

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

СОКОЛОВА АНАСТАСИЯ ЮРЬЕВНА

КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕКАРДИАЛЬНОЙ
СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ЖЕНЩИН НА
ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГИПОТИРЕОЗА

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Киселева Татьяна Петровна

Екатеринбург - 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ЖЕНЩИН НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГИПОТИРЕОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1. Спорные вопросы проведения терапии левотироксином.....	14
1.2. Клинико-метаболические показатели при лечении гипотиреоза.....	23
1.2.1. Антропометрические характеристики	23
1.2.2. Сердечно-сосудистые осложнения.....	24
1.2.3. Основные лабораторные показатели	32
1.2.3.1. Липидный обмен при лечении гипотиреоза	32
1.2.3.2. Углеводный обмен.....	36
1.2.3.3. Биохимические параметры крови на фоне лечения гипотиреоза	50
1.2.3.4. Показатели периферической крови.....	53
1.3. Качество жизни на заместительной терапии гипотиреоза...	54
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	61
2.1. Общие сведения о больных.....	61
2.2. Методы исследования.....	68
2.3. Методика лечения и тактика наблюдения пациентов.....	73
2.4. Статистическая обработка данных.....	74

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ НЕКАРДИАЛЬНОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГИПОТИРЕОЗА.....	76
3.1. Клинико-антропометрические параметры при проведении терапии гипотиреоза	76
3.2. Сравнительная характеристика основных лабораторно-метаболических показателей при проведении различных режимов терапии левотироксином.....	82
3.2.1. Динамика показателей липидного обмена	82
3.2.2. Оценка углеводного обмена	92
3.2.3. Динамика гематологических параметров периферической крови.....	97
3.2.4. Биохимические показатели функции печени и почек	106
ГЛАВА 4. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЖЕНЩИН НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГИПОТИРЕОЗА.....	112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	128
ВЫВОДЫ.....	141
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	143
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	144
ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....	174
ПРИЛОЖЕНИЕ 2 (АКТЫ ВНЕДРЕНИЯ).....	177

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АТА – Американская тиреоидологическая ассоциация

АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГМГ-КоА редуктаза – 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза

ГПН – глюкоза плазмы натощак

ДИ – доверительный интервал

ДРЩЖ – дифференцированный рак щитовидной железы

ЕКО – Европейское кардиологическое общество

ЕОА – Европейское общество атеросклероза

ЕТА – Европейская тиреоидологическая ассоциация

ЖДА – железодефицитная анемия

ЖДС – железодефицитные состояния

ИВО – индекс висцерального ожирения

ИМТ – индекс массы тела

ИРИ – иммунореактивный инсулин

ЗТЛ – заместительная терапия левотироксином

КА – коэффициент атерогенности

КВ – коэффициент вариации

КФК - креатинфосфокиназа

ЛДЖ – латентный дефицит железа

ЛПЛ - липопротеинлипаза

Мкг – микрограмм

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
НГН – нарушение гликемии натощак
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
ОБ – окружность бедер
ОТ – окружность талии
ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер
ОХС – общий холестерин
РЩЖ – рак щитовидной железы
СГ – субклинический гипотиреоз
СД – сахарный диабет
СО – стандартное отклонение
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССС – сердечно-сосудистая система
СТЛ – супрессивная терапия левотироксином
СКТ – субклинический тиреотоксикоз
сТ4 – свободный тироксин
сТ3 – свободный трийодтиронин
ТГ - тиреоглобулин
ТрГ – триглицериды
ТТГ – тиреотропный гормон
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФП – фибрилляция предсердий
ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности
ЦНС - центральная нервная система
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭхоКГ – эхокардиография

df – степень свободы

D1,2,3 – дейодиназы 1, 2 и 3 типов

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии)

HbA1C – гликированный гемоглобин

HOMA-IR – Homeostasis Model Assesment (математическая модель оценки гомеостаза глюкозы)

L-T4 – левотироксин натрия

H – критерий Краскела - Уоллиса

M – среднее значение

MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците

MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците

MCV – средний корпускулярный объем эритроцита

MPV – средний объем тромбоцита

OR – odds ratio (отношение шансов)

PDW – ширина распределения тромбоцитов по объему, (коэффициент анизоцитоза тромбоцитов)

RDW – ширина распределения эритроцитов в процентах (коэффициент анизоцитоза эритроцитов)

SF – 36 – опросник качества жизни

SRS – symptoms rating scale (рейтинговая шкала оценки симптомов)

T – критерий Манна-Уитни

TR α и β – тиреоидные рецепторы

p – статистическая значимость полученного результата между переменными

r – критерий Пирсона при корреляции между двумя переменными

t – критерий Стьюдента между двумя средними значениями

ρ – коэффициент ранговой корреляции Спирмена

τ – коэффициент ранговой корреляции Кендалла

χ^2 - критерий хи-квадрат

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Актуальность проблемы лечения гипотиреоза в клинической практике врачей различных специальностей, особенно терапевтов, обусловлена тем, что дефицит или избыток тиреоидных гормонов влияет на все виды обмена веществ и отражается на всех органах и системах [37, 38, 60].

Распространенность гипотиреоза в популяции достигает 3,7% [37, 38]. В зависимости от возраста в среднем обнаруживается у 6% женщин и 1% мужчин [38], наибольшая частота до 12 % наблюдается у женщин старшей возрастной группы [32]. Большинство заболеваний щитовидной железы вследствие лечения или естественного исхода заканчивается гипотиреозом [37].

Заместительная терапия при гипотиреозе, в настоящее время, проводится левотироксином (L-T₄), который назначается под контролем уровня тиреотропного гормона (ТТГ) [14, 37, 38, 145]. В случае хирургического лечения заболеваний щитовидной железы иногда назначается супрессивная терапия левотироксином (СТЛ), для подавления ТТГ-зависимого роста резидуальных клеток, [11, 12, 20, 29, 39, 45, 92], которая используется уже около 80 лет [29, 67]. Подбор дозы L-T₄ зависит от массы тела, возраста и наличия сердечно-сосудистых заболеваний [14, 29]. Несмотря на большой опыт применения синтетического L-T₄, существует множество дискутируемых вопросов при назначении заместительной [14, 37, 122, 123, 145] и супрессивной терапии левотироксином [12, 20, 29, 61, 67, 91, 93, 138, 147, 156, 160, 166, 172, 217, 221, 244].

В настоящее время, уровень ТТГ (по нормативам для радиоиммунного анализа) считается нормальным в диапазоне 0,4-4,0 мЕд/л, но обсуждается вопрос о сужении референсного интервала [14, 26, 27, 30, 31, 37]. У пациентов с высоконормальными значениями ТТГ (более 2,0 мЕд/л) и/или

более низкими значениями тиреоидных гормонов чаще выявляются дислипидемии [27, 165], неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [84, 105, 110, 142, 151, 224], ухудшается качество жизни [26], и определяется более высокий риск развития других заболеваний щитовидной железы [29, 39, 115].

Спорными остаются также вопросы подавления уровня ТТГ при проведении СТЛ, в зависимости от группы риска персистенции заболевания и риска осложнений данного вида лечения (менее 0,1 мЕд/л или в пределах 0,4 мЕд/л), продолжительность проведения СТЛ, особенно у больных с различной сопутствующей патологией внутренних органов [29, 45, 61, 67, 91].

Основными неблагоприятными, хорошо изученными последствиями назначения СТЛ, являются осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), главным образом, развитие фибрилляции предсердий [13, 29, 44, 49, 58, 60, 64, 68 – 73, 124, 149, 153, 185, 188, 191, 205, 209, 210, 238], а также прогрессирование синдрома остеопении у женщин, особенно в постменопаузе [4,5, 56, 57, 59, 60, 62, 63, 85, 114, 153, 157, 201, 207, 218, 227]. Противоречивы результаты исследований влияния СТЛ на другие клинικο-метаболические параметры: показатели углеводного [54, 55, 68, 99, 131, 169, 176, 225], липидного [21, 88, 106, 108, 117, 131, 140, 192, 243] обменов, а также качество жизни [21, 64, 68, 70, 72, 74, 76, 95, 112, 128, 132,144, 163, 173,193, 202, 203, 208].

В научной литературе прослеживаются спорные данные относительно динамики антропометрических показателей у пациентов, получающих L-T4 в различных схемах [21, 146, 194, 230, 236], влияния на основные клинико-лабораторные характеристики [21, 68, 88, 90, 105-109, 113, 116, 117, 130, 135, 143, 151, 152, 158, 179, 192, 198, 213, 233, 242].

Таким образом, суммируя изложенное выше, актуальной становится проблема изучения распространенности модифицируемых факторов, таких

как избыточная масса тела, дислипидемии и нарушений углеводного обмена, изменений гематологических показателей периферической крови, ухудшающих качество жизни у пациенток с гипотиреозом при проведении терапии левотироксином, с целью обоснования и разработки алгоритма по коррекции и профилактике данных нарушений.

Цель исследования

На основе комплексного анализа клинико-метаболических параметров некардиальной соматической патологии у женщин на заместительной терапии гипотиреоза оптимизировать лечебную тактику для улучшения качества жизни.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-антропометрические показатели (индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), соотношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), индекс висцерального ожирения (ИВО)) у женщин с гипотиреозом, получающих супрессивную и заместительную терапию левотироксином.

2. Исследовать показатели липидного и углеводного обменов (общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов высокой (ХС ЛПВП) и низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТрГ), глюкоза венозной плазмы крови натощак, гликированного гемоглобина (HbA_{1C}), иммунореактивного инсулина (ИРИ) с расчетом индекса НОМА-IR) при лечении гипотиреоза с учетом режима терапии.

3. Проанализировать изменения показателей периферической крови (уровень гемоглобина, лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, среднего корпускулярного объема эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), коэффициент анизоцитоза эритроцитов (RDW)) и биохимических параметров (АЛТ, АСТ, билирубин, ГГТП, ЩФ,

общий белок, креатинин, креатининфосфокиназа (КФК), мочевины, калий, натрий, железо сыворотки крови) у женщин с гипотиреозом на фоне лечения.

4. Оценить качество жизни пациенток при оптимизации вариантов медикаментозной заместительной терапии гипотиреоза.

Научная новизна

В результате проведенного комплексного исследования на когорте женщин, получающих супрессивную и заместительную терапию левотироксином, выявлены изменения основных клинико-антропометрических параметров (ИМТ, ОТ) при проведении СТЛ с подавлением уровня ТТГ менее 0,1 мМЕ/л, имеющих значение для оценки клинического статуса. При этом, обнаружено отсутствие полной нормализации показателей липидного спектра (уровней ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТрГ) при проведении СТЛ и ЗТЛ, и тенденция к снижению уровня ХС ЛПВП при назначении СТЛ, требующие назначения статинов, а выявленные нарушения углеводного обмена (нарушение гликемии натощак (НГН), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа)) связаны с висцеральным ожирением, и не зависят от длительности проведения терапии левотироксином. Показано, что СТЛ является усугубляющим фактором развития железодефицитных состояний у женщин (преобладание микроцитарных форм эритроцитов и снижение уровня сывороточного железа).

Решена научная проблема по оптимизации качества жизни женщин с гипотиреозом на основе удержания безопасного уровня ТТГ на СТЛ и ЗТЛ (менее 0,4 мЕд/л и 0,4-4,0 мЕд/л соответственно) в течение двух лет, а также своевременном персонализированном подходе к коррекции клинико-метаболических нарушений, состоящим из модификации образа жизни при нарушениях углеводного обмена (СД 2 типа, НТГ, НГН), назначения

статинов при дислипидемии и препаратов трехвалентного железа при железодефицитной анемии.

Практическая значимость

Проведенная комплексная оценка изменений основных клинико-антропометрических и метаболических параметров некардиальной патологии внутренних органов у женщин с гипотиреозом, позволила создать алгоритм ведения пациентов на различных вариантах терапии левотироксином (по целевому уровню ТТГ) для врачей амбулаторно-поликлинической практики.

Выявленный характер изменений липидного спектра (тенденция к снижению ХС ЛПВП при СТЛ), нарушений углеводного обмена (СД 2 типа, НГН и НТГ) и железодефицитных состояний (латентный дефицит железа (ЛДЖ) и железодефицитная анемия (ЖДА)) при проведении СТЛ и ЗТЛ, диктует необходимость проведения гиполипидемической терапии с назначением гиполипидемической диеты и статинов, мероприятий по профилактике нарушений углеводного обмена (модификация образа жизни) и ЖДА (с использованием препаратов железа) у женщин с гипотиреозом для персонализированного подхода оптимизации качества жизни.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Проведение ЗТЛ не сопровождается изменением клинико-антропометрических показателей (ИМТ, ОТ, ИВО), в отличие от СТЛ (ТТГ менее 0,1 мМЕ/л), которая приводит к статистически достоверному снижению ИМТ, ОТ у пациентов в течение двух лет наблюдения, в сравнении с аналогичными показателями при супрессии ТТГ (0,1-0,4 мМЕ/л) и сохранении его референсных значений в пределах 0,4-4,0 мЕд/л при ЗТЛ.
2. Изменение показателей липидного обмена (снижение ХС ЛПВП), периферической крови (микроцитарная анемия) ассоциировано с проведением терапии левотироксином в режиме супрессии (ТТГ менее 0,4

мЕд/л) в отличие от заместительной терапии левотироксином (ТТГ 0,4-4,0 мЕд/л). При этом нарушения углеводного обмена (СД 2 типа, НТГ, НГН) связаны с абдоминальным характером ожирения (ОТ, ИМТ, ИВО, индексом НОМА-IR) и не зависит от режима заместительной терапии левотироксином.

3. Оптимизация качества жизни у женщин с гипотиреозом достигается на основании персонифицированного подхода к проведению заместительной терапии левотироксином с учетом ИВО, ИМТ, коррекции клинико-метаболических нарушений (липидного, углеводного обменов и ЖДС) и целевых значений ТТГ.

Личный вклад автора в исследование

Обследование и лечение больных проводилось лично автором в условиях поликлиники для прикрепленного населения и амбулаторно-консультативного отделения на базе МАУ «ГКБ № 40». Дизайн, анализ полученных данных и интерпретация результатов принадлежит автору.

Реализация результатов исследования

Основные положения работы внедрены в учебный процесс кафедры факультетской терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Уральского государственного медицинского университета» МЗ РФ, а также в практическую деятельность амбулаторно-консультативного отделения эндокринологического центра МАУ «ГКБ № 40» и поликлинического отделения МБУ ЦГКБ №1 г. Екатеринбурга.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на I и II научно-практических конференциях эндокринологов Уральского федерального округа (Екатеринбург, 2011, 2012 гг.), на курсах повышения квалификации на базе кафедр ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (циклы

«Эндокринология» и «Паллиативная терапия») (2013, 2014, 2015, 2016, 2017 гг.), III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Некоронарогенные заболевания сердца: диагностика, лечение, профилактика» (Санкт-Петербург, 2011 г.), VI Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2011 г.), VII международной научно-практической конференции «Фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург, 2014 г.), II Всероссийском конгрессе «Инновационные технологии в эндокринологии» с участием стран СНГ (Москва, 25-28 мая, 2014 г.), VII Всероссийском эндокринологическом конгрессе «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий» (25-27 февраля, 2015 г.), заседаниях кафедры факультетской терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ (2015, 2016, 2017 гг.), на обществе эндокринологов Свердловской области (17 февраля 2016 г., 16 февраля 2017 г.), заседании проблемной комиссии по внутренним болезням ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (г. Екатеринбург, 19 апреля 2017 г., протокол № 1/2017).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 3 – в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Объем и структура работы

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 175 страниц компьютерного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы. Работа иллюстрирована 38 таблицами, 25 рисунками. Список литературы содержит 244 публикации, в том числе на русском языке - 44 и на иностранном – 200 источников.

ГЛАВА 1

КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И КАЧЕСТВО
ЖИЗНИ У ЖЕНЩИН НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГИПОТИРЕОЗА
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Спорные вопросы проведения терапии левотироксином.

Гормоны щитовидной железы необходимы для нормального функционирования всех органов и функциональных систем организма [37, 38, 238]. Рецепторы к тиреоидным гормонам и ТТГ представлены практически во всех тканях. Поэтому при дисфункции щитовидной железы патологическим изменениям подвергаются все физиологические процессы организма [37, 38, 60].

Тиреоидные гормоны используются в лечении гипотиреоза с 20-х годов прошлого века, а синтетические аналоги гормонов щитовидной железы в целом в клинической практике назначаются около 65 лет [14, 37]. В настоящее время «золотым стандартом» лечения гипотиреоза является монотерапия L-T4 [14, 37, 38, 145, 182]. Дейодиназы – селеноэнзимы, экспрессированные практически во всех тканях, дейодируют T4, превращая его в биологически активный T3 [37, 38]. Несмотря на то, что лечение гипотиреоза представляется достаточно простым, предусматривая ежедневный прием препарата под периодическим контролем уровня ТТГ [37-39], тем не менее, имеется ряд вопросов в наблюдении пациентов с первичным гипотиреозом [14, 37].

В частности, 10-15% пациентов, получающих ЗГТ по поводу гипотиреоза, несмотря на нормализацию уровня ТТГ, не удовлетворены проводимой терапией левотироксином [37]. Этот феномен можно связать с несколькими факторами.

Во многих исследованиях показано снижение уровня циркулирующего Т3 при ЗТЛ в сравнении со здоровыми людьми [122,123]. Возможно с тем, что 20% Т3 как активной формы вырабатывается собственно в щитовидной железе, а 80% из Т4 в периферических тканях [37]. Т.о. после тиреоидэктомии или при наличии фиброза щитовидной железы при АИТ возможен меньший уровень сТ3 в сыворотке крови, чем до оперативного вмешательства или в сравнении со здоровыми лицами [37]. Исходя из этой концепции, проводились клинические исследования в двух направлениях: назначение более высоких доз L-T4 при лечении гипотиреоза (т.о. была предпринята попытка оценить клиническую значимость более низких референсных значений ТТГ в пределах 0,4-2,0 мЕд/л) [123] и изучение влияния комбинированной терапии тироксина+трийодтиронином при лечении гипотиреоза [122].

В ряде работ при сужении референсного интервала ТТГ у пациентов с гипотиреозом до 0,4-2,0 мЕд/л, при изменении дозы LT4, не отмечалось значимых изменений в общем состоянии, в том числе, в когнитивном функционировании и липидном профиле [30, 31, 34, 234]. Однако в исследовании А.В. Подзолкова, В.В. Фадеева (2010 г.) имелись некоторые отличия параметров качества жизни [26] и показателей липидного спектра у пациентов с высоко- и низконормальным уровнем ТТГ [27].

Метаанализ исследований, сравнивающих комбинированную (LT3 и LT4) и монотерапию LT4, в который суммарно вошло 1216 пациентов (11 исследований), не показал различия в эффективности лечения по таким показателям, как проявление симптомов гипотиреоза, показателям качества жизни, уровню холестерина и его фракций [122].

