

*На правах рукописи*

**МАДИЯРОВА МЕРУЕРТ ШАЙЗИНДИНОВНА**

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ  
ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ РАЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

14.01.02 – Эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

Москва - 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель: Фадеев Валентин Викторович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Бирюкова Елена Валерьевна**  
доктор медицинских наук, профессор кафедры  
эндокринологии и диабетологии Московского  
государственного медико-стоматологического  
университета им. А.И. Евдокимова

**Свириденко Наталья Юрьевна**  
доктор медицинских наук, профессор, заместитель  
директора по лечебной работе Института  
клинической эндокринологии Федерального  
государственного бюджетного учреждения  
Эндокринологический научный центр  
Министерства здравоохранения Российской  
Федерации

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное  
учреждение дополнительного профессионального  
образования «Российская медицинская академия  
последипломного образования» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « » октября 2015 года в 14 часов на заседании  
Диссертационного совета Д 208.126.01 при ФГБУ «Эндокринологический  
Научный Центр» Минздрава России по адресу: 117036, Москва, ул. Дмитрия  
Ульянова, д.11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ  
«Эндокринологический Научный Центр» Минздрава России

Автореферат разослан « » 2015 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Суркова Елена Викторовна

## **Общая характеристика работы**

### **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. 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.

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 трийодтиронин (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 [Panicker V, 2008]. 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 [Panicker V., et al., 2009].

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.

### **Цель и задачи**

Целью работы является оценка целесообразности и эффективности 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. Для реализации указанной цели были поставлены следующие **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-тироксина 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.

### **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-тироксином 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.

### **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 L-T4 на комбинированную терапию L-T4+T3.

### **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.

### **Апробация работы и публикации**

Апробация работы состоялась на научно-практической конференции кафедры и клиники эндокринологии ПМГМУ имени И.М. Сеченова 17 ноября 2014 г. Материалы диссертации были представлены на II Всероссийском конгрессе с участием стран СНГ "Инновационные технологии в эндокринологии", 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).

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 2 в научных журналах и изданиях, рецензируемых ВАК.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 131 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав (обзор литературы, описание материала и методов исследования, собственные результаты и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 114 источников. Работа иллюстрирована 41 таблицей и 17 рисунками.

### **Материалы и методы**

В структуре исследования можно выделить 3 основные части, согласно которым в него были включены следующие группы пациенток (*таблица 1*).

Таблица 1. Общий объем и структура проведенных исследований

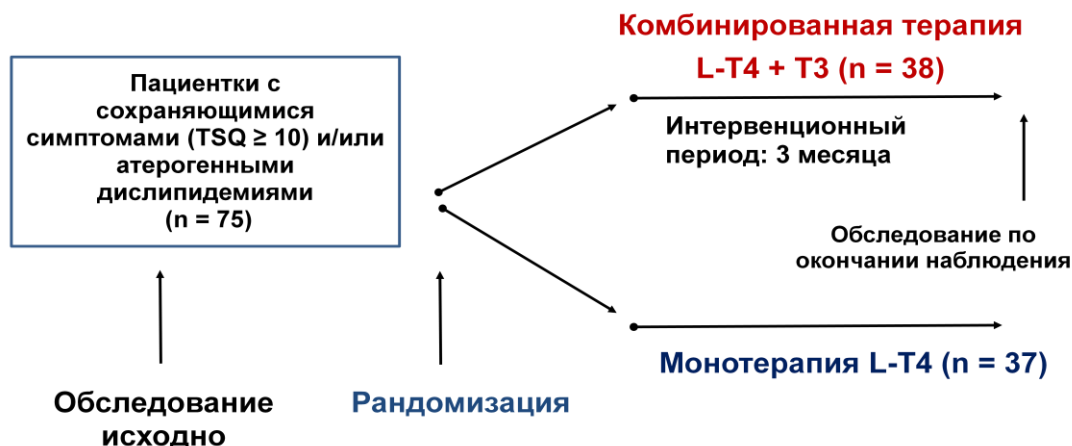
Исследование	Группы пациентов
Сравнительная оценка показателей липидного спектра, качества жизни, выраженности симптомов гипотиреоза, психоэмоционального статуса и когнитивных функций у пациенток с гипотиреозом разной этиологии	121 пациентка с первичным гипотиреозом, получающая заместительную терапию 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 гипотиреозом	115 пациенток с первичным гипотиреозом, получающие заместительную терапию L-T4: 64 – с гипотиреозом вследствие АИТ; 51 – с послеоперационным гипотиреозом.

В исследование была включена 121 пациентка с компенсированным 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 проводилось обследование: осмотр с измерением роста, веса, уровня АД, определение уровней ТТГ, свободного тироксина (свТ4), свободного трийодтиронина (свТ3), показателей

липидного спектра (общий холестерин (ОХС) и ЛНП-холестерин), 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 From Health Survey – 36, MOS SF-36) и когнитивных функций (оценивалась память на образы и числа, концентрация внимания при помощи теста Мюнстерберга).

