary heart disease: 12-years follow-up of the HUNT study in Norway. Clin Endocrinol (Oxf).2012 Dec;77(6):911-7
24. Bianchi P., Zaccheroni V., Solaroli E., et al. // Health-related quality of life in patients with thyroid disorders // Quality of life Research. 2004; vol.13, №1. P.45-54.
25. Biondi B., Wartofsky L., 2012, Combination Treatment with T4 & T3: Toward Personalized Replacement Therapy in Hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab, july 2012, 97(7)2256-2271
26. Biondi B, Wartofsky L.// Treatment with thyroid hormone.//Endocr Rev. 2014 Jun;35(3):433-512.
27. Bjelland, I et al. // "The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review". Journal of Psychosomatic Research. 2002; 52 (2): 69–77
28. Boelaert K, Newby P.R., Simmonds M.J. et al. // Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. Am. J. Med. 2010; 123, 183.e1–e9.
29. Bunevičius R., Kažanavičius G., Žalinkevičius R., Prange A.J. // Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with

- hypothyroidism. // The New England Journal of Medicine. – 1999. – Vol. 340, N 6. – P. 424-429.
30. Bunevičius R., Jakubonien N., Cernicat J., Laas L., et al. // Thyroxine vs thyroxine plus triiodothyronine in treatment of hypothyroidism after thyroidectomy for Grave's disease. // Endocrine. 2002; Vol. 18, N 2. – P. 129-134.
 31. Butler P.W., et al. The THR92Ala 5-type 2 deiodinase gene polymorphism is associated with a delayed triiodothyronine secretion in response to the thyrotropin-releasing hormone-stimulation test: a pharmacogenomic study. Thyroid. 2011; 20:1407-1412.
 32. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. // The Colorado disease prevalence study // Arch Intern Med . 2000 ; Vol. 160 – P. 526-534
 33. Cappola AR, Ladenson PW // Hypothyroidism and atherosclerosis. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:2438–2444
 34. Celi F., Zemskova M., Lindermann J.D., et al. // Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Nov; 96(11):3466-74
 35. Chait A, Bierman EL, Albers JJ // Regulatory role of triiodothyronine in the degradation of low density lipoprotein by cultured human skin fibroblasts. // J Clin Endocrinol Metab. 1979; Vol. 48 – P. 887–889
 36. Chakera AJ1, Pearce SH, Vaidya B. Treatment for primary hypothyroidism: current approaches and future possibilities. Drug Des Devel Ther. 2012;6:1-11.
 37. Clyde P.W.; Harari A. E.; Getka E. J.; Shakir K. M. // Combined Levothyroxine Plus Liothyronine Compared With Levothyroxine Alone in Primary Hypothyroidism: a randomized controlled trial. // JAMA . 2003; Vol. 290, N. 22 – P. 2952-2958.

38. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Minerva Endocrinologica*. 2004; 29: 139–150.
39. Dayan C.M., Panicker V. Novel insights into thyroid hormones from the study of common genetic variation. *Nat.Rev.Endocrinol*. 2009; 5: 211-218
40. Diez J.J. // Hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and assessment of the effectiveness of therapy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002 May; 57(5): M315-20
41. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. // *Thyroid* . 2002; Vol. 12. — P. 287-293.
42. Engum A., Bjoro T., Mikletun A., Duhl A.A. Thyroid autoimmunity, depression and anxiety: are there any connections? An epidemiology study of large population // *J. Psychosom. Res.* 59, 263-268 (2005)
43. Escobar-Morreale H.F., Obregon M.J., F. Escobar del Rey, G. Morreale de Escobar // Replacement therapy for hypothyroidism with thyroxine alone does not ensure euthyroidism in all tissues, as studied in thyroidectomized rats. *J Clin invest.* Dec 1995; 96(6):2828-2838
44. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JJ, Gomez-Bueno M., et al. // Thyroid hormone replacement therapy in primary hypothyroidism: a randomized trial comparing L-thyroxine plus liothyronine with L-thyroxine alone. *Ann Intern Med*. 2005; 142:412-424
45. Fadeyev VV, Morgunova TB, Melnichenko GA et al. // TSH and thyroid hormones concentrations in patients with hypothyroidism receiving replacement therapy with L-thyroxine alone or in combination with L-triiodothyronine. *Hormones* 2005; 4:101–107
46. Ferretti E., Persani L., Jaffrain-Rea ML., Giambona S., et al. // Evaluation of the adequacy of levothyroxine replacement therapy in patients with central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Mar; 84(3):924-929