Исходя из этого, возможно предположить отличие метаболизма тиреоидных гормонов у людей с нормальной функцией щитовидной железы, и, пациентов с гипотиреозом на монотерапии L-T4, проявляющееся лишь в условиях приема синтетического L-T4, связанного с индивидуальными

особенностями транспортных и ферментных систем, обеспечивающих поступление и внутриклеточный метаболизм ТГ, что может объяснить патогенез так называемого «тканевого гипотиреоза», описанный ниже [37].

Трийодтиронин достигая клетки-мишени, транспортируется в клетку с помощью монокарбоксильных транспортеров (МСТ-8 и МСТ-10) и органического анион-транспортного полипептида 1 С1 (ОАТР). Попадая в ядро клетки, Т3 взаимодействует с одной из двух изоформ рецепторов (TR- α и TR- β), представленные в различных тканях по-разному [37]. При взаимодействии Т3 с рецепторами изменяется экспрессия Т3-зависимых генов с развитием биологических эффектов ТГ [37, 38].

В норме 80-90% Т3 образуется путем дейодирования Т4 дейодиназами 1-го и 2-го типов (D1 и D2), которые различно экспрессированы в различных тканях организма. D1 преимущественно представлена в печени и почках, D2 в ЦНС, коже, костях, гипофизе, бурой жировой ткани, в скелетной мускулатуре и миокарде. D3 инактивирует Т4 и Т3, экспрессируется преимущественно на эмбриональной стадии развития и незначительно у взрослых в головном мозге, коже, миокарде и β -клетках поджелудочной железы. Но в критических состояниях, при тяжелых заболеваниях её экспрессия увеличивается [37].

Дефекты дейодиназ и транспортеров Т3, связанные с полиморфизмом различных генов, проявляются особыми клиническими синдромами у людей. Так, например, представляет интерес изучение дефекта дейодиназы 2-го типа при полиморфизме DIO2-гена Thr92A1aD2, обнаруживаемый у 15% здоровых людей, ассоциированный с инсулинорезистентностью, повышенным ИМТ, сахарным диабетом [82]. По данным исследования J.M. Dora et al. (2010 г.) в которое вошли 1057 пациентов с СД 2 типа и 516 здоровых людей, распространенность полиморфизма этого гена при СД 2 типа составила 16,4%, а у здоровых – 12% (отношение шансов 1,41) [101]. Обнаружена ассоциация полиморфизма Thr92A1aD2 с гипертонзией [126],

биполярными расстройствами [127]. Т.о. данный полиморфизм определяет снижение активности D2, приводящего к снижению внутриклеточного содержания Т3 в соответствующих тканях, так сказать «тканевому гипотиреозу» [37, 226]. В клиническом исследовании, проведенном М. Torlontano et al., было показано, что у носителей полиморфизма гена Thr92A1aD2 потребовались большие дозы L-T4 после тиреоидэктомии для нормализации уровня ТТГ [226]. Следует отметить, что у лиц, которым необходима комбинированная терапия левотироксин+трийодтиронин, чаще встречается дейодиназный полиморфизм Thr92A1aD2 [234].

Дефицит тиреоидных гормонов в различных тканях может быть обусловлен вариабельностью или дефектом транспорта гормонов через клеточные мембраны [96]. Одним из таких транспортеров является специфический гематоэнцефалический анионный транспортер OATP1C1, который экспрессируется преимущественно в капиллярах головного мозга и имеет высокую аффинность и специфичность по отношению к Т4. Исследование Van der Deure W. et al., включающее 141 пациента с гипотиреозом, показало, что полиморфизм OATP1C1 ассоциирован с усталостью и депрессией, но не связан с нейрокогнитивной функцией [96].

Если не затрагивать молекулярно-генетические аспекты, то феномен неудовлетворенности ЗГТ левотироксином можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний у пациентов с гипотиреозом, депрессивных состояний, которые в 10-20% случаев являются единственной причиной визитов к врачам общей практики, других психологических особенностей у пациентов с аутоиммунными тиреопатиями [37]. С другой стороны, симптомы гипотиреоза выявляются у 15% здоровых людей в популяции, тогда как, 25% пациентов с манифестным гипотиреозом и 35% с субклиническим активно не предъявляют особых жалоб [37].

В клинической практике ещё больше спорных вопросов имеется и при назначении супрессивных доз левотироксина с различным уровнем

подавления ТТГ, что является неотъемлемой частью лечения ДРЦЖ [7, 11, 12, 20, 29, 61]. Целью назначения СТЛ является не только коррекция послеоперационного гипотиреоза, а также подавление ТТГ - зависимого роста резидуальных опухолевых клеток [7, 11, 12, 20, 29, 92, 160]. Препаратом выбора является левотироксин без комбинации с трийодтиронином [7, 11, 12, 29, 45, 92, 160]. Для большинства пациентов показано достижение супрессии тиреотропного гормона (ТТГ) $\leq 0,1$ мЕд/л [11, 29], также различают умеренную супрессию ТТГ 0,1-0,4 мЕд/л и низкую 0,5-1,0 мЕд/л [29].

Следует отметить, что актуальность проблемы назначения СТЛ связана и с ростом заболеваемости РЦЖ, которая колеблется от 0,5 до 10 новых случаев на 100 тыс. человек в год [20]. ДРЦЖ наиболее благоприятная форма РЦЖ, на его долю приходится до 95% всех форм рака, к нему относятся папиллярный рак (около 80% от всех форм РЦЖ) и фолликулярный (около 15% от всех форм РЦЖ). Общая выживаемость пациентов, получивших современное лечение по поводу РЦЖ, составляет более 90%, а по поводу папиллярного РЦЖ выживаемость достигает 99%. Прогноз выживаемости после радикального лечения не зависит от пола [20]. Несмотря на благоприятный прогноз в отношении продолжительности жизни, данная категория больных требует пожизненного наблюдения, так как возможен риск рецидива заболевания [20].

Обоснованием проведения ТТГ-супрессивной терапии при радикально излеченных заболеваниях щитовидной железы, является наличие рецепторов к ТТГ на клетках дифференцированной карциномы из фолликулярного эпителия. Под воздействием ТТГ происходит стимуляция этих рецепторов, что увеличивает экспрессию нескольких тиреоспецифических белков (тиреоглобулина, натрий-йодного симпортера) и увеличивается уровень клеточной пролиферации [20, 160].

Многие исследования и метаанализ подтвердили необходимость проведения СТЛ с целью снижения риска рецидива оперированного заболевания щитовидной железы (ДРЦЖ). При изучении отдаленных результатов лечения 617 пациентов с ДРЦЖ D.S. Cooper et al. (2010 г.) сообщают о снижении летальности в группе пациентов с III и IV стадиями РЦЖ с высоким риском рецидива при подавлении ТТГ [91]. Jonklaas et al., 2006 г. [147] по отчетам Американского Регистра РЦЖ проанализировали результаты лечения 1548 пациентов на протяжении в среднем 3,8 лет (0-14 лет). На основании мультивариантного анализа было показано, что наибольшая супрессия ТТГ ассоциирована с увеличением общей продолжительности жизни пациентов на II, III и IV стадиях заболевания [147].

Не противоречат и данные отечественного исследования. Так в работе В.Э. Ванушко и соавт. [12] из 216 пациентов с СТЛ рецидивы ДРЦЖ выявлены в 7 (3,2%) наблюдений, а в группе 50 больных без супрессивной терапии рецидив РЦЖ выявлен у 14 (28,0%), результаты показателей статистически достоверны ($p=0,0006$). Для рецидива ДРЦЖ отношение шансов без супрессии/с супрессией составило 11,6 (95% ДИ 4,38 – 30,75; $p=0,0006$). Отношение риска рецидива ДРЦЖ у больных, не получавших СТЛ, составил 8,6 (95% ДИ 3,68 – 20,29; $p=0,0006$) [12].

Факт того, что ТТГ, стимулируя пролиферацию тиреоцитов, усиливает рост и развитие новообразований щитовидной железы на доклиническом этапе, подтверждается исследованиями, показывающими, что высокие концентрации ТТГ, даже в пределах нормального диапазона, связаны с большим риском РЦЖ [102, 115].

Несмотря на то, что ТТГ - подавляющая терапия проводится уже около 80 лет с целью предотвращения роста и распространения ДРЦЖ [29, 92], существует множество нерешенных проблем при её назначении.

Во-первых, в последнее время оспаривается её целесообразность, это объясняется наличием различных мутаций ядерных рецепторов ТТГ и в этом случае ТТГ не контролирует рост и дифференцировку клеток [29, 244]. Недавно открыт второй путь воздействия тиреоидных гормонов – рецепторная структура, связанная с мембранным белком интегрином $\alpha(V)\beta(3)$. Интегрин преобразует сигнал тиреоидных гормонов с клеточной поверхности в серию МАРК - зависимых процессов, включая транскрипцию генов, ответственных за пролиферацию опухолевых клеток и ангиогенез [244]. Также следует отметить наличие зависимости прогрессирования ДРЩЖ от влияния половых гормонов, а именно эстрогенов и, наблюдающееся увеличение количества эстрогеновых рецепторов в опухолевом эпителии, что подтверждается в экспериментальных исследованиях [40].

Во-вторых, ни одни из рекомендаций по ДРЩЖ (в частности Американской тиреологической ассоциации (АТА), Европейской тиреологической ассоциации (ЕТА) не берут в расчет риск, который для отдельных пациентов имеет назначение СТЛ [91]. Так, не определена терапевтическая ценность и безопасность длительности приема выделенных в настоящее время различных степеней подавления уровня ТТГ: высокой менее 0,1 мЕд/л, умеренной в пределах 0,1-0,4 мЕд/л и низкой 0,5-1 мЕд/л. Но показана лишь эффективность умеренной степени супрессии для подавления выработки тиреоглобулина [29, 91].

В рекомендациях АТА (2015 г.) рекомендован уровень ТТГ $< 0,1$ мЕд/л для пациентов группы высокого риска и $0,1 - 0,5$ мМЕ/л при промежуточном риске [29, 129]. В рекомендациях ЕТА (2006 г.) при высоком риске уровень ТТГ должен быть $\leq 0,1$ мЕд/л [11]. Обе группы рекомендуют продолжение подавления сывороточного уровня ТТГ больным, у которых имеется персистенция болезни и переход на ЗТЛ при низком риске заболевания [91-93]. Мнения обеих групп расходятся, когда дело доходит до

уровня подавления ТТГ в группе высокого риска, продолжительности СТЛ (АТА рекомендует до 10 лет, ЕТА 3-5 лет) и уровня ТТГ после СТЛ у пациентов после хирургического лечения и терапии радиоактивным йодом (АТА 0,3-2 мЕд/л) [129].

В научных публикациях активно дискутируется наличие возможных осложнений СТЛ, таких как: возникновение симптомов тиреотоксикоза [64, 65, 68, 70, 74, 76, 112], развитие нарушений сердечного ритма и других кардиологических осложнений [13, 18, 44, 48, 49, 53, 58, 69-73, 111, 124, 149, 153, 155, 166, 170, 173, 177, 178, 186, 188, 191, 209, 210, 211, 214, 219]; неоднозначны результаты исследований и по развитию остеопороза [4, 5, 56, 59, 57, 62, 63, 72, 85, 114, 157, 159, 201, 207, 218, 227].

В последнее время большое внимание уделяется проблеме нарушения углеводного [51, 54, 55, 62, 78, 98, 99, 125, 131, 133, 169, 225] и липидного [21, 55, 88, 98, 106, 108, 113, 116, 117, 131], но результаты исследований весьма противоречивы, что будет представлено в дальнейшем. Т.о., в-третьих, необходимо разработать четкие рекомендации по алгоритму диагностического поиска осложнений СТЛ, их профилактике и лечению.

В-четвертых, следует заметить, что в клинической практике часто нарушается стабильность супрессии ТТГ. Проблемы управления экзогенным субклиническим тиреотоксикозом связаны с множеством причин. М.Л. Batrinos [61] выделяет, что незначительное изменение уровня сТ4 в сыворотке логарифмически сказывается на уровне ТТГ, на супрессию ТТГ влияет также вариабельность соотношения сТ4 и сТ3. Следует учитывать, что препараты разных производителей различаются по биодоступности, поэтому при смене препарата возможно изменение уровня ТТГ [61]. Стабильность супрессии изменяется и в течение суток, когда на протяжении суток уровень ТТГ может превысить пороговые значения. В работе Свиридоновой М.А., Ильина А.В., Фадеева В.В., проведенной на 17 пациентах, получающих СТЛ по поводу ДРЩЖ, продемонстрировано

наличие достаточно выраженной циркадианной вариабельности уровня ТТГ на фоне СТЛ, достигающей 200%. Медиана концентрации ТТГ в утренние часы составила 0,016 мЕд/л, в дневное время несколько ниже – 0,015 мЕд/л. В двух случаях уровень ТТГ превышал пороговое значение 0,1 мЕд/л в течение суток. Несмотря на это, достоверных различий по распространенности неудовлетворительного подавления уровня ТТГ в утренние и дневные часы выявлено не было [33].

Решение вопроса о пролонгации СТЛ зависит от переносимости пациентом данного вида лечения, возможности симптоматической коррекции тиреотоксикоза, симптоматика которого может быть достаточно умеренной [68]. Не существует единого мнения о влиянии СКТ на качество жизни, психо-эмоциональный статус, когнитивные функции [68], что будет рассмотрено в следующем разделе.

Неопределенность вопроса назначения СТЛ подчеркивают недавно проведенный опрос японских врачей, занимающихся лечением папиллярного рака щитовидной железы, который показал, что только в 80,7% лечебных заведений назначается СТЛ, а большая часть респондентов (70,0 %) занимают нестандартную позицию относительно уровня ТТГ для конкретного пациента. В 41,7% больниц все пациенты были на СТЛ, в оставшихся больницах СТЛ назначалась в соответствии со стратификацией риска, сопутствующей патологией либо с учетом объема оперативного лечения. В большинстве лечебных учреждений не было определенности в длительности СТЛ (75,8%). Таким образом, опрос продемонстрировал, что СТЛ является неотъемлемой терапией ДРЩЖ в Японии, но отсутствуют стандартные критерии для регулирования данного вида лечения, конкретные показания для её продолжительности [221].

В перспективе разрабатываются новые варианты супрессии ТТГ, которые не будут сопровождаться явным или субклиническим тиреотоксикозом. К возможным вариантам относится использование

производных ретиноевой кислоты (баксаротен), подавляющих выработку ТТГ на центральном уровне, а также аналогов тиреоидных гормонов, которые подавляли бы продукцию ТТГ и при этом оказывали минимальные эффекты на сердце и костную ткань [93]. Отмечается и положительное влияние аналогов тиреоидных гормонов на липидный и углеводный обмены, а также на отсутствие жирового перерождения печени у животных при экзогенном тиреотоксикозе, что в дальнейшем следует рассматривать как еще один возможный способ лечения этих заболеваний [94, 121, 161, 216].

1.2. Клинико-метаболические показатели при лечении гипотиреоза

1.2.1. Антропометрические характеристики

Изменение антропометрических показателей на фоне лечения гипотиреоза давно дискутируются в научной литературе. Многие пациенты с гипотиреозом жалуются на прибавку массы тела, связывая её с приемом левотироксина [21, 37, 194, 230, 236].

В опубликованной в 2011 г. работе Jonklaas J. , Nsouli-Maktabi H. сообщают о прибавке массы тела, достоверно большей в группе компенсированного гипотиреоза у пациентов через год после тиреоидэктомии в сравнении с тремя сформированными группами: группой ранее прооперированных в состоянии компенсации ($p=0,004$), группой на СТЛ после тиреоидэктомии по поводу РЩЖ ($p=0,001$) и контрольной группой ($p=0,001$). Причем наименьшая прибавка в весе была у пациентов на СТЛ. В группе после недавней тиреоидэктомии у женщин в постменопаузе наблюдалась большая прибавка в весе в сравнении с женщинами вне менопаузы (4,4 против 3,2 кг, $p=0,007$) [146].

Однако, исследование J.T. Weinreb, Y. Yang, G.D. Braunstein, 2011 г. не выявило различий динамики ИМТ у пациентов на ЗТЛ и СТЛ после тиреоидэктомии [236].

Polotsky H.N., Brokhin M., Omry G. et al. при проведении ретроспективного анализа историй болезни 153 пациентов после тиреоидэктомии по поводу ДРЩЖ (143 из них после аблации радиоактивным йодом, 70 человек после отмены тиреоидных гормонов, а 73 после рчТТГ), показали, что умеренный ятрогенный тиреотоксикоз не вызывал потерю веса и не предотвращал увеличение массы тела, связанного с процессами старения. Изменение веса определяли на 1-2 и 3-5 годах после лечения, динамику веса оценивали в кг/год и сравнивали с динамикой изменения веса в группе контроля. Более значимое увеличение веса наблюдалось в группе после отмены тиреоидных гормонов [194].

При исследовании композиционного состава тела, пациенты, получающие СТЛ (ТТГ менее 0,4 мЕд/л) имели меньшую мышечную массу, которая нарастала при назначении физических нагрузок [230].

В отечественном исследовании, проведенном Т.Б. Моргуновой, Ю.А. Мануйловой, В.В. Фадеевым, под наблюдением находилось 200 пациентов с гипотиреозом, разделенных на 3 группы по уровню ТТГ (компенсированный, декомпенсированный – ТТГ > 0,4 мЕд/л и ятрогенный тиреотоксикоз – ТТГ < 0,4 мЕд/л). Различий по массе тела между исследуемыми группами не было выявлено, а также отсутствовала динамика по мере достижения эутиреоза (через 6 месяцев) [21].

Вышеизложенные исследования показывают отсутствие существенного влияния терапии L-T4 на вес при компенсации гипотиреоза, однако, влияние супрессивных доз L-T4 с различным уровнем супрессии требует уточнения.

1.2.2. Сердечно-сосудистые осложнения

Тиреоидные гормоны оказывают эффекты во всех тканях организма, участвуя в регуляции энергетического, белкового, углеводного и жирового обменов, влияют на сердечно-сосудистую, костно-мышечную и центральную

нервную систему [38]. Т3 проникая внутрь клетки и связываясь со специфическими ядерными рецепторами, образует комплекс «гормон-рецептор», который воздействует на регуляторные участки ДНК, в результате чего увеличивается транскрипционная активность РНК, активизируется синтез белка и повышается внутриклеточный транспорт аминокислот и глюкозы. Это ведет к увеличению потребления кислорода, повышению основного обмена и теплопродукции. Наблюдающееся при этом повышение внутриклеточного транспорта глюкозы происходит за счет потенцирования действия инсулина. С другой стороны тиреоидные гормоны стимулируют расщепление инсулина, а также активируют процессы глюконеогенеза и гликогенолиза [38].

Под действием тиреоидных гормонов стимулируется эритропоэз [107, 212], активизируется деятельность дыхательного центра, изменяется метаболизм других гормонов [38].

Прежде всего, мишенью действия тиреоидных гормонов является сердечно-сосудистая система. Как дефицит, так и избыток тиреоидных гормонов увеличивает кардиоваскулярный риск [38, 68].