Во второй части работы из 121 женщины была выделена группа 75 пациенток с сохраняющимися симптомами гипотиреоза (в сумме  $\geq 10$  баллов, TSQ) и/или атерогенными дислипидемиями (ОХС 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 1*). Перевод на комбинированную терапию подразумевал уменьшение дозы L-T4 на 25 мкг от исходной и назначение 12,5 мкг T3 («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 1.** Схема открытого рандомизированного исследования



В третьей части работы проводилась оценка уровней тиреоидных гормонов, психоэмоционального статуса, когнитивных функций, качества жизни и липидного спектра у пациенток-носителей разных генотипов по полиморфизму rs2235544 гена *DIO1* и по полиморфизму rs225014 гена *DIO2*. В исследование были включены 115 пациенток (64 – с гипотиреозом, развившимся как исход АИТ, 51 – с послеоперационным гипотиреозом).

### Лабораторные методы

ТТГ – иммунохемилюминесцентный метод, наборы «Immulite» («Diagnostic Products Corporation», Лос-Анджелес, США); норма: 0,4 – 4 мЕд/л; свТ4 – твердофазный иммунохемилюминесцентный метод наборы «Immulite» («Diagnostic Products Corporation», Лос-Анджелес, США); норма: 11,5 – 23,2 пмоль/л; 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.

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.

### **Медико-психологические методы**

В проведенном исследовании использовались госпитальная шкала тревоги и депрессии, HADS для оценки уровней тревожности и депрессии, модифицированная версия опросника Thyroid Symptom Questionnaire, TSQ для оценки выраженности основных симптомов гипотиреоза, которые оценивались пациентами по 4-х бальной шкале от 0 до 3 (0 - отсутствие признака; 1 – слабо выражен; 2 – умеренно выражен; 3 - сильно). Качество жизни оценивалось при помощи русской версии опросника Medical Outcomes Study Short Form Health Survey – 36, MOS SF-36). Оценка когнитивных функций проводилась с использованием психологических тестов по методике Мюнстерберга, которая направлена на определение избирательности и концентрации внимания. С целью оценки кратковременной зрительной памяти, ее объема и точности использовалась методика «память на числа». Для изучения образной памяти использовалась методика «память на образы»

### **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  $\chi^2$*  (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. Данные в тексте и в таблицах представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

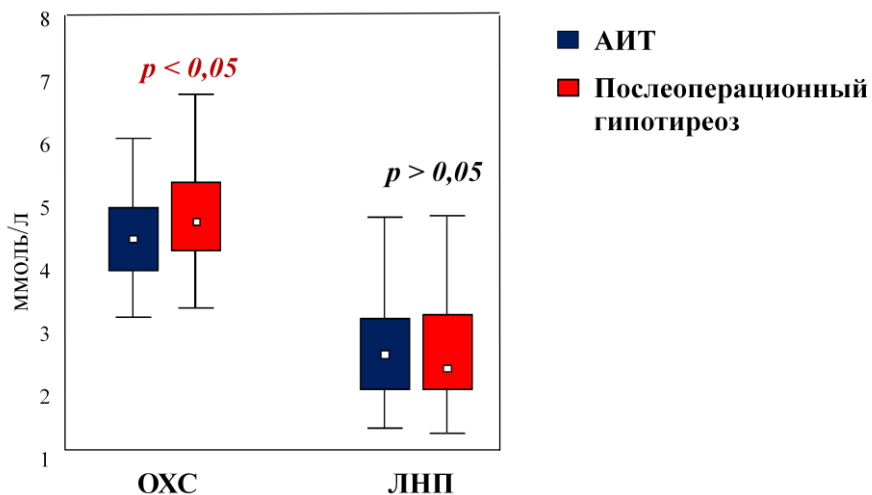
## **Результаты исследования**

### **I. Сравнительная оценка показателей липидного спектра, качества жизни, выраженности симптомов гипотиреоза, психоэмоционального статуса у пациенток с гипотиреозом разной этиологии**

Исходно группы не отличались по возрасту, ИМТ, уровням ТТГ, свТ4, свТ3. При оценке показателей липидного спектра было показано, что в группе с послеоперационным гипотиреозом уровень ОХС был значимо выше, чем у пациенток с гипотиреозом, развившимся как исход АИТ (рисунк 2). 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