47. Flynn RW, Macdonald TM, Jung RT, Morris AD., et al. //Mortality and vascular outcomes in patients treated for thyroid dysfunction. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:2159-2164
48. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT et al. // Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Jan;95(1):186-93.
49. Franklyn J.A., Daykin J., Betteridge J., et al. // Thyroxine replacement therapy and circulating lipid concentrations. Clin Endocrinol (Oxf). 1993; 38:453-459
50. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al; American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism In Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association// Thyroid. 2012;22:1200–1235.
51. Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(7):2592-2599.
52. Gulseren S., Gulseren L., Hekimsoy Z., et al. Depression, anxiety, health-related quality of life, and disability in patients with overt and subclinical thyroid disfunction // Archiv. Medic. Research. 2006; V. 37. N1. P.133-139.
53. Harrington C.R., Barger G. Chemistry of thyroxine: constitution and synthesis of thyroxine // Biochem.J., 1927; 21:169-183
54. Hennemann G., Docter R., Visser T.J., et al. // Thyroxine plus low-release triiodothyronine replacement in hypothyroidism: proof of principle. Thyroid. 2004 Apr; 14(4):271-275
55. Jonklaas J., Davidson B., Bhagat S., Soldin S.J. // Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy. JAMA 2007; 299(7):769-777

56. Joseph G. Hollowell, Norman W. Staehling, W. Dana Flanders, W. Harry Hannon et al. // Serum TSH, T₄, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism – 2002 - Vol. 87 - No. 2 – P.489-499
57. Kirim S, Keskek SO, Koksali F, Haydardedeoglu FE, Bozkirli E, Toledano Y: Depression in patients with euthyroid chronic autoimmune thyroiditis. Endocr J 2012; 59: 705–708.
58. Ladenson P. “Psychological wellbeing in patients”//Clinical endocrinology. – 2002. –vol.57-p.575-576.
59. Leese G.P.,Jung R.T., Scott A. et al. Long-term follow-up of treated hyperthyroid and hypothyroid patients // Health bull (Edinburg). 1993. V. 51(3). P.177-183
60. Levitt A., Silverberg J. // T4 plus T3 treatment for hypothyroidism: a double-blind comparison with usual T4.// 74th Annual Meeting of the American Thyroid Association. Los Angeles, California, October 10-13, 2002.
61. Liewendahl K.,Helenius T., Lamberg B.A., et al. Free thyroxine, free triiodothyronine, and thyrotropin concentrations in hypothyroid and thyroid carcinoma patients receiving thyroxine therapy// Acta Endocrinol. 1987; V.116(3). 418-424
62. Ma C., et al. Thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine replacement therapy for hypothyroidism. // Nucl. Med. Commun. 30, 2009; 586-593.
63. Maia A.L., Kim B.W., Huang S.A., et al. // Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. Journal of Clinical Investigation. 2005; 115: 2524-2533
64. Marloes-Lowerens, Saltiki K.,Retziou G. et al.// Fatigue and fatigue-related symptoms in patients treated for different causes of hypothyroidism. European Journal of Endocrinology 2012; V. 167. N.6

65. Marilyn D. Ritchie, Alison A. Met Singer Multifactor dimensionality reduction for detecting gene-gene and gene-environment in pharmacogenomics studies. Review. Pharmacogenomics. 2002; 6(8). 823-834
66. Meier C., Trittibach P., Guglielmetti M., et al. // Serum thyroid stimulating hormone is assesement of severity of tissue hypothyroidism in patients with overt primary thyroid failure: cross sectional survey. // BMJ. 2003 Feb8; 326 (7384): 311-2.
67. Murray I.P. // Detecting hypothyroidism // Lancet. – 1969. – vol.1, №7594. – p.577
68. Nygaard B, Jensen EW, Kvetny J, Jarlov A, Faber J // Effect of combination therapy with thyroxine (T4) and 3,5,3_-triiodothyronine versus T4 monotherapy in patients with hypothyroidism, a double-blind, randomised cross-over study. Eur J Endocrinol . 2009; 161:895–902
69. Nygaard B., Steffensen R., Faber J. et al. // Changes in T3 therapy related QOL in hypothyroid patients is no significantly associated to polymorphism in DIO2, DIO1, MCT10, PDE8B OR SLC 16A10 GENES. Eur. Thyroid J. 2013; 2 (suppl.1): 75-194
70. Oppenheimer J.H., Braverman L.E., Toft A. et al. // A therapeutic controversy. Thyroid hormone treatment: when and what? // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995; Vol. 80, N 10. – P. 2873-2876.
71. Oppenheimer J.H., Schwartz H.L. // Molecular basis of thyroid hormone-dependet brain development. Endocr Rev 1997; 18:462-475
72. Panicker V., Christie Cluett, Beverley Shields et al. A Common Variation in Deiodinase 1 Gene DIO1 is Associated with the Relative levels of Free Thyroxine and Triiodthyronine. J. Clin Endocrinol Metab. 2008, 93(8): 3075-3081
73. Panicker V., Saravanan P., Vaidya B., et al. Common variation in the DIO 2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine

- plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 1623-1629.
74. Panicker V. , Evans J., Bjoro T., et al. // A paradoxical difference in relationship between anxiety, depression and thyroid function in subjects on and thyroid function in subjects on and not on T4: findings from the HUNT study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2009 Oct; 71(4): 574-580
 75. Parle JV; Franklyn JA; Cross KW; Jones SC et al. // Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom.// *Clinical Endocrinology* . 1991; Vol. 34 – N.1 – P. 77-83
 76. Peeters R.P., van den Beld AW, Attalki H, et al. // A new polymorphism in the type II deiodinase gene is associated with circulating thyroid hormone parameters. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005; 289: E75–E81
 77. Pop VJ, Maartens LH, Leusink G, van Son MJ, Knottnerus AA, Ward AM, Metcalfe R, Weetman AP: Are autoimmune thyroid dysfunction and depression related? *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3194–3197
 78. Razvi S, Ingoe LE, McMillan CV, Weaver JU. Health status in patients with sub-clinical hypothyroidism.//*Eur J Endocrinol.* 2005 May;152(5):713-7.
 79. Razvi S., MC Millant C., Weaver J. Instruments used in measuring symptoms, health status and quality of life in hypothyroidism: a systematic qualitative review // *Clin.Endocrinol.*2005. V. 63. P.617-624
 80. Regalbuto C, Maiorana R, Alagona C, et al. // Effects of either LT4 monotherapy or LT4/LT3 combined therapy in patients totally thyroidectomized for thyroid cancer. *Thyroid.* 2007; 17:323–331
 81. Rodriguez T, Lavis VR, Meininger JC., et al.// Substitution of liothyronine at a 1:5 ratio for a portion of levothyroxine: effect on fatigue, symptoms of depression, and working memory versus treatment with levothyroxine alone. *Endocr Pract.* 2005; 11:223–233

82. Ross D.S. // Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2001; Vol. 30, N 2. – P. 245-264.
83. Salmon D., Rendell M., Williams J. et al. // Chemical hyperthyroidism: serum triiodothyronine levels in clinically euthyroid individuals treated with levothyroxine. // Archives of internal medicine. 1982; Vol. 142, N 3. – P. 571-573.
84. Samuels MH, Schuff KG, Carlson NE, Carello P, et al // Health status, psychological symptoms, mood, and cognition in L-thyroxine-treated hypothyroid subjects. Thyroid . 2007; 17:249-258
85. Santini F., Pincher A., Marsili A., et al. // Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Jan; 90(1):124-127.
86. Saravanan P, Chau WF, Roberts N, Vedhara K, et al. //Psychological well-being in patients on ‘adequate’ doses of L-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. Clin Endocrinol (Oxf). 2002; 57:577–585
87. Saravanan P, Simmons DJ, Greenwood R, et al. // Partial substitution of thyroxine (T₄) with tri-iodothyronine in patients on T₄ replacement therapy: results of a large community- based randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab . 2005; 90: 805–812
88. Sawka A. M., Gerstein H. C., Marriott M. J., et al // Does a Combination Regimen of Thyroxine (T₄) and 3,5,3'-Triiodothyronine Improve Depressive Symptoms Better Than T₄ Alone in Patients with Hypothyroidism? Results of a Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. // J. Clin. Endocrinol. And Metab. 2003;Vol. 88 – N. 10 – P. 4551-4555.
89. Seshadri M., Samuel B., Kanagasabapathy A., Cherian A. Clinical scoring system for hypothyroidism : is it useful? // J. Gen.Intern.Med.1989. V.4(6). P.490-492