Экзогенный СКТ является наиболее распространенной причиной субклинических тиреотоксикозов [68]. Предсердные аритмии (синусовая тахикардия, мерцательная экстрасистолия, фибрилляция предсердий) являются частыми осложнениями манифестного гипертиреоза [60, 68]. Субклинический тиреотоксикоз ассоциируется с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [60, 68, 193], однако, по данным когортного исследования, проведенного в Померании СКТ не связан с артериальной гипертензией и её риском [232].

В последнее время повышение чувствительности методов определения ТТГ позволило более точно регулировать терапию L-T4. Однако, неблагоприятные сердечные эффекты были зарегистрированы даже у

пациентов с нормальным уровнем свободных тиреоидных гормонов, но с полностью подавленным уровнем ТТГ [69].

Сердечно-сосудистый риск при тиреотоксикозе связан как с прямым воздействием тиреоидных гормонов, так и с дислипидемией, сосуществующей с другими метаболическими отклонениями, включая инсулинорезистентность и окислительный стресс [192], нарушение коагуляции [50, 108, 109]. Кроме того, дислипидемия сама порождает инсулинорезистентность, и усиливает окислительный стресс через порочный круг. Однако, недостаточно проспективных исследований, чтобы «пролить свет» на реальное значение дислипидемии и других метаболических изменений, приводящих к ССЗ и смертности при клинических и субклинических формах тиреоидной патологии [192].

Гормоны щитовидной железы оказывают влияние на ССС непосредственно через ядерные рецепторы тиреоидных гормонов или косвенно, воздействуя на симпато-адреналовую систему, изменяя периферическое сосудистое сопротивление. Связывание тиреоидных гормонов с TR, приводит к увеличению генной транскрипции белков сердечных миоцитов. Гормоны щитовидной железы регулируют саркоплазматическую кальциевую АТФазу, тяжёлые цепи альфа миозина, K⁺/Na⁺ каналы и β 1 адренергические рецепторы [68, 69]. Эти эффекты приводят к увеличению ЧСС, систолической гипертензии, гипертрофии желудочков сердца. Изменения электрофизиологических характеристик в предсердном узле приводят к аритмиям, особенно фибрилляции у больных с гипертиреозом [69]. Гормоны щитовидной железы уменьшают периферическое сосудистое сопротивление и повышают потребление кислорода тканями, тем самым увеличивают рабочую сердечную нагрузку [38, 69, 149, 153].

Кардиоваскулярный риск у больных с экзогенным СКТ связан с эффектами, которые могут возникнуть после кратковременного воздействия

избытка тиреоидных гормонов на электрофизиологические характеристики [69]. Воздействие сТЗ увеличивает систолическую деполяризацию и скорость диастолической реполяризации, уменьшается продолжительность потенциала действия и рефрактерный период миокарда предсердий, а также продолжительность предсердно-желудочкового узлового рефрактерного периода [69].

Изменения при СКТ касаются увеличением ЧСС и массы левого желудочка, которые улучшаются в ответ на назначение β -адреноблокаторов, тогда как положительный инотропный эффект сохраняется [70, 149, 170].

Для выявления пациентов с высоким риском в клинической практике могут быть использованы данные стандартного ЭКГ: укорочение интервала PR предрасполагает к возвратной узловой атриовентрикулярной тахикардии, увеличение максимальной длительности зубца P и P-дисперсии приводят к ФП. У таких пациентов СТЛ может увеличить количество случаев синусовой тахикардии из-за расширения возбудимости предсердий, что увеличивает число предсердных экстрасистол и сокращает тканевой рефрактерный период проведения [69]. Кроме того, путем измерения максимального зубца P (Pmax) и значения дисперсии зубца P (PWD), можно теоретически определить пациентов с СКТ, которые подвержены высокому риску ФП [69]. Не выявлено этиологической зависимости этих изменений на ЭКГ (Gen R. et al.) между группами с экзогенным (n=37) и эндогенным (n=34) СКТ в сравнении с группой здоровых (n=69). С другой стороны, авторы обнаружили отрицательную корреляцию более высоких значений Pmax и PWD с уровнем ТТГ [118] у пациентов с СКТ.

Немногие изучали влияние СКТ на вентрикулярную реполяризацию. Удлинение скорректированного интервала QT (сQT) также ассоциируется с повышенным риском аритмии и сердечной смертности. Owecki M. et al. у пациентов с СКТ (n=32) выявили удлинение сQT при проведении стандартной ЭКГ в 12 отведениях в сравнении с эутиреоидной группой

контроля (n=39). В группе с СКТ наблюдалось также значительное учащение сердечного ритма ($80,3 \pm 10,59$ в сравнении $73,7 \pm 11,37$ ударов в минуту, $p < 0,05$). Скорректированный интервал QT не коррелировал с концентрацией сТ4 ($p = 0.5$) [185].

Таким образом, ЭКГ-исследование необходимо проводить до начала СТЛ, с целью выявления пациентов, менее «устойчивых» к СТЛ [69], на начальном этапе супрессии ТТГ и в течение дальнейшего лечения, что диктует необходимость определения тактического алгоритма кратности ЭКГ-исследования.

Долгосрочная СТЛ может вызвать изменения в сердечной морфологии и функции из-за увеличения сердечной нагрузки [69, 73]. Механизм развития этой гипертрофии многофакторный и обусловлен как прямым воздействием тиреоидных гормонов на сердце, так и косвенным влиянием, связанной со стимуляцией адренергической нервной системы и увеличения сердечной работы, а также активации местной ренин-ангиотензиновой системы [72,73].

В проведенном демографическом исследовании, оценивающим здоровье населения в Померании в течение 5 лет (Dörr M., Ittermann T., Aumann N. et al., 2010 г.), не определялось прогрессирование гипертрофии левого желудочка и увеличение индекса массы левого желудочка у пациентов с СКТ, в сравнении с обследуемыми с эутиреозом, гипертиреозом и гипотиреозом (для анализа использовалась модель линейной и логистической регрессии с поправкой на возраст, пол, анамнез курения, гипертонии и окружности талии) [103].

В работе Taillard V., Sardinoux M., Oudot C. et al. (2011г.) на раннем этапе СТЛ выявлена изолированная продольная диастолическая дисфункция левого желудочка, несмотря на нормальную морфологию левого желудочка.[219]

Продолжительный СКТ приводит к систолической и диастолической дисфункции, которая является обратимой после восстановления эутиреоза

[48, 68, 145]. В работе Abdulrahman R.M., Delgado V., Ng A.C. et al. дана оценка длительного влияния СТЛ (у пациентов с ДРЦЖ в анамнезе) на миокард с помощью 2D-STE ЭхоКГ. Проводилось проспективное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование в течение 6 месяцев, включившим 25 пациентов на СТЛ и 40 пациентов с эутиреозом. Были выявлены субклиническая систолическая, а также диастолическая дисфункции левого желудочка с нарушением как круговых, так и продольных сокращений, а также времени расслабления миокарда. По мере достижения эутиреоза наблюдалось значимое улучшение систолической и диастолической функции левого желудочка [48].

В 2008 г. были опубликованы результаты метаанализа о связи субклинической дисфункции щитовидной железы с риском ИБС и смертности (Ochs N., Auer R., Bauer D.C. et al.). В метаанализ вошли 12 исследований, проведенных с 1950 по январь 2008 г. (всего 14449 человек). Только в 5 исследованиях рассматривались риски, связанные с субклиническим гипертиреозом (1392 события ИБС и 1993 события смерти). При СКТ относительный риск ИБС составил 1,21 (95% ДИ, 0,88 до 1,68), для сердечно-сосудистой смертности 1,19 (ДИ, 0,81 до 1,76) и 1,12 (ДИ, 0,89 до 1,42) для общей смертности ($p > 0,50$ для гетерогенного доверительного интервала; $I(2) = 0$ для всех исследований). Т.о. субклинический гипертиреоз связан с незначительным риском ИБС и смертности [184].

В систематический обзор и, вытекающий из него метаанализ (Naentjens P., Van Meerhaeghe A., Poppe K., Velkeniers B.), опубликованном также в 2008 г. вошли 7 когортных исследований, включающих 290 участников с СКТ. В результате анализа, сделаны выводы, что лица с СКТ демонстрируют увеличение на 41% относительный риск смертности от всех причин по сравнению с лицами в эутиреозе. Математическое моделирование предполагает, что повышение абсолютного риска смерти зависит от

продолжительности заболевания и от возраста пациента (особенно абсолютный риск высок в возрасте старше 60 лет и пожилых мужчин) [128].

Результаты крупных исследований, направленных на изучение выживаемости и смертности при субклинических дисфункциях щитовидной железы, весьма противоречивы.

В популяционное исследование, проведенное J. Parle et al. (2001 г.), у пациентов с СКТ ($\text{TТГ} \leq 0,5$ мЕд/л) смертность от всех причин оказалась выше в интервале от 2 до 5 лет наблюдения в сравнении с ожидаемой смертностью в контрольной группе. Через 10 лет наблюдения смертность от всех причин сравнялась с общей смертностью в популяции. Это превышение смертности обусловлено, главным образом, ССЗ [190].

В тоже время по данным Фрамингемского исследования (Sawin C.T. et al., 1994 г.), за 10-летний период наблюдения смертность от всех причин, в том числе от сердечно-сосудистых, у пациентов с СКТ не увеличилась. В когорту вошли 2007 человек старше 60 лет, не имевших ФП в анамнезе. В данном исследовании приводятся данные об увеличении в 3,1 раза относительного риска возникновения ФП в группе пациентов с манифестным и субклиническим тиреотоксикозом. У лиц с явным тиреотоксикозом ($\text{TТГ} < 0,1$ мЕд/л) ФП выявлена в 28% случаев, по сравнению с 11% в группе контроля. Субъекты, с уровнем TТГ от 0,1 до 0,4 мЕд/л, также имели больший риск ФП, чем пациенты с нормальной концентрацией TТГ (относительный риск 1,6; $p = 0.05$) [205].

Большое популяционное исследование проведено Auer J., Scheibner P., Mische T. et al., включившее 23638 человек. С учетом уровня тиреотропина и сывороточного уровня тиреоидных гормонов, обследуемые были разделены на 3 группы: 1 группа с нормальной функцией щитовидной железы (22300 чел., TТГ 0,4-5,0 мЕд/л), 2 группа с манифестным тиреотоксикозом ($\text{TТГ} \leq 0,03$ мЕд/л, 725 чел.) и 3 группа – с СКТ ($\text{TТГ} < 0,4$ мЕд/л, при нормальных значениях сТ3 и сТ4, 613 чел.). В 1-й группе фибрилляция

предсердий была выявлена в 2,3% случаев (513 чел.), а во 2-й и 3-й группах в 13,8% (100 чел.) и 12,7% (78 чел.) соответственно, т.е. не было существенного различия между 2 и 3 группами. Таким образом, относительный риск ФП при СКТ по сравнению с объектами обследования с нормальным значением тиреотропина был 5,2 (95% ДИ от 2,1 до 8,7, $p < 0,1$) [58].

В проспективном когортном исследовании (A.R. Cappola et al.), изучавшим влияние тиреоидной дисфункции на кардиоваскулярный риск и смертность у пожилых пациентов (старше 65 лет, $n=3233$), обнаружена большая распространенность ФП в группе пациентов с СКТ по сравнению с группой с нормальной функцией щитовидной железы (67 событий против 31 на 1000 человеко-лет соответственно, ОШ 1,98; 95% ДИ, 1,29-3,0). Не отмечалось разницы между группами с СКТ и с эутиреозом в плане возникновения ИБС, цереброваскулярных нарушений, сердечно-сосудистой и других причин смертности [83].

Метаанализ (Yang L., Jiang D., Qi W. et al.), опубликованный в 2012 году, включивший в себя 17 когортных исследований, показал, что СКТ значительно увеличивает риск ССЗ для населения в целом, риск сердечно-сосудистой смертности и всех причин смертности для лиц с другими заболеваниями. Общий комбинированный относительный риск для ССЗ людей с СКТ по сравнению с контрольной группой составил 1,19 (95% ДИ: 1,10 до 1,28), 1,52 (95% ДИ: 1,08 - 2,13) для сердечно-сосудистой смертности и 1,25 (95% ДИ: 1,00 до 1,55) всех причин смертности [240].

При манифестном и СКТ может быть синусовая брадикардия [53,150], этот феномен связан с функциональным «истощением» синусового узла.

Не всегда уровень ЧСС, АД, изменениями ЭхоКГ у конкретных пациентов зависит от уровня тиреоидных гормонов [3, 68]. В последнее время изучаются генетические предикторы ССЗ. Одним из таких предикторов явился полиморфизм β_1 - адренорецептора (β_1 -АР) Glu389/Arg.

Замена глутамина на аргинин в 389-м положении ведет к увеличению активности АМФ и повышению чувствительности β_1 -АР к стимуляции. Полиморфный вариант (389 Arg) характеризуется увеличением частоты развития гипертрофии левого желудочка и диастолической дисфункции при тиреотоксикозе более чем в 2 раза, даже в гетерозиготном варианте [3].

Несмотря на большое количество исследований влияния СКТ на ССС, остается «открытым» вопрос динамического наблюдения пациентов, получающих СТЛ, относительно своевременного выявления риска возможных кардиоваскулярных осложнений.

1.2.3. Основные лабораторные показатели

1.2.3.1 Липидный обмен при лечении гипотиреоза

Гормоны щитовидной железы играют важную роль в регуляции липидного обмена [38, 106, 116, 243]. При дисфункции щитовидной железы изменяется метаболизм липидов [106, 116]. Эти изменения в липидном профиле объясняются регуляторным влиянием тиреоидных гормонов на активность некоторых ключевых ферментов метаболизма липопротеинов. В частности, сТЗ стимулирует печеночный синтез холестерина, индуцируя фермент 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазу (ГМГ-КоА редуктаза). Это приводит к увеличению внутриклеточной концентрации холестерина при гипертиреозе и снижению при гипотиреозе. Кроме того, гормоны щитовидной железы активируют рецептор ХС ЛПНП гепатоцитов. Промоутер гена рецептора ХС ЛПНП содержит реактивный элемент (TRE), который при взаимодействии с сТЗ, усиливает экспрессию гена рецептора ХС ЛПНП. Также сТЗ стимулирует фермент белка переносчика эфиров (Cholesteryl ester transfer protein, CETP), фермент, который транспортирует эстерифицированный холестерин из ЛПВП в ЛПОНП и ТрГ) [106]. И,

наконец, тиреоидные гормоны стимулируют липопротеин липазу (ЛПЛ) жировой ткани, которая катаболизирует триглицерид-содержащие липопротеины и печеночную триглицеридлипазу, гидроксимилирующие ЛПВП2 в ЛПВП3 [106, 116].

При тиреотоксикозе как явном, так и субклиническом, наблюдается снижение ОХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП [106, 116]. Несмотря на повышение активности ГМГ-КоА редуктазы, уровни общего холестерина, ЛПНП, аполипопротеина А и В снижаются у пациентов с клиническим и субклиническим тиреотоксикозом за счет увеличения выведения холестерина желчью и, главным образом, повышения экспрессии гена рецептора ЛПНП, что приводит к усилению рецептор-опосредованного катаболизма ЛПВП в ЛПНП фракции 6,52. Кроме того, уровень холестерина ЛПВП сокращается при гипертиреозе за счет СЕТР-опосредованного переноса эстерифицированного холестерина из ЛПВП в ЛПОНП и увеличения ЛПЛ-опосредованного катаболизма ЛПВП. Уровни ТрГ остаются неизменными [38].

При манифестном гипотиреозе, как правило, диагностируются те или иные нарушения жирового обмена [38, 106, 165]: ОХС, ХС ЛПНП, наблюдается снижение или парадоксальное повышение концентрации ХС ЛПВП [38, 106]. Отмеченные изменения являются следствием повышения реабсорбции холестерина в кишечнике, и снижения липогенной активности печени, замедлением катаболизма ХС ЛПНП с последующим повышением их содержания в крови [38, 106, 165]. Парадоксальное повышение концентрации ХС ЛПВП связано со снижением активности ферментов СЕТР и печеночной липазы, которые регулируются гормонами щитовидной железы [106]. При гипотиреозе отмечается накопление аполипопротеинов А1, В, Е, участвующих в транспорте, метаболизме и обратном захвате из тканей холестерина и других липидов [96]. При СГ противоречивы результаты исследований, теоретически при СГ нарушение метаболизма

липидов не должны отличаться от изменений при явном гипотиреозе [36, 38, 106], тем не менее, ряд исследований не выявили значительных различий в содержании холестерина и ТрГ у лиц с эутиреозом и СГ [106].

Однако, в исследовании Е. Fabbrini et al., (2012 г.) показано, что при субклинической дисфункции изменяются концентрации фракций ЛПОНП. В частности, при СГ увеличивается уровень ЛПОНП-ТГ (n=10), а при СКТ (n=10) снижается в сравнении с эутиреоидными субъектами (n=25), но при этом не изменялся метаболизм ЛПОНП-apoB-100. Концентрация в плазме ЛПОНП-ТГ больше при СГ секретируется за счет большей секреции богатых ТрГ частиц ЛПОНП в печени [113].

Известно, что именно окисленная фракция ХС ЛПНП участвует в процессе атерогенеза [2, 46]. В настоящее время остается спорным вопрос повышенного окисления ХС ЛПНП при субклинической дисфункции щитовидной железы. При анализе данных популяционного исследования Ittermann T., Waumeister S.E., Völzke H. et al. 2012 г., прослеживается положительная связь окисленной фракции ЛПНП с повышением уровня ТТГ, но только у лиц старше 60 лет [140].

Таким образом, наблюдающиеся при нарушении функции щитовидной железы изменения липидного обмена, увеличивают кардиоваскулярный риск у данной категории больных. К тому же, повышение сердечно при дисфункции щитовидной железы может быть связано с нарушением углеводного обмена, эндотелиальной дисфункцией [117, 178], наличия гемодинамических [48, 49, 68–72, 111, 173] и гормональных [111, 133, 169] изменений, нарушением коагуляции [50, 90, 108, 109, 110].

Компенсация гипотиреоза [106] ликвидирует нарушенную активность ЛПЛ жировой ткани и печеночной триглицериллипазы, нарушение взаимодействия тканевых рецепторов с ЛПНП, что приводит к восстановлению уровня ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ОХС [106]. Но компенсация

гипотиреоза не всегда приводит к должной нормализации показателей липидного спектра у многих больных [21, 37].

В клиническом исследовании Т.Б. Моргуновой, Ю.А. Мануйловой, В.В. Фадеева, 2010 г. [21] не выявлено статистически значимых отличий распространенности гиперхолестеринемии в группах пациентов, наблюдающихся с компенсированным и декомпенсированным гипотиреозом (при ТТГ менее 0,4 мЕд/л и ТТГ более 4,0 мЕд/л). Динамические изменения были отмечены через 6 мес. в группе пациентов с подавлением уровня ТТГ менее 0,4 мЕд/л, где отмечалось статистически значимое снижение уровней ОХС и ХС ЛПВП в сравнении с компенсированной по гипотиреозу группой. Значимых отличий уровня ХС ЛПНП и ТГ не наблюдалось. Интересно отметить, что в группе с исходно высоким ТТГ (более 4,0 мЕд/л) уровни показателей липидного спектра не отличались от показателей компенсированных по гипотиреозу пациентов [21].