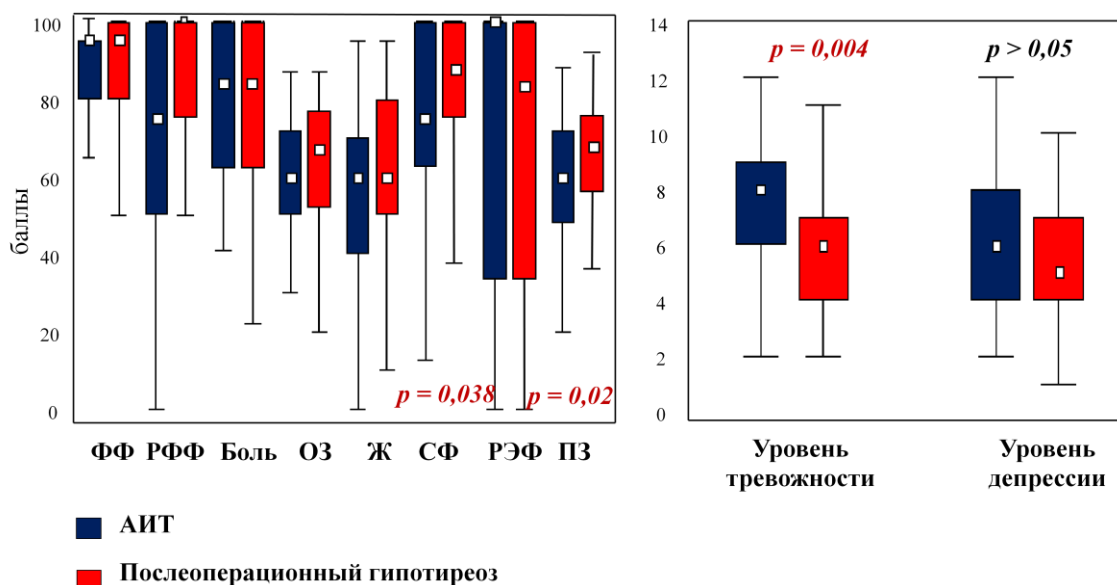
женщинами с АИТ, однако отличия не были значимыми (ОХС:  $p = 0,04$ ; ЛНП:  $p = 0,96$ ).

**Рисунок 2.** Показатели липидного спектра у пациенток с гипотиреозом разной этиологии, ммоль/л (медиана и интерквартильный размах)



По результатам оценки КЖ 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). Кроме того, 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 ( $p=0,069$ ) (рисунок 3).

**Рисунок 3.** Показатели качества жизни, уровней тревожности и депрессии у пациенток с гипотиреозом разной этиологии, баллы (медиана и интерквартильный размах)

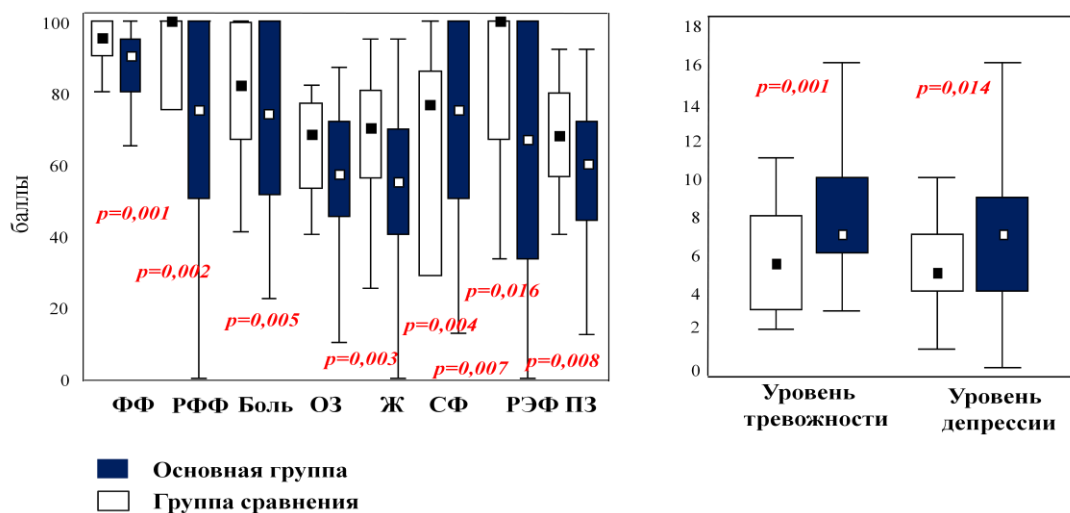


### Сравнительная оценка изучаемых параметров у пациенток с сохраняющимися симптомами гипотиреоза и без них.

В данной части работы, была выделена основная группа – пациентки с сохраняющимися симптомами (сумма баллов  $\geq 10$ ,  $n = 68$ ) на адекватной заместительной терапии L-T4, а также 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 исследования у пациенток с сохраняющимися симптомами по всем параметрам качество жизни ниже, а уровни тревожности и депрессии выше по сравнению с пациентками активно не предъявляющими жалоб на монотерапии L-T4 ( $p < 0,05$ ) (рисунок 4).