90. Schmidt U., Nygaard B., Jensen E.W., et al. // Peripheral markers of thyroid function: the effect of T4 monotherapy in hypothyroid subjects in a randomized crossover study. *Endocr Connect.* 2013 Feb 8; 2(1):55-60
91. Siegmund W, Spieker K, Weike AI, et al. // Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14:1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 60:750–757
92. Smith R.N., Taylor S.A., Massey J.C. // Controlled clinical trial of combined triiodothyronine and thyroxine in the treatment of hypothyroidism. // *British Medical Journal.* 1970; Vol. 4. - P. 145-148.
93. Somers E.C., Thomas S.L., Hall A.J. Are individuals with an autoimmune disease at higher risk of a second autoimmune disorder? // *Am. J. Epidemiol.* 169, 2009; 749-755
94. Toft A.D. // Thyroid hormone replacement--one hormone or two? // *N. Engl. J. Med.* - 1999. – Vol. 340. – P. 469-470.
95. Toft A.D., Beckett G.J. // Thyroid function tests and hypothyroidism. Measurement of serum TSH alone may not always reflect thyroid status. *BMJ* 2003. 326: 295-296
96. Torlontano M., Durante C., Torrente I et al. Type 2 deiodinase polymorphism (threonine 92 alanine) predicts L-thyroxine dose to achieve target thyrotropin levels in thyroidectomized patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 910-913.
97. van der Deure W.M., Peeters R.P., Visser T.J. // Genetic variation in thyroid hormone transporters. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21:339–350
98. van der Deure W.M., Appelhof B.C., Peeters R.P., et al. // Polymorphisms in the brain-specific thyroid hormone transporter OATP1C1 are associated with fatigue and depression in hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69(5):804-811

99. Watt T., et al. Is thyroid autoimmunity per se a determinant of quality of life in patients with autoimmune hypothyroidism? // *Eur. Thyroid J.* 1, 2012; 188-192
100. Walsh JP, Shiels L, Lim EM, et al. // Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: a randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 4543–4550.
101. Walsh J.P., Ward L.C., Burke V., Bhagat C.I., et al. Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being or quality of life: results of a double blind, randomized clinical trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. V. 91. P.2624-2630
102. Ware J.E., Jr. Kosinski, M. Gandek, B. SF-36® Health Survey: Manual & Interpretation Guide. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated, 1993, 2000.
103. Wartofsky L. // Levothyroxine therapy for hypothyroidism: should we abandon conservative dosage titration? *Arch Intern Med* 2005; 165:1683–1684
104. Watt T. Et al. Is thyroid autoimmunity per se a determinant of quality of life in patients with autoimmune hypothyroidism? // *Eur. Thyroid J.* 1, 186-192 (2012)
105. Wekking E.M., Appelholf B.C., E. Fliers, et al. //Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *European Journal of Endocrinology.* 2005; P. 153 747-753.
106. Weetman A. P. Disease associated with thyroid autoimmunity: explanations for the expanding spectrum // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 74, 2011; 411-418
107. Wiersinga W.M. // Thyroid hormone replacement therapy. *Horm Res* 2001; 56 (Suppl.1): 74-81.
108. Wiersinga W.M. // Adult Hypothyroidism (in *The Thyroid and its Diseases*) 2002; Ch.9.
109. Wiersinga W.M. // Do we need still more trials on T4 and T3 combination therapy in hypothyroidism? *Eur J Endocrinol* 2009 ;161:955–959

110. Wiersinga W., Duntas L., Fadeyev V., et al. The Use of L-T4+L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur.Thyroid. J.* 2012; 55-71
111. Woeber K. A. // The Year in Review: The Thyroid // *Ann Intern Med* – 1999 – Vol. 131 – P. 959-962
112. Woeber K.A.// Levothyroxine therapy and serum free thyroxine and free triiodothyronine concentrations. *J Endocrinol Invest.* 2002; Vol 25: 106–110
113. Zigmond, AS; Snaith, RP. // "The hospital anxiety and depression scale". *Acta Psychiatrica Scandinavica/* - 1983; 67 (6): 361–370
114. Zulewski H, Muller B, Exer P, et al. // Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1997 – Vol. 82: 771-776.