В исследовании Р. Anagnostis et al., 2014 г. при компенсации субклинического гипотиреоза тоже не было выявлено изменений показателей липидного спектра, а также изменений в показателях углеводного обмена, коагуляторных и провоспалительных факторов [55].

Неоднозначны результаты исследования влияния ятрогенного СКТ на липидный обмен у пациентов после радикального лечения по поводу ДРЦЖ. По результатам исследования Heemstra K.A., Smit J.W., Eustatia-Rutten C.F. et al., 2006 г. [131], показатели липидного профиля у пациентов на длительной СТЛ (более 10 лет) не отличались от показателей группы контроля. В исследовании Mittal A., Poudel B., Pandeya D.R. et al., 2012 г. на аналогичной когорте пациентов после первичного лечения ДРЦЖ, было выявлено значимое снижение уровня ХС ЛПВП, при этом уровень ТТГ у данной когорты пациентов составил $0,39 \pm 0,4$ мЕд/л [177].

Гипотиреоз, даже субклинический [47, 94, 130, 134, 142, 164, 229] ассоциируется с НАЖБП. В исследовании Т. Itterman et al. не обнаружена

корреляционной взаимосвязи концентрации сыворотки ТТГ и сТ3 с жировой дистрофией печени. В противоположность этому, сТ4 концентрации сыворотки были обратно пропорционально связаны с жировой дистрофией печени у мужчин (отношение шансов (ОШ) = 0,04 [95% доверительный интервал (ДИ) = 0,01; 0,17]) и женщин (OR = 0,06 [95% ДИ = 0,01; 0,42]) [142]. Xu L., Ma H., Miao M., Li Y., наоборот, констатировали о четкой связи НАЖБП с субклиническим гипотиреозом [239]. Клинические данные, что НАЖБП имеет большую распространенность при манифестном и субклиническом гипотиреозе, дислипидемия и жировая дистрофия печени имеют некоторую связь с дисфункцией щитовидной железы, позволили определить направление для исследования влияния тиреоидных гормонов в лечении НАЖБП [94].

Суммируя вышеизложенное, наличие дислипидемии при дисфункции щитовидной железы (в совокупности с другими отягощающими факторами сердечно-сосудистого риска), отсутствие нормализации показателей липидного спектра в клинической практике при восстановлении эутиреоза, требует дальнейшего изучения особенностей нарушений липидного обмена при различных режимах терапии L-T4 и более раннего назначения гиполипидемической терапии у данной категории пациентов.

1.2.3.2. Углеводный обмен

Дисфункция щитовидной железы неоднозначно влияет на состояние углеводного обмена. Большинство исследователей сообщают о выявлении сахарного диабета (СД) в 2-2,5 раза чаще среди больных тиреотоксикозом в сравнении с общей популяцией людей. Известно, что манифестный тиреотоксикоз сопровождается инсулинорезистентностью [199], развитием нарушений углеводного обмена, т.к. тиреоидные гормоны являются контринсулярными [78, 171].

В различных органах гормоны щитовидной железы проявляют антагонистическое и агонистическое действие инсулину [69]. Предполагается, что при тиреотоксикозе в развитии СД участвуют следующие патофизиологические механизмы: превалирование эндогенной продукции глюкозы печенью над ее утилизацией тканями; развитие инсулинорезистентности тканей; увеличение распада инсулина в печени, вследствие усиления активности печеночной инсулиназы, расщепляющей инсулин, что способствует усугублению инсулиновой недостаточности; возрастание скорости опорожнения желудка, повышение интестинальной абсорбции гексоз, вероятно, вследствие изменения чувствительности гладкомышечных клеток желудка и тонкой кишки к нейрогуморальным регуляторным воздействиям [78]. Изучается влияние тиреоидных гормонов на выработку адипокинов жировой ткани и других тканевых факторов, участвующих в энергетическом обмене, жировом и углеводном обменах у пациентов с субклиническим и явным тиреотоксикозом [51, 75, 125, 133, 136, 167, 175, 231].

При этом, существует несколько путей стимулирования продукции глюкозы печенью: прямой (через непосредственное воздействие Т3 на рецепторы печени) и косвенный, опосредованный через гипоталамус [78, 154]. В настоящее время открыты транскрипционные регуляторы метаболических и митохондриальных генов, которые под влиянием внутриклеточного уровня сТ3 способствуют инсулинорезистентности [78].

На уровне печени тиреоидные гормоны воздействуют на генную транскрипцию и трансляцию, что является ключевым моментом регуляции метаболизма глюкозы [89]. Выявлено несколько генов глюконеогенеза, метаболизма гликогена и инсулина, регулируемые тиреоидными гормонами. Так, сТ3 увеличивает экспрессию мРНК глюкозо-6-фосфатазы. Этот фермент гидролизует глюкозо-6-фосфат и завершает последний шаг глюконеогенеза и гликогенолиза, поэтому играет роль в гомеостатической

регуляции глюкозы в крови [78]. Также сТ3 снижает экспрессию мРНК протеинкиназы В (Akt2), соотношение серин/треонин киназ, которые являются сигнализирующими составляющими инсулинового пути. Известно, что Akt2 повышает синтез гликогена в печени инактивируя гликоген-синтез киназу 3. Таким образом, снижение активности Akt2 будет снижать синтез гликогена, объясняя антагонистический инсулину эффект тиреоидных гормонов в печени [78]. Кроме того, возможны индукция сТ3 β_2 -адренергических рецепторов мРНК и репрессия РНК ингибитора протеина G аденилатциклазного каскада, что говорит в пользу разрешительного влияния сТ3 на эффекты адреналина и глюкагона в отношении гликогенолиза и глюконеогенеза [78]. К другим печеночным ферментам глюконеогенеза, которые регулируются гормонами щитовидной железы, относятся фосфоэнолпируват-карбоксикиназа, которая пошагово катализирует скорость этапов глюконеогенеза, и пируват-карбоксилаза - фермент, участвующий в синтезе оксалоацетата из пирувата [78].

Ещё один механизм, подтверждающий увеличение продукции глюкозы печенью под влиянием тиреоидных гормонов, обнаружен посредством увеличения печеночной экспрессии транспортера глюкозы GLUT2, что было ранее обнаружено на моделях крыс, где концентрация GLUT2 на мембране необработанных печеночных клеток была вдвое выше у животных при тиреотоксикозе по сравнению с гипотиреоидным состоянием [237]. Ранее сообщалось, что, несмотря на ожидаемую резистентность, приводящую к тормозящему влиянию инсулина на глюконеогенез, увеличивается транскрипция нескольких ферментов, участвующих в синтезе липидов и в жировом обмене, в целом, при гиперинсулинемии [98]. Кроме того, сТ3 индуцирует липогенез через транскрипционную активацию ферментов, участвующих в синтез жирных кислот [78]. Таким образом, вполне возможно, что индукция сТ3 ферментов липогенеза, еще более

усугубляет дисрегуляцию метаболизма глюкозы и липидов в печени, характеризуя инсулинорезистентность [99].

Таким образом, все выше изложенные патогенетические механизмы объясняют инсулин-антагонистическое воздействие тиреоидных гормонов на печень, что ведет к увеличению выхода глюкозы из печени, посредством усиления глюконеогенеза и гликогенолиза [69]. Что касается жирового обмена, как липогенез, так и липолиз, стимулируется Т3. Однако, в контексте инсулинорезистентности, преобразование глюкозы в жирные кислоты при отсутствии угнетения глюконеогенеза, просто «закрепляет» состояние гиперинсулинемии [69].

Напротив, на периферические ткани тиреоидные гормоны проявляют синергизм с инсулином. Они регулируют гены, экспрессирующие GLUT-4 или фосфолипид киназы, участвующих в транспорте глюкозы и гликолизе [97]. Скелетные мышцы – основной сайт инсулин-зависимой утилизации глюкозы. Обнаружено, что под влиянием Т3 увеличиться базальный и инсулин-стимулированный транспорт глюкозы транспортером глюкозы GLUT-4 в этой ткани [97, 99].

Другой мишенью сТ3 в скелетной мускулатуре является митохондриальный расщепляющий протеин 3 (UCP3). Обнаружена ассоциация прогрессивного снижения уровня UCP3 при инсулинорезистентности, что сопровождается снижением окисления жирных кислот и менее интенсивные проявления Akt/PKB и 5'-аденозинмонофосфат-активирующей протеинкиназы (AMPK) [162]. Однако, было получено расхождение результатов регуляторного влияния Т3 на UCP3 на моделях крыс, людей и мышей, но исследование на крысах «пролило свет» в плане воздействия Т3 на эту ткань. Внутривенное введение Т3 гипотиреоидным крысам (de Lange P. et al., 2007 г.) показало рост в сыворотке уровня жирных кислот одновременно с быстрым ростом экспрессии UCP3 в *m. gastrocnemius*.

Эти результаты указывают, что УСРЗ возможный молекулярный детерминант действия сТЗ на энергетический обмен [162].

При индуцированном тиреотоксикозе обнаруживается не только агонистическое действие сТЗ на скелетную мускулатуру, но и антагонистический инсулину генный эффект ТЗ, лежащий в основе плейотропного эффекта тиреоидных гормонов в энергетическом обмене [78]. Методом ДНК-microarray анализа было обнаружено и влияние ТЗ на жировую ткань. В исследовании Viguerie N., Millet L., Avizou S. показано, что ТЗ в адипоцитах человека увеличивает уровень мРНК липолитического β 2-адренорецептора, что приводит к катехоламин-индуцированному липолизу, а также стерол-связывающего регулирующего протеина (SREBP1c), вовлеченного в липогенез, что устанавливает связь между гипертиреозом и инсулинорезистентностью [231].

На культивированных человеческих фибробластах Moeller et al. [179] заметили, что в отличие от посттранскрипционной регуляции других гормонов и факторов роста, мРНК транскрипционного фактора HIF-1 α (Hypoxia-inducible factor 1), являющийся ключевым посредником гликолиза, повышается в ответ на сТЗ. Как транспортер глюкозы GLUT1, несколько ферментов гликолиза и лактат-экспортер SLC16A3, так и гены-мишени транскрипционного фактора HIF-1 α , были также индуцированы сТЗ, поэтому авторы постулируют, что эффект тиреоидных гормонов на индукцию этих генов может иметь косвенный и HIF-1 α опосредованный характер [179].

На клеточном уровне гормоны щитовидной железы увеличивают митохондриальный биоценоз, окисление жирных кислот и активность ТСА цикла [78]. Это приводит к митохондриальной дисфункции, к клеточному избытку липидов и препятствует окислительному метаболизму, это является звеном в патогенезе СД типа 2 [78]. Кроме того, в скелетных мышцах, отсутствие гормонов щитовидной железы может дисрегулировать экспрессию митохондриальных генов [89]. PPAR гамма коактиватор-1 альфа

(PGC-1-альфа), ключевой транскрипционный регулятор митохондриальной структуры и функции, окисления жирных кислот и глюконеогенеза, участвует в этом процессе, при котором тиреоидные гормоны регулируют митохондриальные функции. Предположительно, что уровень PGC-1 α может изменяться при снижении уровня Т3, тем самым способствуя инсулинорезистентности [222]. Не только уровень циркулирующего сТ3, но и низкий уровень внутриклеточного Т3, влияет на инсулинорезистентность. Связь с инсулинорезистентностью была обнаружена при низких значениях и активности фермента йодтиронин-дейодиназы 2 типа (D2), являющегося ключом для преобразования Т4 в Т3 в мышцах [78]. Если влияние PGC-1 α на митохондриальную экспрессию действительно может регулироваться тиреоидными гормонами, то нормальное функционирование D2 является весьма актуальной. В настоящее время изучается ряд факторов, связанных с этой ферментативной активностью. Желчные кислоты являются мощным стимулятором фермента и могут играть важную роль в отношениях между функцией щитовидной железы и метаболизмом глюкозы [78]. С другой стороны также были обнаружены полиморфизм дейодиназы типа 2, такие, как Thr92Ala, с низкой функциональной активностью, что сопровождается повышенным риском развития СД 2 типа [82].

Доказано также и косвенное воздействие гормонов щитовидной железы на печень [78, 154]. Гипоталамус модулирует эндогенную продукцию глюкозы печенью с использованием функционального взаимодействия симпатической и парасимпатической нервной системы. Klieveric et al. была проведена экспериментальная работа на крысах [154], продемонстрировавшая, что после избирательного взаимодействия Т3 с рецепторами паравентрикулярного ядра гипоталамуса, увеличивается производство глюкозы печенью и соответственно уровень глюкозы плазмы, эти эффекты Т3 опосредованы через симпатический путь. Центральная инфузия Т3 может воспроизвести характерное для тиреотоксикоза

увеличение производства глюкозы печенью. Независимо от плазменного уровня ТЗ изменялись концентрации инсулина и кортикостерона.

Следует рассмотреть и результаты клинических исследований, найденные в литературных источниках, проведенные для выявления нарушений углеводного обмена при различных формах тиреотоксикоза.

Эпидемиологическое исследование, проведенное Chen G., Wu J. et al. [86], в котором приняли участие 5080 жителей китайской провинции Фуцзянь, показано, что у пациентов с показателями ТТГ менее 0,3 мЕд/л, уровни глюкозы и инсулина плазмы натощак, а также через 2 часа после еды, индексы НОМА-IR и НОМА-β оказались выше, чем у пациентов в эутиреозе и гипотиреозе. Была выявлена слабая отрицательная корреляция между уровнем ТТГ, индексами НОМА-IR и НОМА-β. Статистически незначимые оказались изменения на ЭКГ у лиц с тиреотоксикозом по сравнению с группой контроля [86]. Но в данной работе не сравнивались группы пациентов с явным и субклиническим тиреотоксикозом.

По данным сравнительного исследования Maratou I. et al., 2010 г. [169] пациентов с манифестным гипертиреозом и СКТ выявлено повышение уровня постпрандиальной гликемии и «площади под кривой» по сравнению с группой контроля. Уровень постпрандиального инсулина был выше в группе явного тиреотоксикоза, хотя уровень постпрандиального инсулина у пациентов с СКТ имел промежуточные показатели между значениями в группе манифестного гипертиреоза и группой контроля. При расчете индекса оценки моделей гомеостаза (индекс НОМА) в группах манифестного гипертиреоза и СКТ был практически одинаков ($2,81 \pm 0,3$ и $2,43 \pm 0,38$) соответственно в сравнении с эутиреоидной группой ($1,27 \pm 0,16$, $p < 0,05$). При исследовании инсулин-стимулированного транспорта глюкозы в изолированных моноцитах *in vitro* показатели в группах явного гипертиреоза и СКТ были ниже, чем в группе контроля. Авторы делают выводы о наличии

инсулинорезистентности при СКТ, сопоставимой с явным тиреотоксикозом [169].

В работе Rezzonico J., Pusiol E., Niepomniszczе H. et al., опубликованной в 2011г. [199], было сравнение выраженности инсулинорезистентности при различных формах СКТ. В общей сложности обследовано 125 женщин в пременопаузе, имеющих нормальный вес. Пациентки были распределены на 4 группы: в первую группу (n=53) вошли пациентки с экзогенным СКТ, получающие левотироксин в связи с гипотиреозом и доброкачественным зобом, во вторую группу (n=12) женщины с эндогенным тиреотоксикозом, третью группу составили пациентки с экзогенным тиреотоксикозом с ДРЦЖ в анамнезе (n=20), четвертую (n=40) – здоровые женщины. Во всех группах с СКТ выявлены более высокие уровни инсулина (базальный и постпрандиальный) и НОМА-IR индекс, а также, более низкие значения индекса QUICKI и Aloulou Avignon's индекса в сравнении с группой контроля. Следует отметить, что при эндогенном СКТ были более высокие уровень базального инсулина и индекс НОМА-IR и меньший индекс QUICKI, чем при экзогенных формах тиреотоксикоза. При эндогенном тиреотоксикозе соотношение Т3/Т4 было выше, в сравнении с другими группами с СКТ. Что может несколько объяснить различия показателей инсулинорезистентности в группах с СКТ. Так же в исследовании обнаружена умеренная линейная зависимость между уровнем Т3 и индексом НОМА-IR во всех группах [199].

Влияние продолжительной СКТ на метаболизм глюкозы и липидов была изучена Heemstra K.A., Smit J.W., Eustatia-Rutten C.F. et al. [131]. Для создания модели СКТ были взяты пациенты на СТЛ с ДРЦЖ в анамнезе. Было выполнено проспективное, слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование, продолжительностью 6 месяцев, с двумя параллельными группами. В исследование вошли 25 пациентов на СТЛ более 10 лет. В дальнейшем 13 пациентов остались на СТЛ, а 12 переведены

на ЗГТ левотироксином (принимали левотироксин и плацебо). Исследовались уровни глюкозы, глюкозотолерантный тест, индекс НОМА-IR, липидный профиль, кроме того измерялась концентрация глюкозорегулирующих гормонов плазмы. В начале исследования уровни глюкозы, индекса НОМА-IR, показатели липидного профиля, уровень глюкозорегулирующих гормонов были в пределах нормального диапазона. Через 6 месяцев показатели углеводного и липидного обменов не отличались от исходных значений при переходе в эутиреоидное состояние, а также значения не отличались между группами сравнения [131].

Исследование Yavuz D.G., Yüksel M., Deyneli O. et al. (2004 г.) [242] было направлено на изучение параоксоназной активности сыворотки (PON) и её связи с преатеросклеротическими маркерами - перекисным окислением липидов и инсулинорезистентностью при манифестном и субклиническом тиреотоксикозе. В исследование было включено 20 пациентов с гипертиреозом, 20 пациентов с многоузловым эутиреоидным зобом до и после назначения СТЛ и 20 эутиреоидных пациентов соответствующего пола и возраста. Определялись базовые показатели индекса чувствительности к инсулину, PON активности сыворотки и перекисного окисления липидов и эти же показатели через 2 месяца по достижению эутиреоза в группе пациентов с гипертиреозом и при ятрогенном СКТ у пациентов с многоузловым зобом. Индекс чувствительности к инсулину был значительно ниже в группе гипертиреоза, чем базовый уровень у пациентов с МЭЗ и контроля ($p < 0,001$) и увеличился после лечения ($p < 0,01$). Значительное снижение индекса чувствительности к инсулину произошло после назначения СТЛ в группе пациентов с многоузловым зобом ($p < 0,01$). Сывороточная PON активность была значительно ниже в группе гипертиреоза до лечения и в сравнении с другими группами ($p < 0,05$). Активность PON возросла после восстановления эутиреоидного статуса в группе гипертиреоза ($p < 0,05$) и снизилась на фоне СТЛ ($p < 0,05$). Перекисное

окисление липидов при гипертиреозе по сравнению с базовыми уровнями других групп был значительно выше ($p < 0,05$) и снизилось после лечения ($p < 0,05$), но значительное увеличение наблюдалось после СТЛ ($p < 0,05$). Было установлено, что PON активность сыворотки негативно коррелирует с сывороточным уровнем общего Т4 ($r = -0,32$, $p = 0,003$), общего Т3 ($r = -0,31$, $p = 0,004$) и положительно коррелирует с индексом чувствительности к инсулину ($r = 0,35$, $p = 0,001$) и ХС ЛПВП ($r = 0,35$, $p = 0,0011$) в группах пациентов с гипертиреозом и многоузловым зобом на фоне СТЛ. Авторы делают выводы, что подавление СТЛ может увеличить окислительный стресс и окисления ХС ЛПНП, тем самым способствовать атерогенезу. Таким образом, ятрогенный тиреотоксикоз может имитировать модель гипертиреоза, окислительного стресса и инсулинорезистентности [242].