**Рисунок 4.** Показатели качества жизни, уровней тревожности и депрессии у пациенток с сохраняющимися симптомами и в группе сравнения, баллы (медиана и интерквартильный размах)



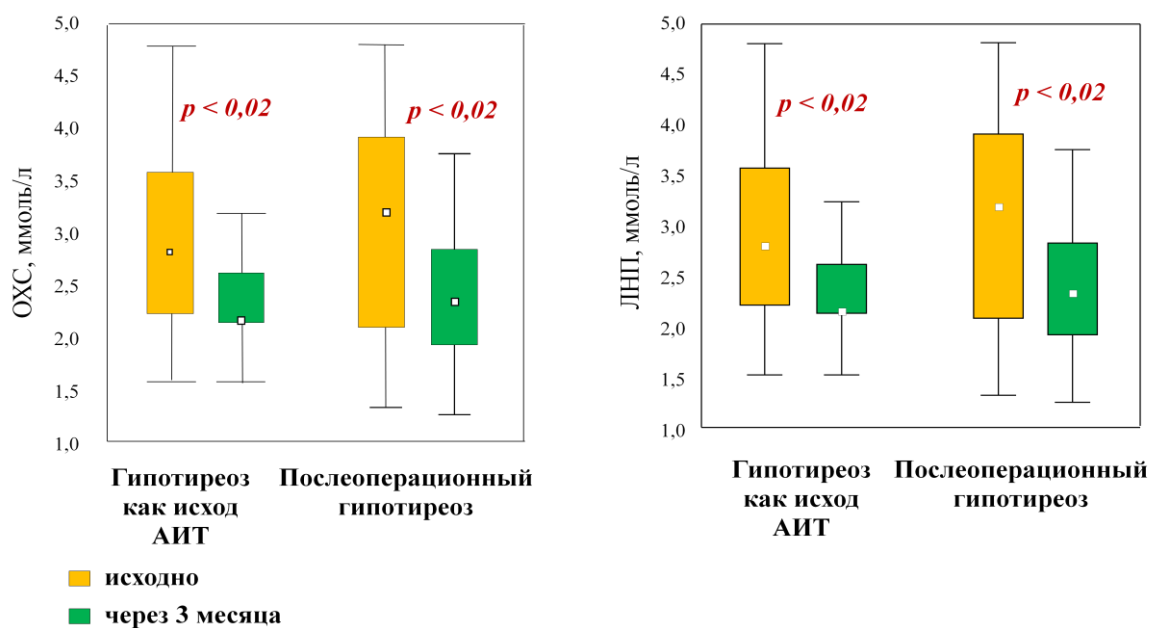
## II. Сравнительная оценка изучаемых показателей у пациенток с гипотиреозом разной этиологии на монотерапии L-T4 и при переводе на комбинированную терапию L-T4+T3

### Липидный спектр

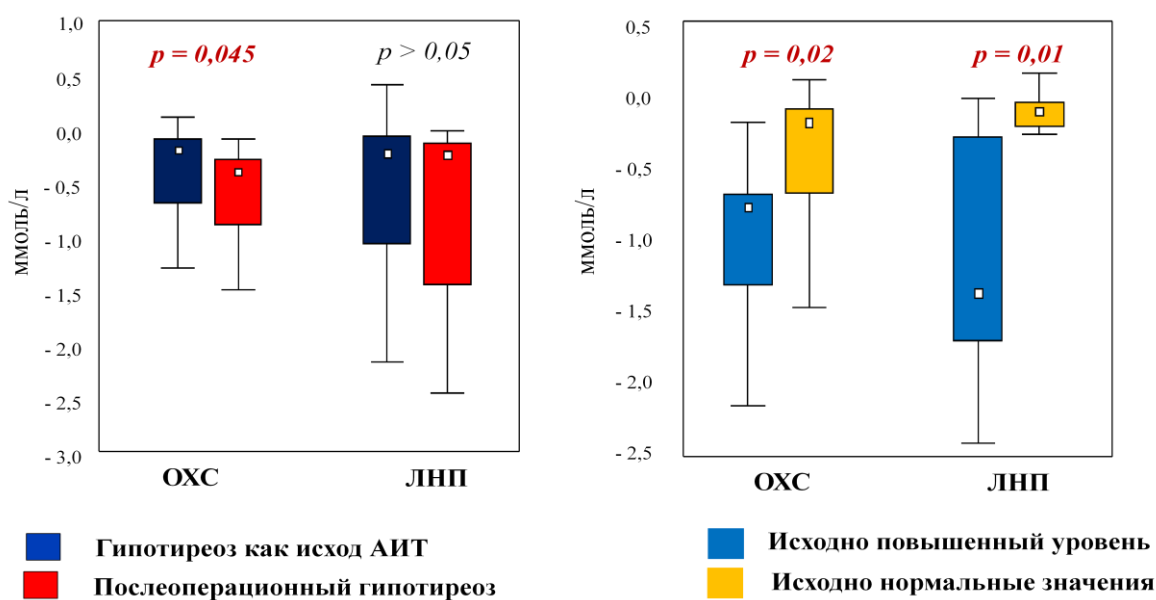
Исходно все пациентки получали адекватную заместительную терапию препаратами L-T4. В дальнейшем они были рандомизированы на 2 группы: одна группа продолжила прием L-T4 ( $n = 37$ ), другая группа была переведена на комбинацию L-T4+T3 ( $n = 38$ ). Всем пациенткам оценивали уровень ТТГ: значимой динамики ни в одной из групп не было.