В патогенезе развития нарушений углеводного обмена при дисфункции щитовидной железы представляет интерес метаболизм секреторных продуктов жировой ткани, таких как лептин, адипонектин, резистин и др., играющих разностороннюю роль в регуляции обмена [42]. Известно, что физиологическое действие адипонектина – специфического для жировых клеток гликопротеина, заключается в повышении чувствительности тканей к инсулину и усилению эффектов инсулина в периферических тканях, в первую очередь в мышцах, печени и жировой ткани [42]. Установлено, что увеличение секреции адипонектина коррелирует с уменьшением риска заболеваемости СД 2 типа независимо от других факторов [42].

Влияние гормонов щитовидной железы на уровни адипокинов было подтверждено работой Botella-Carretero J.I., Alvarez-Blasco F. et al. [75]. У 22 женщин после тиреоидэктомии на СТЛ изучался уровень адипокинов, наличие инсулинорезистентности в последний день СТЛ и на 4-7 день после отмены левотироксина за день до сканирования всего тела радиоактивным йодом. Выведение L-T4 привело к увеличению в сыворотке крови

концентрации резистина ($p=0,007$) и лептина ($p=0,006$), в то время, как уровни адипонектина остались без изменения. Выведение L-T4 проявлялось снижением температуры тела, что параллельно сопровождалось уменьшением уровня глюкозы натощак ($p=0,006$) и инсулинорезистентностью ($p=0,033$), несмотря на увеличение общей жировой составляющей массы тела.

ФНО α и интерлейкин-6 (ИЛ-6) жировой тканью, макрофагами, эндотелиальными клетками при воспалении и т.д., они также претендуют на роль индукторов инсулинорезистентности, а также оказывает паракринное и аутокринное действие [42]. В работе Mitrou P. et al. [175] была получена положительная корреляция между увеличением НОМА-индекса при тиреотоксикозе и уровнем ИЛ-6, уровень артериального ФНО α положительно коррелировал с уровнем неэстерифицированных жирных кислот, что связано с усилением липолиза и вследствие этого инсулинорезистентности [175].

Избыточный вес ассоциируется с умеренным риском заболеваний щитовидной железы, это возможно связано с выработкой адипокинов. В исследовании Cheng S.P. et al. было показано, что лептин содействовал миграции клеток папиллярного рака, но ингибировал миграцию анапластических и фолликулярных раковых клеток [87]. Влияние функции щитовидной железы на уровень сывороточного лептина было изучено Hsieh C.J. et al. (2002 г.). В исследование включено 65 пациентов (55 женщин и 10 мужчин, в возрасте $40,6\pm 15,2$ лет) после тиреоидэктомии по поводу ДРЩЖ до аблации I-131, а далее на фоне СТЛ, 33 пациента с гипотиреозом (26 женщин, семь мужчин; средний возраст $41,0\pm 10,4$ лет) до лечения, в эутиреоидном состоянии и при СКТ. Группу контроля составили 38 человек (30 женщин, 8 мужчин, в возрасте $40,2\pm 11,3$ лет), не имеющие в прошлом заболеваний щитовидной железы, с диапазоном ИМТ между 20 и 30 кг/м², аналогичный пациентам в 1 и 2 группах. Определялись ИМТ, жировая составляющая тела методов электрического биоимпеданса, тиреоидная

функция и тощаковый уровень лептина сыворотки. В результате в состоянии компенсации гипотиреоза не обнаружено разницы сыворотного лептина во всех группах в соответствии с возрастом, полом и ИМТ. Уровни сыворотки лептина увеличилось значительно при гипотиреозе, с более выраженным повышением у женщин, чем у мужчин ($p=0,03$). При этом, уровни сывороточного лептина значительно коррелировали с ИМТ, жировой составляющей тела, сТ4 и ТТГ ($p<0,05$). Используя методы обобщенной оценки уравнений, многомерного регрессионного анализа, показано, что сТ4 является статистически независимым предиктором для сывороточного уровня лептина ($p<0.0001$). В то время как другие параметры были постоянны, при увеличении сТ4 в сыворотке на одну единицу, в среднем уровень лептина сыворотки, увеличивался на 1,47 единиц. Авторы делают заключение, что циркулирующие гормоны щитовидной железы играют соответствующую роль в регулировании метаболизма лептина независимо от ИМТ и жировой составляющей тела [133].

Однако, Yaturu S. et al. не выявили корреляции между сывороточными уровнями лептина и изменениями функционального состояния щитовидной железы [241]. В работе Iglesias P. et al. при гипертиреозе и гипотиреозе выявлено снижение уровня лептина, но не обнаружено различий данных показателей между группами пациентов с гипертиреозом и группой контроля по уровню адипонектина, а в группе пациентов с гипертиреозом выявлено снижение уровня резистина по сравнению с эутиреоидными пациентами [136].

На энергетический гомеостаз влияет и уровень грелина. В работе Riis A.L. et al. уровень грелина при гипергликемии натощак, так и при проведении клэмпса, в процессе лечения болезни Грейвса при возвращении пациентов в эутиреоидное состояние уровни грелина не отличались от группы контроля. Отмечается также, что гиперинсулинемия подавляет грелин, независимо от тиреоидного статуса [197]. Altinova A.E. et al. (2006)

выявили снижение уровня грелина при гипертиреозе, его уровень коррелировал с возрастом, уровнем глюкозы натощак, сТ3, сТ4, ТТГ, но не с уровнем АД, индексом массы тела, параметрами липидного спектра, инсулином и НОМА-индексом. Методом множественного регрессионного анализа было показано, что уровень глюкозы был наиболее важным предиктором циркулирующего уровня грелина [54]. В работе Teodoropoulou A. et al. (2009) также показали снижение уровня грелина и повышение уровня базального инсулина и НОМА-индекса при гипертиреозе [225].

Braclik M. et al. (2008) также установили понижение уровня грелина при гипотиреозе в когорте женщин в пременопаузе со стабильной массой тела, значения лептина существенно не изменились до и после лечения дисфункции щитовидной железы (гипертиреоза и гипотиреоза) [77].

Tanda M.L. et al. сравнивали концентрации общего и ацилированного грелина при клинической и субклинической дисфункции щитовидной железы. Уровень общего грелина был значительно ниже при явном гипертиреозе, чем при субклиническом, при котором наблюдалась тенденция к снижению уровня ацилированного грелина. Не обнаружено различий уровня грелина при СКТ и группой контроля. При гипотиреозе не наблюдалось значительного изменения уровня циркулирующего грелина [223].

Не изучен вопрос о влиянии продолжительности СТЛ на углеводный обмен. В ранее цитируемой работе Heemstra K.A., Smit J.W., Eustatia-Rutten S.F. et al., о влиянии продолжительной СТЛ на показатели углеводного и липидного обменов (уровни глюкозы, индекса НОМА-IR, липидный профиль, уровень глюкозорегулирующих гормонов), не выявлено изменение этих показателей через 6 мес. наблюдения, а также не отмечалось различий между группами (пациенты на СТЛ и в дальнейшем переведенные на ЗТЛ) [131].

Многофакторный механизм влияния тиреоидных гормонов на метаболические процессы не дает с полной уверенностью спрогнозировать исход нарушений углеводного обмена при продолжении СТЛ, а также при переходе в эутиреоидное состояние. По сути, если имелись нарушения углеводного обмена до лечения L-T4, то вероятнее всего, они будут прогрессировать при назначении СТЛ, но это не будет противопоказанием для назначения данного вида лечения.

При профилактике и лечении нарушений углеводного обмена у пациентов, получающих СТЛ после первичного лечения по поводу ДРЦЖ, следует учитывать, во-первых, наличие инсулинорезистентности при ятрогенном СКТ, что будет «ускорять» развитие нарушений углеводного обмена и затруднять компенсацию СД. Во-вторых, некоторые препараты, используемые для лечения сахарного диабета, такие как инсулин и препараты сульфонилмочевины, действие которых основано на увеличении уровня циркулирующего инсулина, повышают тем самым уровень инсулиноподобного фактора роста, что способствует канцерогенезу. В последнее время широко дискутируется вопрос об эффектах метформина, как модификатора тиреотропин-ингибирующего эффекта тироксина [8, 181]. В перспективе такой подход может позволить снизить дозу L-T4 у больных после радикального лечения ДРЦЖ, страдающих сопутствующей патологией и у пожилых пациентов. Не исключен дополнительный позитивный эффект препарата в отношении влияния на липидный обмен, избыточную массу тела и ряда других параметров, связанных с противоопухолевой активностью организма [8].

Т.о. профилактика и лечение нарушений углеводного обмена при СТЛ у больных с радикально леченными заболеваниями щитовидной железы в анамнезе должна быть индивидуальной и требует дополнительных клинических исследований в плане использования сахароснижающих

препаратов у данной категории пациентов с целью уточнения безопасности в плане развития рецидива онкопроцесса.

Наличие в литературе противоречивых данных, отсутствие долгосрочных исследований о влиянии СТЛ у пациентов, оперированных по поводу ДРЦЖ на различные звенья углеводного обмена и другие метаболические процессы, усугубляющие кардиоваскулярный риск ятрогенного СКТ, диктует необходимость проведения дальнейших исследований, с целью создания алгоритмов диагностического поиска, профилактики и лечения метаболических нарушений у данной категории больных.

1.2.3.3. Биохимические параметры крови на фоне терапии гипотиреоза

Нарушения функции щитовидной железы могут проявляться и различными симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта, так и заболевания желудочно-кишечного тракта изменяют показатели функции щитовидной железы, влияя на ось ТТГ - тиреоидные гормоны [213].

При дефиците тиреоидных гормонов достаточно часто имеет место повышение уровней АЛТ, АСТ, амилазы, КФК, реже щелочной фосфатазы [38]. Гипотиреоз непосредственно влияет на структуру и функцию гепатоцитов, ассоциируется с холестатической желтухой вследствие снижения экскреции билирубина и уменьшения оттока желчи [38]. Также для гипотиреоза характерно снижение уровня сывороточного натрия вследствие его связывания с внеклеточными мукополисахаридами и повышение уровня креатинина. Закономерные изменения показателей калия и кальция не описываются. Все указанные изменения, как правило, нормализуются при компенсации гипотиреоза [38]. Гипертиреоз может вызвать повышение печеночных ферментов и билирубина. Желтуха редко сопровождается тиреотоксикозом, особенно в субклинический, однако описан

случай внутрипеченочного холестаза при СКТ [215]. В исследовании Ajala M.O., Ogunro P.S., Fasanmade, 2013г. было показано, что гипертиреоз и гипотиреоз в равной степени увеличивают АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП и билирубин, что не является специфичным при различных дисфункциях щитовидной железы [57].

В последнее время уделяется внимание влиянию дисфункции щитовидной железы на патогенез формирования НАЖБП, изучается влияние аналогов тиреоидных гормонов в лечении этого заболевания. НАЖБП является растущей проблемой здравоохранения, которая связана с нарушением липидного обмена и резистентностью к инсулину. Патогенез заболевания остается не совсем изученным, а терапевтические возможности весьма ограничены [9, 15, 16]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в России, НАЖБП была выявлена у 26,1% пациентов, обратившихся в поликлиники, среди них цирроз печени обнаружен у 3% больных, стеатоз – у 79,9%, стеатогепатит – у 17,1% [15,16].

Гипотиреоз, в том числе и субклинический [47, 94, 130, 134, 142] ассоциируется с НАЖБП. Однако исследований состояния печени при субклиническом тиреотоксикозе практически нет.

T3 увеличивает экспрессию нескольких генов, вовлеченных в процессы липогенеза печени путем увеличения экспрессии генов, таких как синтазы жирных кислот (FAS), Thrsp (Spot14), ацетил-СоА-карбоксилазы, ацил-СоА-синтазы 5, жировой транспортный белок кислота, малеиновый фермент, и глюкозо-6-Р-дегидрогеназы. Он также индуцирует экспрессию генов, участвующих в окислении жирных кислот, таких как жирные кислоты транспортера (FAT), кислотнo-связывающий белок жирных, липопротеинлипазы (LPL), и карнитин пальмитилтрансферазы-1 альфа (CPT-1 α) [134]. Cpt-1 α является ключевым ферментом, ограничивающим скорость окисления митохондриальной жирных кислот. Многие из этих

метаболических генов (малеиновый фермент, Fas, и Cpt-1 α) в печени непосредственно регулируются взаимодействием T3 с TR.

Действие ТГ опосредуется путем сложного взаимодействия между ТГ и ядерными рецепторами, в том числе PPARs и X рецептора печени (LXR), которые реагируют на циркулирующие уровни метаболитов [16].

Исследования, проведенные на моделях животных, показали, что стеатоз печени происходит, когда ядерные рецепторы, участвующие в регуляции обмена веществ инактивируются. У людей и на моделях животных, ожирение связано с отложением липидов в печени, что может привести к фиброзу и циррозу [9, 15, 16].

В иранском популяционном исследовании не выявлено корреляции НАЖБП с дисфункцией щитовидной железы, четкая связь НАЖБП прослеживалась с центральным ожирением [110]. В исследовании T. Itterman et al. не просматривалось корреляционной взаимосвязи концентрации сыворотки ТТГ и FT3 с жировой дистрофией печени. В противоположность этому, сT4 концентрации сыворотки были обратно пропорционально связаны с жировой дистрофией печени у мужчин (соотношение шансов = 0,04 [95% доверительный интервал (ДИ) = 0,01; 0,17]) и женщин (OR = 0,06 [95% ДИ = 0,01; 0,42]) [142].

Xu L, Ma H, Miao M, Li Y., наоборот констатировали о четкой связи НАЖБП с субклиническим гипотиреозом [239]. Гормоны щитовидной железы участвуют в регуляции митохондриальной функции в печени и играют определенную роль в формировании НАЖБП. Снижение уровня тироксина связано с увеличением распространенности НАЖБП и накопления в печени триглицеридов, даже без наличия инсулинорезистентности [84]. В исследовании Carulli L., Ballestri S., Lonardo et al., 2013 г. выявлена взаимосвязь высококонормальных значений ТТГ у пациентов с эутиреозом и прогрессирования НАЖБП до стеатогепатита [84].

Клинические данные, что НАЖБП имеет большую распространенность при манифестном и субклиническом гипотиреозе, дислипидемия и жировая дистрофия печени имеют некоторую связь с дисфункцией щитовидной железы, позволили определить направление для исследования влияния ТГ в лечении НАЖБП.

Представляет интерес изменение биохимических параметров при отмене L-T4 перед проведением радиоiodтерапии у пациентов, получающих СТЛ после тиреоидэктомии. Chrisoulidou A. et al. отмечали статистически значимое повышение уровней общего ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТрГ, КФК после отмены L-T4. Уровни печеночных ферментов, общего белка и концентрация альбумина не изменились. Незначительно повысился уровень креатинина и снизился бикарбоната [88].

АЛТ является наиболее чувствительным показателем для оценки заболеваний печени даже в бессимптомной фазе [213].

Таким образом, наблюдающиеся при дефиците тиреоидных гормонов изменения биохимических показателей, как правило, при компенсации гипотиреоза с назначением ЗТЛ, приходят в норму [38] и достаточно изучены, однако недостаточно публикаций о наличии изменения основных клинико-лабораторных показателей при проведении СТЛ.

1.2.3.4. Показатели периферической крови

Гормоны щитовидной железы, как указывалось выше, оказывают влияние на эритропоэз [25, 38, 107, 212]. Тиреоидные гормоны стимулируют прямо или косвенно рост эритроидных колоний через эритропоэтин [107]. Гипотиреоз может вызвать широкий спектр анемией расстройств, могут быть микроцитарная, макроцитарная и нормоцитарная анемии [107].

Erdogan M. и соавт., 2012 г. при обследовании больных с манифестным и субклиническим гипотиреозом выявили, что распространенность анемии составила 43% в группе с явным гипотиреозом, 39% в группе

субклинического и 26% в контрольной группе ($p=0,0003$ и $p=0,021$ соответственно) [107], при этом уровни железа сыворотки, фолиевой кислоты, витамина В12 в группах были сопоставимы [107].

В исследовании Т.А. Некрасовой, Л.Г. Стронгина, О.Б. Леденцова показана динамика гематологических нарушений при явном и субклинический гипотиреозе во время заместительной терапии и без неё. Лучший эффект терапии и быстрое повышение уровня при отсутствии ожирения ($p=0,003$) и при изначально низком уровне ферритина ($p<0,001$). Заместительная терапия способствовала нормализации гематологических проблем, особенно у молодых и, не страдающих ожирением женщин [23].

Исследование, проведенное в Западной провинции Саудовской Аравии, показало высокую распространенность как анемии, так и дефицит железа у небеременных женщин с заболеваниями щитовидной железы. Но авторы затрудняются определить базовый механизм формирования дефицита железа [198]. Однако, в исследовании, изучающим здоровье населения в Помирании, не отмечалось увеличения уровня ферритина сыворотки при СКТ, как предиктора повышения смертности при субклиническом тиреотоксикозе [233].

Таким образом, в научной литературе недостаточно данных о влиянии субклинического тиреотоксикоза на показатели периферической крови, что требует дальнейшего изучения.

1.3. Качество жизни на заместительной терапии гипотиреоза

Очевидно, что качество жизни и психоэмоциональный статус пациентов, получающих L-T4 в заместительных дозах не должно существенно меняться при компенсации гипотиреоза [21, 177], но и здесь выводы многих исследований неоднозначны [26, 30, 193], например, выявляются некоторые отличия при высоко- и низконормальных уровнях ТТГ в пределах референсных значений 0,4-4,0 мЕд/л [26].

При назначении СТЛ в клинической практике следует учитывать возможность возникновения симптомов тиреотоксикоза, проявления которого может быть незначительным [68, 69, 70, 72, 209]. Оценку наличия клинических симптомов и признаков тиреотоксикоза, а также показателей качества жизни, необходимо проводить с использованием унифицированных опросников и шкал [68].

В своем обзоре В. Bionli и D. Cooper, (2006 г.) [68] отмечают исследования, оценивающие наличие симптоматики тиреотоксикоза у пациентов, получающих СТЛ, с использованием рейтинговой шкалы оценки симптомов (SRS). В исследовании Shapiro L.E. et al. у этой категории пациентов (n=17, средний возраст 45 ± 10 лет) в сравнении с группой контроля наблюдались симптомы тиреотоксикоза, таких как сердцебиение, тремор, непереносимость тепла, потливость, нервозность, беспокойство, снижение чувства благополучия, но выраженные незначительно (по шкале SRS 4 ± 3 против 2 ± 1 в контрольной группе; $p < 0,05$) [209]. Необходимо отметить, что в исследовании уровень ТТГ был подавлен до пределов пробы обнаружения (менее 0,01 мМЕ/л), а средний уровень сТ4 сыворотки и сТ3 были значительно увеличены по сравнению с группой контроля, хотя средний уровень сТ3 был одинаков в обеих группах, из оценки были исключены пациенты, получающие β -адреноблокаторы [68, 209]. В двух других исследованиях также сообщалось о значительно высоком среднем балле симптомов тиреотоксикоза у больных с экзогенным СКТ, чем в контрольной группе ($11,1 \pm 0,2$ против $4,2 \pm 2,3$, $p < 0,001$; и $9,6 \pm 3,7$ против $5,3 \pm 2,6$, $p < 0,01$) [70, 170]. В обоих исследованиях выявлена более высокие признаки β -адренергической активности у пациентов на СТЛ [70,170]. Очевидно, выраженность симптомов тиреотоксикоза зависит от уровня тиреоидных гормонов, это указывает на необходимость контроля при СТЛ не только ТТГ, но и сТ4, сТ3 [68].

Анализ данных клинических исследований, оценивающих влияние СТЛ на качество жизни у пациентов после радикального лечения по поводу ДРЩЖ, показывает тенденцию противоположности их результатов и выводов, это касается как физической, так и эмоциональной сфер. Неоднозначность результатов связана с различным дизайном исследований (по уровню супрессии ТТГ и тиреоидных гормонов, продолжительности наблюдений и др.), малыми размерами выборок и, использованием разных шкал для оценки составляющих качества жизни [68].

Перед рассмотрением вопроса качества жизни при СТЛ необходимо отметить неоднозначность и данных более масштабных исследований, оценивающих влияние эндогенного СКТ на развитие когнитивных и тревожно-депрессивных расстройств. В нескольких исследованиях отмечается взаимосвязь наличия эндогенного СКТ и болезнью Альцгеймера и старческой деменцией [65, 100, 119, 148, 183]. Однако, в исследовании (Т.Ж. van der Cammen et al., 2003 г.) на 829 пожилых больных не было обнаружено ассоциации между уровнем ТТГ и болезнью Альцгеймера [81]. Также не выявлено связи между СКТ и нарушением когнитивных функций, депрессией и тревожными состояниями при проведении поперечного исследования L.M. Roberts, H. Pattison, A. Roalfe et al., 2006 г. (n=127 с СКТ в возрасте старше 65 лет в сравнении с группой контроля) [200]. Скорее всего, при деменции низкий уровень ТТГ является следствием заболевания, к тому же такие факторы как аутоиммунная агрессия, сосудистый компонент и депрессия могут быть причиной подавления уровня ТТГ и деменции. Кроме того, в популяционных исследованиях, в отличие от клинических, отсутствуют сведения о симптоматике тиреотоксикоза и полные данные лабораторных обследований (сТ4 и сТ3 и др.) [68].

В клинических исследованиях прослеживаются разнообразные данные о влиянии СТЛ на психоневрологические параметры. Так, во многих исследованиях не было выявлено связи эндогенного СКТ с развитием

когнитивных нарушений [70, 173, 202, 203], и даже отмечалось улучшение когнитивных способностей с более высоким уровнем тиреоидных гормонов [173, 202, 203], в части из этих публикаций указывалось на изменения в шкалах оценки настроения. Однако, В. Schlote и соавт. (1992 г.) в своем исследовании не отметили значительных отличий в оценке настроения у больных на СТЛ [206]. J. Jaracz, A. Kucharska et al. (2012 г.) сообщили о наличии нервно-психической недостаточности [144] у этой категории.

При оценке качества жизни пациентов на СТЛ в одних исследованиях выявлено его снижение по некоторым пунктам [67, 95, 76, 202, 203, 208], в тоже время повышенные показатели при исследовании других функций [202, 203, 208] или отсутствовали различия при оценке показателей качества жизни в целом [64].

Так, с использованием опросника SF-36 в исследовании R. Crevenna, G. Zettinig, M. Keilani (2003 г.) [95], выявлено значительное снижение качества жизни у пациентов после первичного лечения ДРЩЖ, получающих СТЛ, в пунктах «жизненная активность», «ролевое физическое и эмоциональное функционирование», «социальное функционирование» и «психическое здоровье», в большей степени у мужчин. Особенно снижение показателей наблюдалось в первый год после хирургического лечения, в дальнейшем сохранялись более низкие показатели по шкалам ролевого эмоционального функционирования и жизненной активности [95].

Исследование J.I. Botella-Carretero et al. включило 18 пациентов с ДРЩЖ, с уровнем ТТГ менее 0,1 мЕд/л (средний возраст 44 ± 13 лет). По опроснику Nottingham Health Profile по сравнению с группой здоровых пациенты на СТЛ имели отклонения нескольких показателей, таких как: балл общего самочувствия, эмоциональных пунктов, нарушение сна и социальных пунктов. Выявлено изменение показателей психического здоровья, общего состояния здоровья и социальной функции по опроснику SF-36 ($p < 0,05$), но большинство пациентов имело повышенный уровень сТ4, т.е. имел место

явный тиреотоксикоз. Качество жизни и когнитивные функции были сопоставимы с группой контроля, при отмене левотироксина через 4-7 дней, когда пациенты имели нормальные значения сТ4 и сТ3 сыворотки [76].

В двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании М.Н. Samuels, K.G Schuff, N.E. Carlson et al., 2008 г., оценивающим влияние ятрогенного СКТ (n=33) на качество жизни, психоэмоциональное состояние и когнитивные функции обнаружили, что при переводе пациентов с ЗТЛ на СТЛ (средний уровень ТТГ – 2,15 и 0,17 мЕд/л соответственно; $p < 0,0001$) через 12 недель проведения СТЛ показатели качества жизни немного ухудшались, а психоэмоциональное состояние, познавательные способности и двигательная память улучшались, что коррелировало с изменениями показателей в опросниках SF-36 и POMS с уровнем сТ3. Это может свидетельствовать о том, что тиреоидные гормоны непосредственно воздействуют на области мозга, ответственные за эмоциональное состояние и двигательную функцию [203].

Несколько отличаются результаты ниже представленных исследовательских работ. Так, в многоцентровом исследовании P.R. Schroeder et al., 2006 г. (228 человек с ДРЦЖ на СТЛ в сравнении со взрослыми здоровыми обследуемыми населения США, использовался опросник SF-36) в шести из восьми категорий оценки оказались выше в сравнении с ответами здоровых, за исключением незначительно низких баллов состояния общего и психического здоровья [208]. В другом исследовании (R.J. Bell, L. Rivera-Woll, S.L. Davison, 2007 г.), где использовался тот же опросник, также не обнаружено снижение качества жизни у женщин на СТЛ, в том числе не отмечалось увеличения риска сердечно-сосудистых событий [64].

C.F. Eustatia-Rutten, E.P. Corssmit, A.M. Pereira A.M. et al., 2006 г. сделали выводы, что у пациентов, получающих СТЛ в течение длительного времени (после комбинированного лечения по поводу ДРЦЖ), не

происходит снижения качества жизни в динамике наблюдения. Эти пациенты мало отличаются от здоровых людей в отношении настроения, усталости и соматических симптомов (шкала оценки симптомов тиреотоксикоза). Но уровень депрессии в этой группе остается более высоким (согласно Госпитальной шкале тревоги и депрессии). Интересно, что при снижении дозы L-T4 и нормализации уровня ТТГ, не прослеживалось изменений по шкале тиреотоксикоза [112].

В поперечном исследовании случай-контроль Н.С. Hoftijzer, К.А. Heemstra, Е.Р.М. Corssmit, 2008 г., оценивалось качество жизни и показатели настроения у 153 пациентов после тиреоидэктомии и лечения радиоактивным йодом с разной степенью подавления уровня ТТГ (менее 0,1 мЕд/л и менее 0,4 мЕд/л) и на ЗТЛ. Средняя продолжительность лечения таких пациентов составила 6,34 лет. Для оценки использовались четыре вида опросников (SF-36, Госпитальная шкала тревоги и депрессии, вопросник соматоформных расстройств, MFI-20), включающие многочисленные аспекты физического, психологического здоровья и социальной функции. Уровни ТТГ не повлияли на оценку качества жизни, а продолжительность лечения была важным независимым предиктором для качества жизни. Авторы сделали выводы, что качество жизни у пациентов, после первичного лечения ДРЦЖ, снижается независимо от уровня подавленности ТТГ (возможно связаны с самим фактом лечения онкологического заболевания), а параметры качества жизни, снижающиеся обратно пропорционально от продолжительности лечения, восстанавливаются после прекращения СТЛ [132].

Таким образом, результаты исследований качества жизни у пациентов, получающих СТЛ неоднозначны в виду отсутствия стабильности уровня ТТГ, СТ4 и сТ3 у некоторых больных, различий в группах по уровням ТТГ и тиреоидных гормонов, что требует дальнейшего углубленного изучения терапевтического потенциала различных уровней супрессии ТТГ и продолжительности СТЛ с учетом оптимальной переносимости. Наличие

симптомов тиреотоксикоза у больных, получающих супрессивные дозы тироксина, следует учитывать при принятии решения о целевом уровне подавления ТТГ при ДРЦЖ. Это особенно важно у пациентов с низким риском радикально пролеченным РЦЖ, что диктует необходимость долгосрочной терапии левотироксином, но не требует агрессивной супрессии ТТГ [68].

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общие сведения о больных

Работа выполнена на кафедре факультетской терапии и эндокринологии (зав. кафедрой, д.м.н., проф. О.Г. Смоленская), Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» (ректор – д.м.н., проф. С.М. Кутепов). Набор пациентов начат с 2010 года, наблюдение за больными осуществлялось на базе амбулаторно-консультативного отделения эндокринологического центра (зав. отделением М.П. Иванова) муниципального автономного учреждения «Городской клинической больницы №40» г. Екатеринбурга (главный врач – А.И. Прудков). Лабораторная диагностика проведена в биохимической лаборатории МАУ «ГКБ № 40» (зав. лабораторией – З.Э. Чечик) и МАУ «Клинико-диагностический центр» в лаборатории биохимии (зав. лабораторией к.б.н. С.В. Беляева, директор центра – д.м.н., проф. Я.Б. Бейкин).

Проведено двухлетнее когортное наблюдательное проспективное исследование, включающее 90 женщин: первую группу составили 30 пациенток, получающих СТЛ после радикального лечения ДРЩЖ, вторая группа (группа сравнения) состояла из 30 пациенток на ЗТЛ с компенсированным первичным гипотиреозом. Группу контроля составили 30 женщин с нормальной функцией щитовидной железы. Оценка параметров проводилась изначально, через 6 и 12 мес. наблюдения, далее через 2 года.

Критерии включения/исключения в данное исследование:

Критерии включения в группу I (СТЛ):

1. Женщины в возрасте от 18 до 65 лет;
2. Стабильная супрессия ТТГ в группе пациентов на СТЛ более 3 месяцев до 0,4 мЕд/л;

3. Информированное согласие больного на участие в данном исследовании.

Критерии включения в группу II (компенсированный тиреотоксикоз):

1. Возраст от 18 до 65 лет;
2. Компенсированный гипотиреоз на момент исследования ТТГ в пределах 0,4-4,0 мЕд/л;
3. Информированное согласие больного на участие в данном исследовании.

Критерии включения в группу контроля:

1. Женщины в возрасте 18-65 лет;
2. Уровень ТТГ в пределах референсных значений 0,4-4,0 мЕд/л
3. Информированное согласие на участие в данном исследовании.

Критерии исключения:

1. Возраст моложе 18 и старше 65 лет;
2. Наличие тиреотоксикоза до хирургического лечения по поводу ДРЩЖ, диффузного токсического зоба, многоузлового токсического зоба, тиреотоксической аденомы; указания на деструктивные тиреоидиты в анамнезе;
3. Наличие ятрогенного тиреотоксикоза (уровень ТТГ подавлен, сТ4, сТ3 выше нормальных значений) в анамнезе;
4. Наличие установленного диагноза сахарного диабета;
5. Сердечно-сосудистые заболевания, являющиеся противопоказанием для назначения супрессивных доз левотироксина (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь III стадии, кардиомиопатии, клапанные поражения сердца, гемодинамически значимые нарушения ритма, сердечная недостаточность);
6. Наличие выраженной почечной, печеночной, дыхательной недостаточности;

7. Хронические интоксикации (алкоголизм, наркомания);
8. Пациенты на гиполипидемической терапии (или получающие препараты, влияющие на липидный обмен) до исследования;
9. Беременность и лактация.
10. Наличие других эндокринных заболеваний: синдрома гиперпролактинемии, гиперкортицизма, аденомы гипофиза, гормональноактивные и гормональнонеактивные образований надпочечников, надпочечниковой недостаточности, гипопитуитаризма.

На начальном этапе проводился скрининг пациентов, получающих СТЛ и ЗТЛ. Исходя из критериев включения/исключения, было отобрано 30 женщин в первую группу из 48 (46 женщин и 2 мужчин) человек, 30 женщин во вторую группу из 42 пациентов (все женщины), в группу контроля 30 женщин из (30 женщин, 1 мужчина) человек. Для установления эквивалентности групп [19] по гендерному признаку в исследование взяты только женщины.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

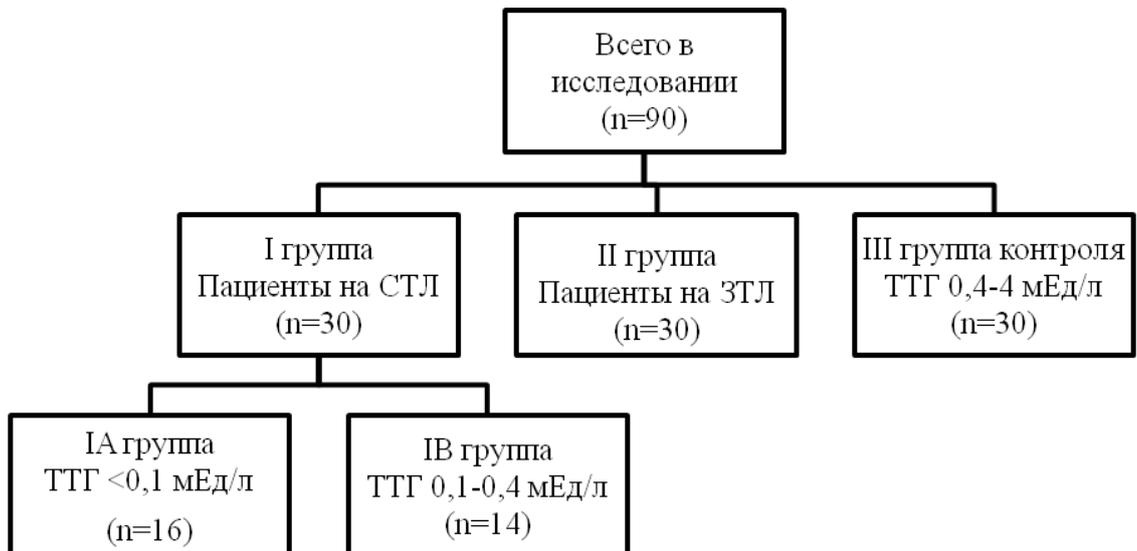


Рис. 1. Дизайн исследования

В группу пациентов, получающих СТЛ (I группа), было отобрано 30 женщин, после радикального лечения ДРЩЖ, находившихся на ТТГ-

подавляющей терапии более 3 мес. (см. табл. 1). Средний возраст составил 47,27(11,9) лет (95% ДИ: 42,76 – 51,78). Длительность СТЛ в среднем составил от 3 мес. до 10 лет.

Из первой группы в процессе наблюдения сформировано 2 подгруппы: IA - пациенты с подавлением уровня ТТГ менее 0,1 мЕд/л, вторая подгруппа (IB) – пациенты с уровнем ТТГ от 0,1 до 0,4 мЕд/л. Средний возраст женщин в IA подгруппе составил 39,0 (10,1) лет, во IB подгруппе 54,8 (8,7) лет ($t=4,556$, $p=0,000$).

Во II-ю группу отобраны женщины с компенсированным гипотиреозом (не менее 3 мес.), имеющие уровень ТТГ в пределах 0,4-4,0 мЕд/л. Группу составили 14 пациенток (46,7 %) после хирургического лечения по поводу эутиреоидного узлового зоба без предшествующего нарушения функции (тиреотоксикоза или гипотиреоза) и 16 женщин (53,3%) с аутоиммунным тиреоидитом. Длительность приема левотироксина составил от 4 до 372 мес., в среднем 103,2(92,1) мес. (Me 84 мес).

Таблица 1

Исходные показатели уровней ТТГ и сТ4 в исследуемых группах

Показатели	I группа СТЛ	II группа (компен- сированный гипотиреоз)	Группа контроля	p
ТТГ (мЕд/л)	0,15(0,13) Me=0,1 [0,1-0,2] n=30	2,63(1,11) Me=2,82 [2,2-3,05] n=30	1,92(0,91) Me=1,9 [1,58-2,27] n=30	p<0,001 p1-2<0,001 p1-3<0,001 p2-3<0,001
сТ4 (пмоль/л)	17,61(3,72) Me=18,1 [16,12-19,11] n=27	14,39(3,59) Me=14,6 [12,61-16,17] n=19	14,54(2,57) Me=14,5 [13,38-15,71] n=22	p=0,002 p1-2=0,005 p1-3=0,002 p2-3=0,877

Примечания: M(SO) - среднее значение(стандартное отклонение), Me – медиана, [] – 95% доверительный интервал, n – число результатов исследований, p – статистическая значимость при проведении дисперсионного анализа с процедурой Даннетта, p1-2 – статистическая значимость полученного результата между группой СТЛ и ЗТЛ, p1-3 – статистическая значимость между группой СТЛ и контроля, p2-3 – статистическая значимость между группой ЗТЛ и контроля.

Группы были сопоставимы по возрасту ($p=0,476$) и возрастным категориям ($p=0,874$), антропометрическим показателям, данные представлены в таблицах 2, 3, 4.

Таблица 2

Характеристика групп по возрасту

Показатели	группы	n*	M(CO)	Me	Min	Max	p
Возраст (годы)	I	30	47,3(11,9)	48,5	27	65	$p=0,476$ $p_{1-2}=0,263$ $p_{1-3}=0,951$ $p_{2-3}=0,316$
	II	30	50,8(12,1)	55	18	65	
	контроль	30	47,5(13,2)	48,5	23	65	

Примечание: n – количество наблюдений, M(CO) – среднее значение (стандартное отклонение), p – статистическая значимость при проведении дисперсионного анализа, p_{1-2} – статистическая значимость полученного результата между группой СТЛ и ЗТЛ, p_{1-3} – статистическая значимость между группой СТЛ и контроля, p_{2-3} – статистическая значимость между группой ЗТЛ и контроля.