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  $p < 0,02$ ) (**рисунок 5**). Динамика показателей липидного спектра была более выраженной у пациенток с послеоперационным гипотиреозом (ОХС  $p = 0,045$ ) и при исходно высоких значениях ОХС и ЛНП ( $p = 0,02$ ,  $p = 0,01$ , соответственно) (**рисунок 6**).

**Рисунок 5.** Уровень ОХС при переводе на комбинированную терапию L-T4+T3 у пациенток с гипотиреозом разной этиологии, ммоль/л (медиана и интерквартильный размах)



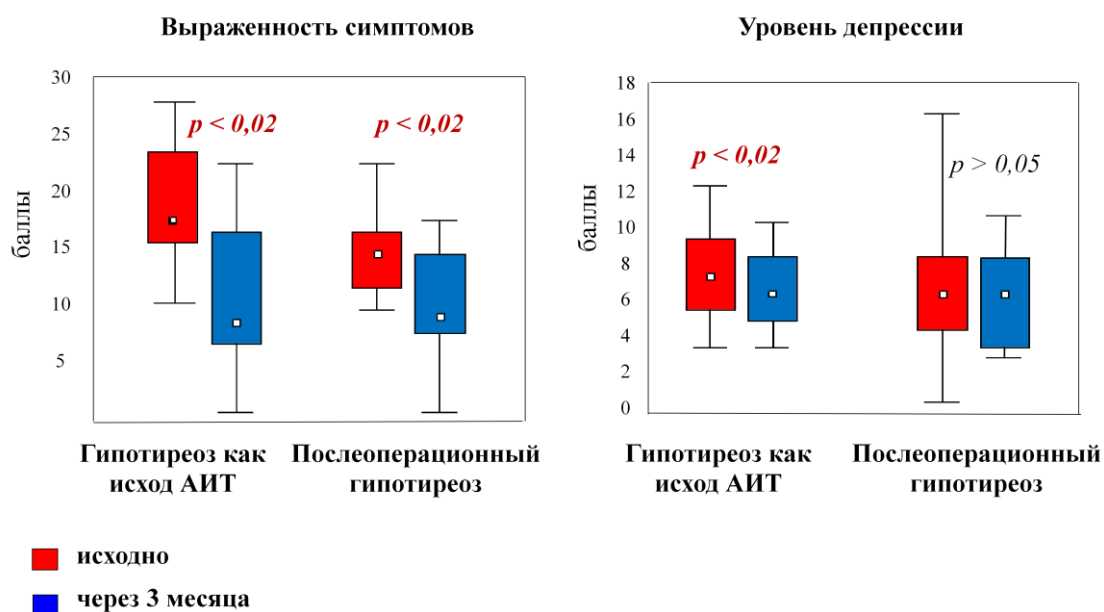
**Рисунок 6.** Динамика уровней ОХС и ЛНП при переводе на комбинированную терапию L-T4+T3



## Психоэмоциональный статус, когнитивные функции и качество жизни

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. В обеих группах отмечено снижение выраженности симптомов гипотиреоза, а также улучшение когнитивных функций. У пациенток с гипотиреозом на фоне АИТ это сопровождалось некоторым уменьшением тревожности и статистически значимым снижением уровня депрессии (рисунок 7). В группах пациенток, продолживших прием монотерапии, динамики симптомов и показателей психоэмоционального статуса не было.

**Рисунок 7.** Показатели выраженности симптомов гипотиреоза и уровня депрессии при переводе на комбинированную терапию L-T4+T3 (медиана и интерквартильный размах)



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

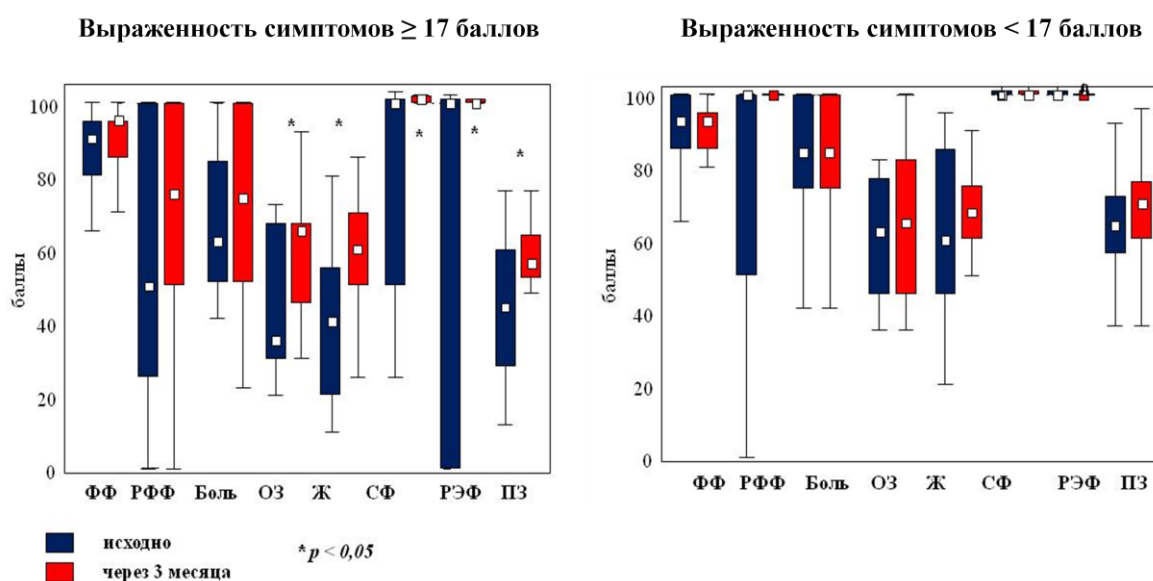
По окончании исследования из 36 женщин, закончивших наблюдение, 14 отдали предпочтение комбинированной терапии L-T4+T3. У этих пациенток сумма по симптомам гипотиреоза исходно составила 17 баллов и выше. Исходя из этого, мы разделили пациенток на две группы по выраженности симптомов на монотерапии L-T4: менее 17 баллов (**группа 1**) и  $\geq 17$  баллов (**группа 2**). Исходно уровни ТТГ не отличались между группами. В дальнейшем, после перевода на комбинированную терапию, значимой динамики ТТГ ни в одной из групп не отмечено.

В обеих группах смена терапии сопровождалась значимым уменьшением выраженности симптомов гипотиреоза. Однако, в группе 2 динамика была более выраженной по сравнению с группой 1 ( $p=0,04$ ). Показатели качества жизни при переводе на комбинированную терапию представлены на **рисунке 8**. В группе пациенток с исходно более выраженными симптомами гипотиреоза при смене терапии отмечено статистически значимое улучшение показателей качества жизни по многим шкалам. 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.

Значимой динамики уровней тревожности и депрессии ни в одной из групп отмечено не было.

**Рисунок 8.** Показатели качества жизни при переводе на комбинированную терапию L-T4+T3 в группах 1 (менее 17 баллов) и 2 ( $\geq 17$  баллов) (медиана и интерквартильный размах)



### III. 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 *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 ( $p=0,392$ ). 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 в группе послеоперационного гипотиреоза у пациенток - носителей гомозиготного генотипа *AA* по сравнению с генотипом *CC* (таблица 2). Между остальными группами отличий не было.

**Таблица 2.** Соотношение уровней свТ3/свТ4 у пациенток с разными генотипами по полиморфизму rs2235544 гена *DIO1* исходно (медиана и интерквартильный размах)

Показатель	<i>AA</i>	<i>CA</i>	<i>CC</i>	Отличия ( <i>H</i> ; <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; <b>0,04*</b>

### **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*. 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 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

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. Уровни ОХС и ЛНП на монотерапии L-T4 не изменились.

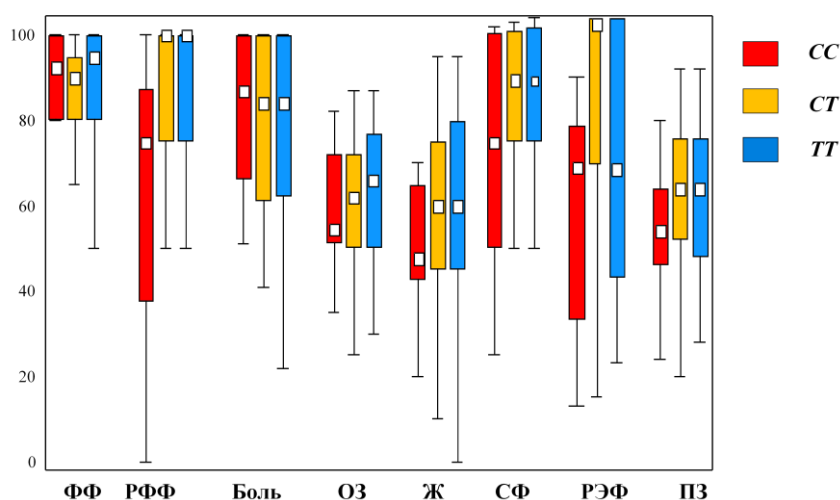
**Сравнительная оценка показателей качества жизни, психоэмоционального статуса, когнитивных функций и выраженности симптомов гипотиреоза у пациенток с разными генотипами по полиморфизму rs225014 гена дейодиназы 2 типа**

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 *DIO2*. Исходно группы пациенток с разными генотипами *CC*, *CT*, *TT* не отличались по уровню ТТГ.