Таблица 3

Распределение пациентов в исследуемых группах по возрастным категориям

№	Исследуемые группы		Распределение по возрасту							
	Вид лечения	n	18-30 лет		30-39 лет		40-49 лет		50-65 лет	
			Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	СТЛ-I группа	30	2	6,7	8	26,7	6	20	14	46,7
2	ЗТЛ- II группа	30	3	10	1	3,3	6	20	20	66,7
3	контроль	30	3	10	6	20	6	20	15	50
4	Всего	90	8	8,9	15	16,7	18	20	49	54,4

Примечание: $N=0,270$, $p=0,874$

Средние значения ИМТ составили соответственно в трех группах: 28,3(6,2) кг/м², 27,3(4,5) кг/м², 26,7(6,15) кг/м², $p=0,563$ (табл. 4). Средние показатели окружности талии изначально были несколько выше в группе СТЛ 88,5(15,2) см, но статистически достоверно не отличались от группы ЗТЛ и контроля, соответственно 86,95(10,7) и 84,6(14,7) ($p=0,536$).

Характеристика групп по антропометрическим показателям представлена в таблице 4.

Таблица 4

Исходные антропометрические показатели

Показатели	группы	n	M(SO)	Me	Min	Max	p
Масса тела (кг)	I	30	73,4(16,03)	73	43	111	p=0,621
	II	30	72,6(12,08)	70,3	52	104	p1-2=0,828
	контроль	30	69,8(16,64)	65	43	115	p1-3=0,397 p2-3=0,459
Рост (см)	I	30	161,3(5,04)	162	152	172	p=0,438
	II	30	163,1(5,28)	164	152	173	p1-2=0,126
	контроль	30	161,8(6,01)	162	147	176	p1-3=0,728 p2-3=0,377
ИМТ (кг/м ²)	I	30	28,27(6,2)	27,9	18,5	40	p=0,563
	II	30	27,32(4,5)	26,9	20,8	38,2	p1-2=0,500
	контроль	30	26,7(6,15)	25,2	16,7	43,23	p1-3=0,329 p2-3=0,658
ОТ (см)	I	30	88,5(15,2)	88	62	116	p=0,536
	II	30	86,95(10,7)	86,5	70	108	p1-2=0,649
	контроль	30	84,6 (14,7)	85	61	125	p1-3=0,316 p2-3=0,482
ОТ/ОБ	I	30	0,83(0,06)	0,84	0,69	0,94	0,277
	II	30	0,83(0,06)	0,82	0,7	0,93	p1-2=1,0
	контроль	30	0,8(0,06)	0,81	0,66	0,92	p1-3=0,058 p2-3=0,058

Примечание: n – количество наблюдений, M(SO) – среднее значение (стандартное отклонение), p – статистическая значимость при проведении дисперсионного анализа, p1-2 – статистическая значимость полученного результата между группой СТЛ и ЗТЛ, p1-3 – статистическая значимость между группой СТЛ и контроля, p2-3 – статистическая значимость между группой ЗТЛ и контроля.

При включении пациентов в исследование учитывалось наличие сопутствующих и перенесенных заболеваний для дальнейшей корректировки при оценке качества жизни. Различий между группами по основным заболеваниям не наблюдалось, за исключением отсутствия в анамнезе желчно-каменной болезни у пациенток на СТЛ после радикального лечения ДРЦЖ, а также наличия послеоперационного гипопаратиреоза в группе СТЛ и компенсированного гипотиреоза в стадии клинической компенсации. Сравнительные данные по сопутствующим заболеваниям описаны в табл. 5.

Сопутствующие заболевания у пациенток в трех группах

Нозология	I группа СТЛ n=30	II группа ЗТЛ n=30	Группа контроля n=30	p
1.1 Артериальная гипертензия (I и II ст.)	36,7% (11/30)	26,7% (8/30)	30% (9/30)	p1-2 = 0,58 p1-3 = 0,78 p2-3 = 1,0
2.1. НАЖБП	36,7% (11/30)	46,7% (14/30)	33,3% (10/30)	p1-2 = 0,6 p1-3 = 1,0 p2-3 = 0,429
2.2. Холестероз и полипоз желчного пузыря	6,7% (2/30)	40,7% (10/27)	14,8% (4/27)	p1-2 = 0,02* p1-3 = 0,67 p2-3 = 0,13
2.3. Хронический бескаменный холецистит	16,7% (5/30)	14,8% (4/27)	18,5% (5/27)	p1-2 = 0,74 p1-3 = 1,0 p2-3 = 0,74
2.4. Желчно-каменная болезнь	-	16,7% (5/30)	10% (3/30)	p1-2 = 0,05* p1-3 = 0,24 p2-3 = 0,7
2.5. Функциональные гипербилирубинемии (синдром Жильбера)	3,3% (1/30)	3,3% (1/30)	-	p1-2 = 1,0 p1-3 = 1,0 p2-3 = 1,0
2.6. Гемангиома печени	6,7% (2/30)	6,7% (2/30)	-	p1-2 = 1,0 p1-3 = 0,49 p2-3 = 0,49
2.7. Хронический панкреатит	26,7% (8/30)	46,7% (14/30)	23,3% (7/30)	p1-2 = 0,18 p1-3 = 1,0 p2-3 = 0,1
2.8. Гастриты в анамнезе (хеликобактерные)	3,3% (1/30)	6,7% (2/30)	6,7% (2/30)	p1-2 = 1,0 p1-3 = 1,0 p2-3 = 1,0
3.1. Мочекаменная болезнь	3,3% (1/30)	6,7% (2/30)	10% (3/30)	p1-2 = 1,0 p1-3 = 0,61 p2-3 = 0,68
3.2. Хронический пиелонефрит вне обострения	3,3% (1/30)	13,3% (4/30)	10% (3/30)	p1-2 = 0,35 p1-3 = 0,61 p2-3 = 1,0
3.3. Кисты почек	3,3% (1/30)	10% (3/30)	6,7% (2/30)	p1-2 = 0,61 p1-3 = 1,0 p2-3 = 0,68
4.1. Миома матки и (оперированные и неоперированные)	10% (3/30)	10% (3/30)	16,7% (5/30)	p1-2 = 1,0 p1-3 = 0,7 p2-3 = 0,7
4.2. Бесплодие	3,3% (1/30)	3,3% (1/30)	6,7% (2/30)	p1-2 = 1,0 p1-3 = 1,0 p2-3 = 1,0
4.3. Нарушение	7,7%	18,2%	7,1%	p1-2 = 0,58

менструального цикла (у женщин в пременопаузе)	(1/13)	(2/11)	(1/14)	p1-3 = 1,0 p2-3 = 0,56
4.4. Эндометриоз	3,3% (1/30)	6,7% (2/30)	6,7% (2/30)	p1-2 = 1,0 p1-3 = 1,0 p2-3 = 1,0
5.1.Остеоартроз суставов нижних конечностей	23,3% (7/30)	30% (9/30)	23,3% (7/30)	p1-2 = 0,77 p1-3 = 1,0 p2-3 = 0,77
5.2.Остеопороз/остеопения	13,3% (4/30)	6,7% (2/30)	6,7% (2/30)	p1-2 = 0,67 p1-3 = 0,67 p2-3 = 1,0
6.1. Псориаз	3,3% (1/30)	-	3,3% (1/30)	p1-2 = 1,0 p1-3 = 1,0 p2-3 = 1,0
7.1 Блостома молочных желез оперированная	3,3% (1/30)	3,3% (1/30)	6,7% (2/30)	p1-2 = 1,0 p1-3 = 1,0 p2-3 = 0,49
7.2 Рак кожи (базалиома) в анамнезе	6,7% (2/30)	-	-	p1-2 = 0,49 p1-3 = 0,49 p2-3 = 1,0
7.3 Лимфогрануломатоз в анамнезе	3,3% (1/30)	-	-	p1-2 = 1,0 p1-3 = 1,0 p2-3 = 1,0
8.1.Послеоперационный гипопаратиреоз (компенсация)	23,3% (7/30)	6,7% (2/30)	-	p1-2 = 0,15 p1-3 = 0,01* p2-3 = 0,49

Примечание: * - статистически значимые различия, p – статистическая значимость точного критерия Фишера, p1-2 - статистическая значимость полученного результата между группой СТЛ и ЗТЛ, p1-3 – статистическая значимость между группой СТЛ и контроля, p2-3 – статистическая значимость между группой ЗТЛ и контроля.

2.2. Методы исследования

При клиническом обследовании учитывались жалобы пациентов, анализировались сопутствующие соматические расстройства. Показатели качества жизни оценивались с использованием опросника SF-36 (The MOS 36-item Short Form Health Survey, 1994 г.) на втором году проводимого исследования [235]. Оценка психологического благополучия пациентов проводилась с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS, A.S. Zigmond, R.P. Snath, 1983 г.), которая относится к субъективным психометрическим методикам, предназначенным для скрининга тревожно-депрессивных расстройств в клинической практике [6]. Шкала составлена из

двух подшкал: «тревога» и «депрессия», каждому утверждению соответствует 4 варианта ответа, в зависимости от выраженности симптоматики (от 0-отсутствие до 3-максимальная выраженность). Для интерпретации результатов подсчитывался максимальный показатель по каждой подшкале: 0-7 – отсутствие тревоги и депрессии, 8-10 – «субклинически выраженные тревога и депрессия, 11 и более баллов – «клинически выраженная тревога и депрессия [6].

Исследовались антропометрические характеристики (масса тела, рост, ОТ, ОБ) с дальнейшим расчетом индекса массы тела по формуле Кетле - $ИМТ = \text{масса тела (кг)}/\text{рост (м}^2\text{)}$, соотношения ОТ/ОБ и индекса висцерального ожирения (ИВО) по формуле для женщин: $ИВО(VAI)=ОТ/(36,58+(1,89\times ИМТ))\times(ТГ/0,81)\times(1,52/ЛПВП)$ [43].

Функциональные обследования (ЧСС, САД, ДАД, ЭКГ) были учтены при выявлении сопутствующих заболеваний.

Степень ожирения классифицировалась в соответствии с рекомендациями ВОЗ, 1997 г. в соответствии с ИМТ. Диагностика абдоминально-висцерального ожирения проводилось по критериям, предложенным Международной федерацией диабета (IDF) в 2005 г., согласно которым за абдоминальное принято ожирение при окружности талии у женщин ≥ 80 см [2].

Диагностика нарушений ритма у пациентов проводилась по результатам ЭКГ [22]. Количественные показатели данных ЭКГ не были взяты в статистический расчет. В оценку были взяты конечные точки: нарушение ритма и ожидаемые сердечно-сосудистые события (ОКС, инфаркт миокарда).

Лабораторное обследование включало общий анализ крови, биохимический анализ крови, определение уровня гормонов щитовидной железы, ИРИ и глюкозы плазмы крови натощак, с последующим расчетом индекса НОМА, гликогемоглобина (HbA_{1c}), исследований показателей

электролитного обмена. Забор крови осуществлялся с 8-00 до 9-00 часов утра.

Общий анализ крови определяли с помощью системы клеточного анализа UNICEL DXH 800 COULTER (производитель Beckman Coulter, США). Нормативные показатели составили для лейкоцитов $4,4 - 8,8 \times 10^9/\text{л}$, эритроцитов $3,8 - 6,1 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобина 120-160 г/л, гематокрита 36,7 – %, для среднего объема эритроцита (MCV) 73-96,2 фл, среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH) 23,8 – 33,4 пг, средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC) 325 – 363 г/л, ширины распределения эритроцитов (RDW) 12,1 – 16,2%, для числа тромбоцитов $180-400 \times 10^9/\text{л}$, среднего объема тромбоцита (MPV) 7,4 – 11,4 фл. Показатели лимфоцитарной формулы рассчитывались в процентном соотношении. Нормальные показатели для нейтрофилов считались в пределах от 43,5 до 73,5%, лимфоцитов 25 – 40%, моноцитов 5 - 12%, эозинофилов 0 – 5%, базофилов 0 – 0,2%. Для скорости оседания эритроцитов за нормативы приняты показатели, рекомендуемые для женщин – до 15 мм/ч.

Диагноз анемии устанавливался на основании сниженного уровня гемоглобина (менее 120 г/л), эритроцитов, гематокрита, MCH менее 23,8 пг (гипохромная анемия) и MCV менее 73 фл (микроцитарная анемия), повышения RDW. По степени тяжести анемия классифицировалась как легкая, при уровне гемоглобина от 90 до 119 г/л, показателей гемоглобина менее 90 г/л у обследованных лиц не зафиксировано, диагноз латентного дефицита железа подтверждался, если значения гемоглобина и MCV были в пределах нормы [24, 41] при низком уровне железа сыворотки, уровень ферритина исследовался по показаниям для дифференциальной диагностики микро- и макроцитарной анемий (только у некоторых пациентов), поэтому его значения не взяты в статистический расчет. Степень анизоцитоза определялось на основании RDW (более 16%).

Биохимический анализ крови, включающий определение уровней билирубина (норма для общего билирубина 1,7-20 мкмоль/л), трансаминаз (нормы АЛТ до 45 МЕ/л, АСТ до 35 МЕ/л), щелочной фосфатазы (норма 30,0-120,0 Ед/л), ГГТП (до 55 Ед/л), глюкозы (3,3-6,1 ммоль/л), мочевины (1,7-8,3 ммоль/л), креатинина (44,0-110,0 мкмоль/л), общего белка (66,0-87,0 г/л), общего кальция сыворотки крови (2,2-2,65 ммоль/л), железа (10,7-32,2 мкмоль/л), креатинфосфокиназы (до 171,0 Ед/л), калия (3,5 -5,3 ммоль/л), натрия (135,0 – 148, 0 ммоль/л) проводился биохимическим автоматическим анализатором OLYMPUS AU400 (Япония).

Исследование липидного спектра включало определение общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТрГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), и осуществлялось на биохимическом автоматическом анализаторе OLYMPUS AU400 (Япония). Концентрация ХС ЛПНП была рассчитана по формуле Friedwald [2, 5]: $\text{ХС ЛПНП (моль/л)} = \text{общий холестерин} - (\text{ХС ЛПВП} + 0,45 \times \text{ТрГ})$. Коэффициент атерогенности рассчитывали по формуле: $\text{КА} = (\text{Общий холестерин} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}$ [2].

За нормальные уровни концентрации липидов приняты значения, указанные в нормативных значениях данного анализатора, соответственно для ОХС 0 – 5,3 ммоль/л, ТрГ 0 – 1,7 ммоль/л, уровня ХС ЛПНП до 3,3 ммоль/л. За нормальные показатели ХС ЛПВП приняты значения более 1,2 ммоль/л, рекомендуемые экспертами ВОЗ для женщин.

Исследование уровня ТТГ, сТ4, сТ3, АТ-ТГ в сыворотке крови выполнялось на автоматическом анализаторе «ADVIA Centaur» (фирма «Siemens») методом усиленной хемилюминесценции. За нормальные значения ТТГ взяты показатели 0,4-4 мМЕ/л, сТ4 до 25 пмоль/л, сТ3 до 8 пмоль/л.

Определение уровня HbA1C осуществлялась в цельной крови с ЭДТА на хроматографическом анализаторе D-10 фирмы «Bio-Rad» (NGSP). За

норму принимались показатели HbA1C менее 6 %, диагноз сахарного диабета устанавливался при HbA1C более 6,5% [1, 17].

На анализаторе Unicel DXI 800 (Beckman Coulter, США) в сыворотке крови методом электрохемилюминесцентного анализа определялись концентрации тиреоглобулина и ИРИ (норма до 24,9 мМЕ/л).

Для косвенной оценки инсулинорезистентности использовался индекс НОМА-IR, который рассчитывался по формуле: [концентрация глюкозы в плазме крови натощак (ммоль/л)]×[концентрация инсулина в плазме крови натощак (мкЕД/л)]/22,5. За норму принимался индекс НОМА-IR равный 2,5 и менее [17].

УЗИ щитовидной железы и брюшной полости осуществлялось на аппарате «Esaote MyLab» (Италия), соответственно линейными датчиками 7,5-10 МГц и 3,5 МГц. По УЗИ ЩЖ оценивались размеры, эхогенность и эхоструктура ЩЖ, наличие увеличения лимфатических узлов шеи.

При проведении УЗИ брюшной полости определялись размеры печени, эхогенность, эхоструктура, четкость сосудистого рисунка, наличие метастатического поражения у пациентов после хирургического лечения ДРЦЖ, учитывалось наличие изменений в гепато-билиарном аппарате и поджелудочной железе.

Диагноз стеатоза печени по данным УЗИ верифицировался при наличии гепатомегалии, дистального затухания эхосигнала, наличия диффузной гиперэхогенности печени, увеличения эхогенности печени в сравнении с эхогенностью почек, нечеткости сосудистого рисунка [9, 204]. При подтверждении диагноза холестероз желчного пузыря учитывались толщина стенки желчного пузыря, региональное повышение эхогенности, наличие эхопозитивных включений в виде пунктирной линии, полипозных разрастаний (пристеночных образований с неровным контуром и структурой), наличие билиарного пристеночного сладжа [9]. Для дифференциальной диагностики холестероза и хронического холецистита

учитывались размеры (увеличение или уменьшение) и форма желчного пузыря, изменение его полости (конкременты, замазкообразная желчь, экзогенная взвесь), изменения в окружающих тканях, анамнестические данные [9].

2.2. Методики лечения и тактика наблюдения пациентов

Пациенты I и II групп (на СТЛ и ЗТЛ) принимали L-T4 утром натощак, за 30-40 минут до завтрака, запивая $\frac{1}{2}$ стакана воды. У конкретного пациента, на период исследования, принимаемый препарат был одного производителя, с целью исключения влияния изменения биодоступности левотироксина разных фармацевтических компаний в процессе наблюдения на значение ТТГ [61].

В I группе, получающей СТЛ после первичного лечения по поводу ДРЩЖ, с целью подтверждения супрессии проводилось исследование уровня ТТГ, для исключения ятрогенного явного тиреотоксикоза исследовался уровень сТ4, по возможности сТ3, которые не должны были превышать максимальные значения, а находится на верхней границе нормы при подавленном уровне ТТГ (субклинический ятрогенный тиреотоксикоз).

Средние дозы левотироксина у пациентов в группе, после радикального лечения по поводу ДРЩЖ составили 130 мкг/сут. (95% ДИ: 115,53-140,3, от 75 до 250), в группе на ЗТЛ 80,0 мкг/сут. (95% ДИ 70,17-89,9, от 25 до 125), $p < 0,001$. Из расчета на массу тела в группе, получающих СТЛ средняя доза L-T4 составила $1,79 \pm 0,42$ (95% ДИ: 1,63-1,95), в группе ЗТЛ $1,12 \pm 0,38$ (95% ДИ 0,98-1,27), $p < 0,001$ (табл. 6).