При сравнении качества жизни ни по одной из шкал опросника значимых отличий выявлено не было. 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 9).

При сравнении уровней тревожности, депрессии, когнитивных функций и выраженности симптомов гипотиреоза также не было выявлено статистически значимых отличий между группами пациенток.

**Рисунок 9.** Показатели качества жизни по опроснику SF-36 у пациенток с разными генотипами по полиморфизму rs225014 гена *DIO2* (медиана и интерквартильный размах)



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 ( $p > 0,05$ ).

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

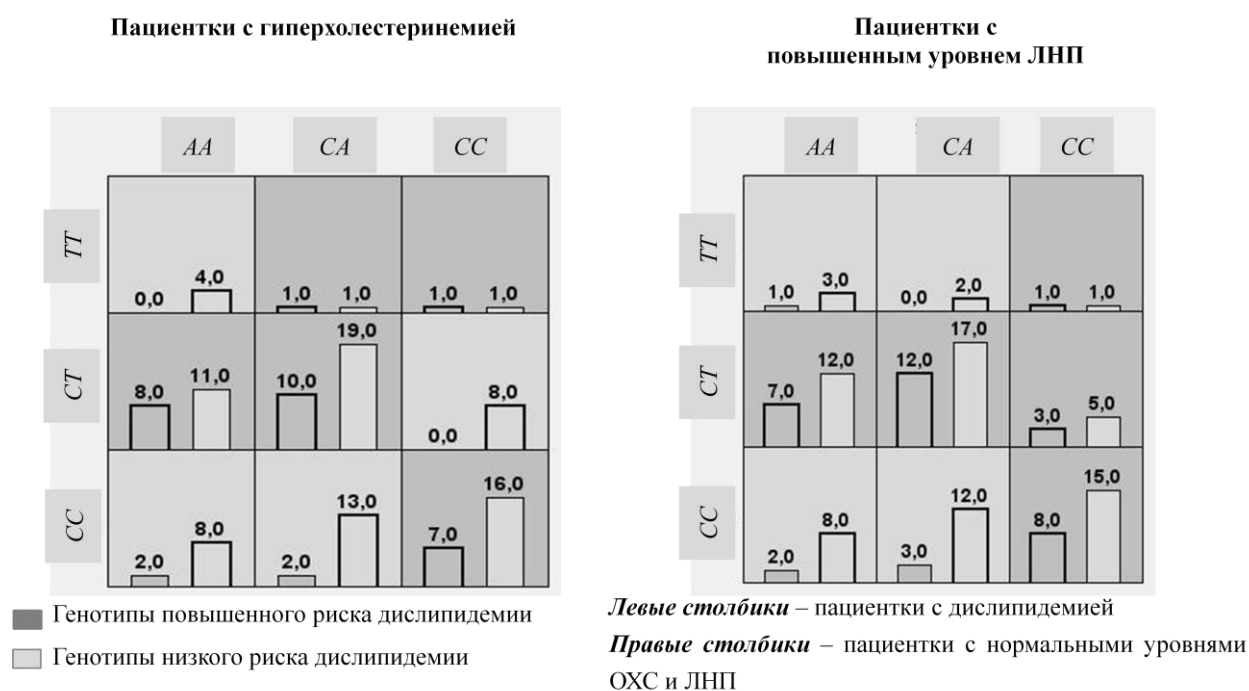
Учитывая, что фенотип заболевания, в частности выраженность клинических проявлений и реакция на проводимую терапию могут определяться совокупностью генов, был проведен анализ межгенных взаимодействий изучаемых полиморфизмов. Для изучения межгенных взаимодействий использовались стандартные непараметрические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

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 этом уровень общего холестерина  $> 5,2$  ммоль/л, уровень ЛНП  $> 3,5$  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 10).

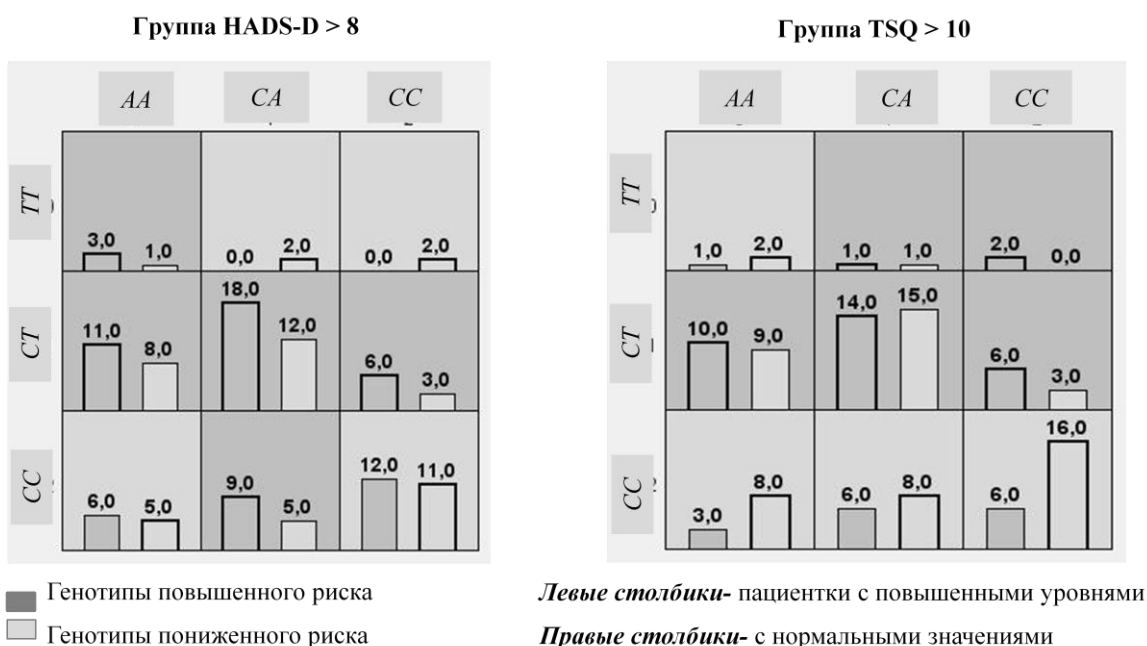
**Рисунок 10.** Сочетания генотипов по полиморфизмам генов *DIO1* (rs2235544) и *DIO2* (rs225014) у пациенток с дислипидемиями



## 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 (рисунок 11).

**Рисунок 11.** Сочетания генотипов по полиморфизмам генов *DIO1* (rs2235544) и *DIO2* (rs225014) у пациенток с сохраняющимися симптомами (TSQ  $> 10$ ) и повышенным уровнем депрессии (группа HADS-D  $> 8$ )



## 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 научных работ, опубликованных по теме диссертации**

1. 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. - №2 том 6. – С. 62-67.

2. Мадиярова М.Ш., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В., Насимов Б.Т., Ипполитов Л.И. Особенности клинической картины, показателей качества жизни и когнитивных функций у пациенток с гипотиреозом разной этиологии // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2014. - №1 том 10. – С. 44-54.

3. Мадиярова М.Ш., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Сравнительная оценка показателей качества жизни, когнитивных функций и психоэмоционального статуса у пациенток с сохраняющимися симптомами гипотиреоза на фоне монотерапии левотироксином и при переводе на комбинированную терапию левотироксином и трийодтиронином. Сборник тезисов II Всероссийского конгресса Инновационные технологии в эндокринологии с участием стран СНГ. – 2014. – с. 308.

4. Fadeyev V., Madiyarova M., Morgunova T. Comparative effectiveness of replacement therapy with L-thyroxine in women with postoperative and

autoimmune hypothyroidism. European Thyroid Association 37<sup>th</sup> Annual Meeting. - 2013. – p.180.

5. Fadeyev V., Madiyarova M., Morgunova T. Comparative effectiveness of replacement monotherapy with L-thyroxine and combination with L-thyroxine and triiodothyronine in women with postoperative and autoimmune hypothyroidism. European Thyroid Association 38<sup>th</sup> Annual Meeting. – 2014. – p.142.

6. Fadeyev V., Madiyarova M., Morgunova T. Evaluation the association of polymorphisms in DIO1 and DIO2 genes with mental, biochemical parameters and quality of life in women with primary hypothyroidism. Eur Thyroid J Vol. 3, Suppl. 1, 2014. - p. 28. European Thyroid Association 38<sup>th</sup> Annual Meeting.

### Список принятых сокращений

DIO 1 (D1)	Ген дейодиназы 1 типа
DIO 2 (D2)	Ген дейодиназы 2 типа
HADS	Госпитальная шкала тревоги и депрессии
L-T4	Левотироксин [в контексте - таблетированный препарат тироксина]
MOS SF-36	Общий опросник здоровья (Medical Outcomes Study – Short Form)
АД	Артериальное давление
АИТ	Аутоиммунный тиреоидит
Б	Боль [в контексте -шкала опросника SF-36]
БГ	Болезнь Грейвса
Ж	Жизнеспособность [в контексте -шкала опросника SF-36]
ИМТ	Индекс массы тела
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	Роль физическое функционирование [в контексте - шкала опросника SF-36]
РЭФ	Роль эмоциональное функционирование [в контексте - шкала опросника SF-36]
СФ	Социальное функционирование [в контексте – шкала опросника SF-36]

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