Средние дозы L-T4 в группах на СТЛ и ЗТЛ

Показатели	группы	n*	Средняя доза	медиана	Min	Max	p
Доза L-T4 (мкг/сут.)	СТЛ	30	130 (115,5-140,3)	125	75	250	<0,001
	ЗТЛ	30	80 (70,2-90,0)	75	25	125	
	Контроль	30	-	-	-	-	
Доза L-T4 мкг/кг массы тела	СТЛ	30	1,79(0,42)	1,7	1,1	2,7	<0,001
	ЗТЛ	30	1,124(0,38)	1,22	2,7	1,87	
	Контроль	30	-	-	-	-	

Примечание: * -n-количество человек в группе

Для исключения персистенции процесса проводились исследование уровня тиреоглобулина, антител к тиреоглобулину, ультразвуковое исследование щитовидной железы и брюшной полости, до включения в исследование 3 пациенткам с ДРЦЖ проведено сканирование всего тела радиоактивным йодом (за 6 и более мес. до начала исследования). Всем пациентам с онкоанамнезом проведена рентгеновская флюорография грудной клетки с целью исключения очаговых процессов в легких.

2.4 Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных и графическое изображение результатов исследования проводились с использованием пакетов STATA (V. 13.0), SPSS for Windows v.12.0 и 22 и EXCEL 2007.

Качественные признаки описывались в процентных и абсолютных значениях. Для сравнения относительных показателей использовались критерии χ^2 и точный критерий Фишера в независимых группах, критерий МакНемара в зависимых группах. Для количественных признаков вычислялись средние значения, медиана (Me), 95% доверительный интервал (95%ДИ), интерквартильные широты (значения 25-го и 75-го перцентилей), диапазон min-max. При сравнении изменчивости различных показателей вычислялся коэффициент вариации по формуле: $KB=(CO/среднее)\times 100\%$.

При сравнении трех групп по порядковым признакам использовался критерий Крускала-Уоллиса (критерий H).

При сравнении трех независимых групп использовался метод дисперсионного анализа, с последующим применением критерия Даннетта для сравнения групп внутри, если дисперсионный анализ показал различия между группами. При сравнении двух независимых выборок использовался критерий Стьюдента, для оценки изменений средних значений в динамике – парный t-критерий. При описании данных, распределенных по приблизительно нормальному закону указывались как средние значения (стандартное отклонение) - $M(SO)$, при описании данных, распределенных ненормально указывался 95% ДИ. Для анализа взаимосвязи между непрерывными переменными использовались коэффициенты корреляции Пирсона (r), если данные были приблизительно нормально распределены, или коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ), при распределении не по нормальному закону хотя бы одной из переменных. Коэффициент ранговой корреляции Кендалла (τ) применялся для выявления взаимосвязи между порядковыми переменными или между одной порядковой и одной непрерывной переменной. Статистически значимыми считались значения критериев и коэффициентов, соответствующие $p < 0,05$ [19].

ГЛАВА 3

КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ НЕКАРДИАЛЬНОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГИПОТИРЕОЗА

3.1. Клинико-антропометрические параметры при проведении терапии гипотиреоза

В данном разделе представлены результаты изучения влияния супрессивной и заместительной терапии левотироксином на некоторые антропометрические характеристики пациентов исходно и в динамике наблюдения в сравнении с группой контроля.

Изначально группы были сопоставимы по росту и массе тела ($p=0,438$, $p=0,621$), результаты представлены в таблице 7. Средние показатели ИМТ составили: в группе на СТЛ 28,3 (6,2) кг/м² (min 18,5 – max 40), в группе с компенсированным гипотиреозом 27,3 (4,5) кг/м² (min 20,8- max 38,2) , в группе контроля 26,7 (6,2) кг/м² (min 16,7 – max 43,2), $p=0,563$. Через 6 мес. статистически достоверной разницы средних показателей между группами также не определялось ($p=0,517$) (табл. 7)

Таблица 7

Динамика антропометрических показателей исходно и через 6 мес.

Показатели	I группа		II группа		Группа контроля		p	
	исходно (n=30)	через 6 мес. (n=30)	исходно (n=30)	через 6 мес. (n=30)	исходно (n=30)	через 6 мес. (n=30)	p1	p2
Рост (см)	161,3(5,0)		163,1(5,3)		161,8(6,0)		0,438	
Вес (кг)	73,4(16,0)	73,2(16,0)	72,6(12,1)	72,6(12,1)	69,8(16,6)	69,4(16,1)	0,621	0,576
ИМТ (кг/м ²)	28,3(6,2)	28,2(6,2)	27,3(4,5)	27,3(4,6)	26,7(6,2)	26,5(6,0)	0,563	0,517
ОТ (см)	88,5(15,2)	88,3(15,3)	87,0(10,7)	86,9(10,8)	84,6(14,7)	83,6(14,3)	0,536	0,392
ОБ (см)	106,4(12,0)	106,1(12,2)	105,0(7,5)	104,5(7,0)	104,5(12,7)	103,7(12,2)	0,796	0,691
ОТ/ОБ	0,83(0,06)	0,83(0,07)	0,82(0,06)	0,83(0,06)	0,8(0,06)	0,8(0,06)	0,277	0,168

ИВО	2,0(1,77)	1,86(1,49)	1,82(1,36)	1,87(1,22)	1,65(0,91)	1,52(0,82)	0,624	0,446
-----	-----------	------------	------------	------------	------------	------------	-------	-------

Примечания: p1 - исходно, p2 – через 6 мес. наблюдения между группами; значения представлены в виде M(SO)-среднее значение (стандартное отклонение)

В таблице 8 представлено распределение в зависимости от показателей ИМТ в группах на СТЛ и ЗТЛ. В начале исследования в I группе избыточная масса тела наблюдалась у 30 % больных (9/30), ожирение I-III степени в 36,7% случаев (11/30), т.е. ИМТ более 25 кг/м² имели 2/3 (20/30) пациентов. При этом, только у одной пациентки был дефицит массы тела (ДМТ), через 6 мес. ДМТ наблюдался у двух пациенток (уменьшение массы тела у пациентки с нормальной массой тела). Во II группе ИМТ более 25 кг/м² наблюдался также у 2/3 больных (20/30), но не было пациентов с ожирением III степени и дефицитом массы тела. При сравнении этих групп был применен критерий Манна-Уитни, статистически достоверной разницы между группами не наблюдалось (исходно T=38,0, p>0,06, через 6 мес. T=37,0, p>0,06).

Таблица 8

Распределение по ИМТ в группах исходно и в динамике через 6 мес.

Группы	Динамическое наблюдение		ИМТ					
	В динамике	n	Дефицит массы тела абс.(%)	Идеальная масса тела абс.(%)	Избыточная масса тела абс.(%)	Ожирение		
						I степени абс.(%)	II степени абс.(%)	III степени абс.(%)
I	исходно	30	1 (3,3%)	9 (30,0%)	9 (30,0%)	6 (20,0%)	4 (13,3%)	1 (3,3%)
	через 6 мес.	29	2 (6,9%)	8 (27,6%)	6 (20,7%)	9 (31,0%)	3 (10,3%)	1 (3,4%)
	через 1 год	28	2 7,1%	8 28,6%	8 28,6%	7 25%	3 10,7%	0
	через 2 года	28	1 3,6%	9 32,1%	8 28,6%	7 25%	3 10,7%	0
II	исходно	30	0	10 (33,3%)	13 (43,3%)	5 (16,7%)	2 (6,7%)	0
	через 6 мес.	30	0	9 (30,0%)	14 (46,7%)	5 (16,7%)	2 (6,7%)	0
	через 1	29	0	8	14	5	2	0

	год			27,6%	42,3%	17,2%	6,9%	
	через 2 года	29	0	8 27,6%	13 44,8%	8 27,6%	0	0
Конт- роль	исходно	30	2 (6,7%)	12 (40,0%)	7 (23,3%)	5 (16,7%)	3 (10,0%)	1 (3,3%)
	через 6 мес.	30	2 (6,7%)	12 (40,0%)	7 (23,3%)	7 (23,3%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)
	через 1 год	28	0	12 42,9%	7 25%	6 21,4%	2 7,1%	1 3,6%
	Через 2 года	28	1 3,6%	11 39,3%	6 21,4%	7 25%	2 7,1%	1 3,6%
Всего	исходно	90	3 (3,3%)	31 (34,4%)	29 (32,2%)	16 (17,8%)	9 (10%)	2 (2,2%)
	через 6 мес.	89	4 (4,5%)	29 (32,6%)	27 (30,3%)	21 (23,6%)	6 (6,7)	2 (2,3%)
	через 1 год	85	2 2,4%	28 32,9%	29 34,1%	18 21,2%	7 8,2%	1 1,2%
	через 2 года	85	2 2,4%	28 32,9%	27 31,8%	22 25,9%	5 5,9%	1 1,2%

Показатели ОТ и отношение ОТ/ОБ также статистически достоверно не отличались в группах изначально ($p=0,536$) и через 6 мес. ($p=0,392$), но средние значения ОТ в группе больных на СТЛ были несколько выше, чем в группах у женщин с компенсированным гипотиреозом и контроля: соответственно ОТ 88,5 (15,2) см против 87,0 (10,7) и 84,6 (14,7) см изначально, без дальнейшей динамики к снижению (таблица 7), это отразилось на соотношении ОТ/ОБ.

Через 1 год показатели ИМТ в I группе составили 27,8 (6,1) кг/м², $p=0,430$ и через 2 года 27,6 (5,9) кг/м², $p=0,140$. В группах ЗТЛ и контроля также не отмечалось существенной динамики изменения ИМТ в течение 2 лет, и в конце исследования показатели составили соответственно 27,6 (3,90) кг/м², $p=0,695$ и 27,4 (5,7) кг/м², $p=0,528$ (рис. 2).

ИВО исходно в группе СТЛ составил 2,0(1,77), через 6 мес. 1,86(1,49), через год 1,76(1,07), через 2 года 1,79 (1,03), $p_{1-2}=0,559$, $p_{1-3}=0,249$, $p_{1-4}=0,408$. В группе СТЛ, показатели ИВО соответственно за период наблюдения составили: 1,82(1,26), 1,87(1,22), 1,89(1,26) и 1,9(1,3), $p_{1-2}=0,586$, $p_{1-3}=0,486$, $p_{1-4}=0,389$. В группе контроля показатели ИВО отличались

большой стабильностью: 1,65(0,91), 1,52(0,82), 1,62 (0,83) и 1,61(0,81), $p_{1-2}=0,344$, $p_{1-3}=0,839$, $p_{1-4}=0,787$. На рисунке 3 представлены средние показатели ИВО в течение двух лет наблюдения в группах СТЛ, ЗТЛ и контроля ($p_1=0,624$, $p_2=0,446$, $p_3=0,621$, $p_4=0,570$).

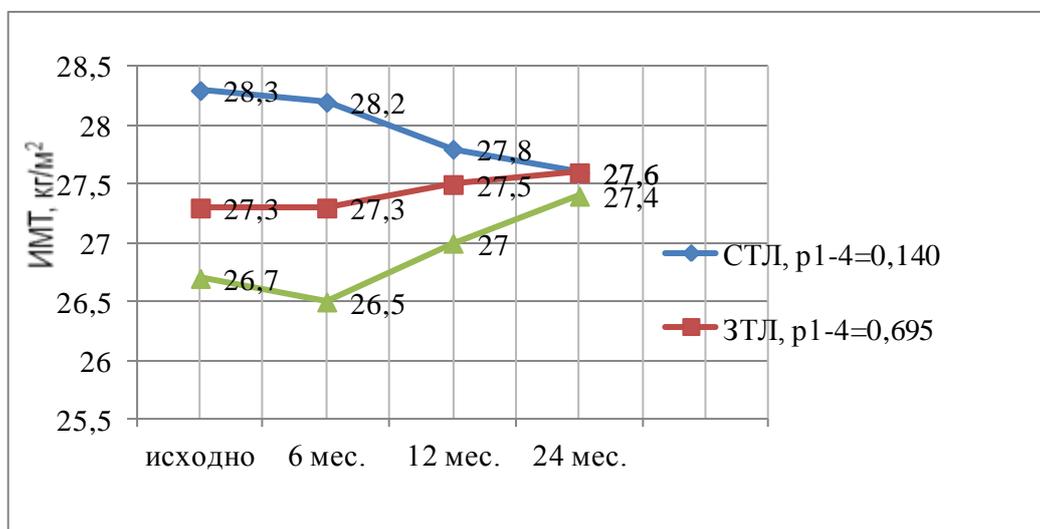


Рис. 2. Динамика ИМТ в течение двух лет наблюдения в группах СТЛ, ЗТЛ и контроля

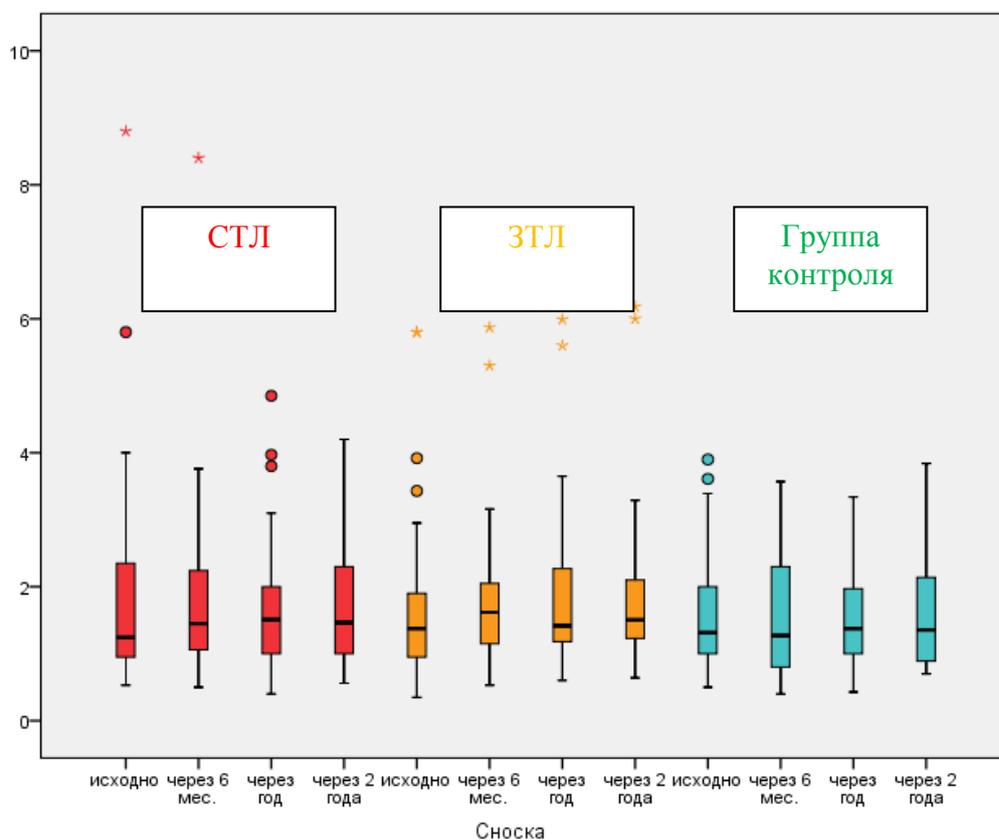


Рис.3. Показатели ИВО в трех группах в течение 2-х лет наблюдения.

При анализе подгрупп в большей мере ИМТ снизился в подгруппе с $\text{TГГ} \leq 0,1$ мМЕ/л соответственно 26,1(6,6) против 25,2(6,0), $p=0,015$, при умеренной супрессии ТГГ 30,7(4,9) против 30,7(6,6) кг/м², $p=0,974$ в конце наблюдения. Динамика ИМТ отражена на рисунке 4.

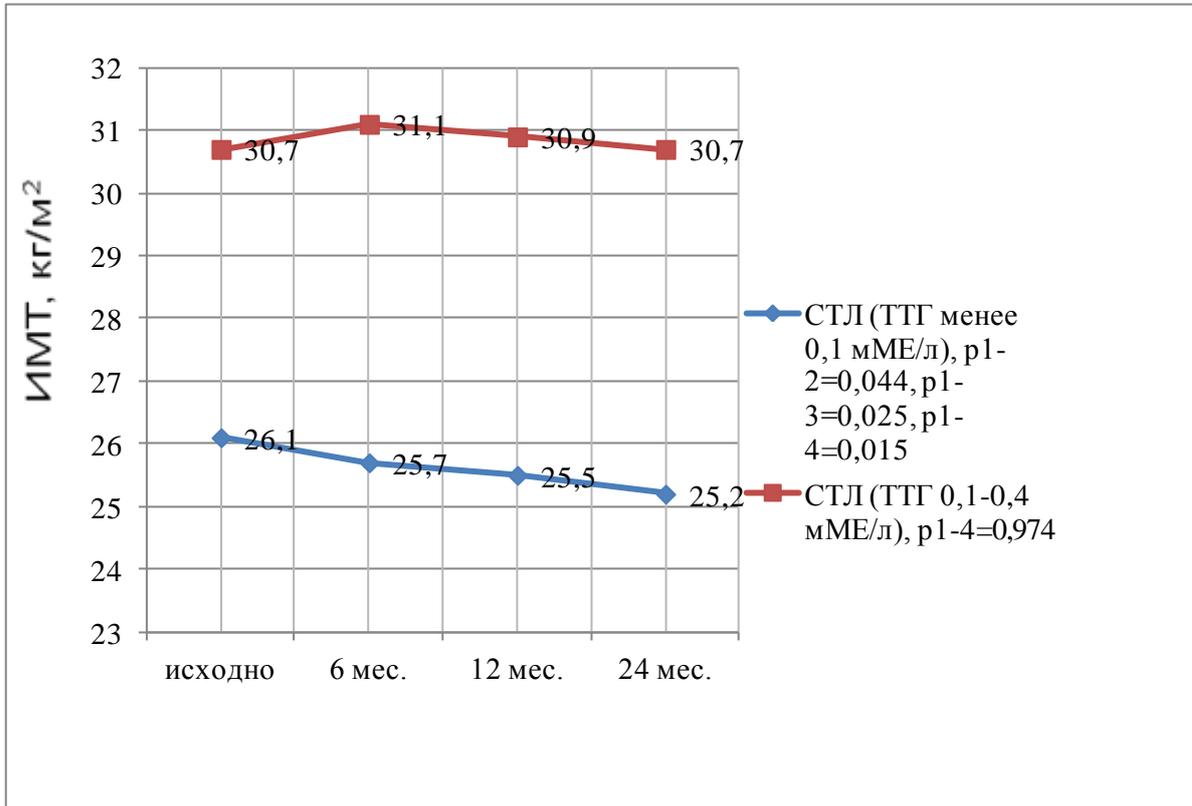


Рис. 4. Динамика ИМТ в IA (ТГГ менее 0,1 мЕд/л) и IB (ТГГ 0,1-0,4 мЕд/л) подгруппах в течение двух лет наблюдения

Средние значения ОТ изначально были сопоставимы в трех группах изначально ($p=0,563$). В группе ДРЦЖ составили: исходно 88,5 (15,2) см, через 6 мес. 88,3 (15,3) см ($p=0,487$), через год 87,6 (14,3) см, $p=0,187$ и через 2 года 86,6 (14,3) см ($p=0,049$). В группах на ЗТЛ и контроля показатели существенно не менялись: исходно и через 2 года соответственно в группе ЗТЛ 87,0(10,7) и 86,8(10,3) см, $p=0,872$, в контроля 84,6(14,7) и 84,7(14,1) см, $p=0,903$ (рис. 5).

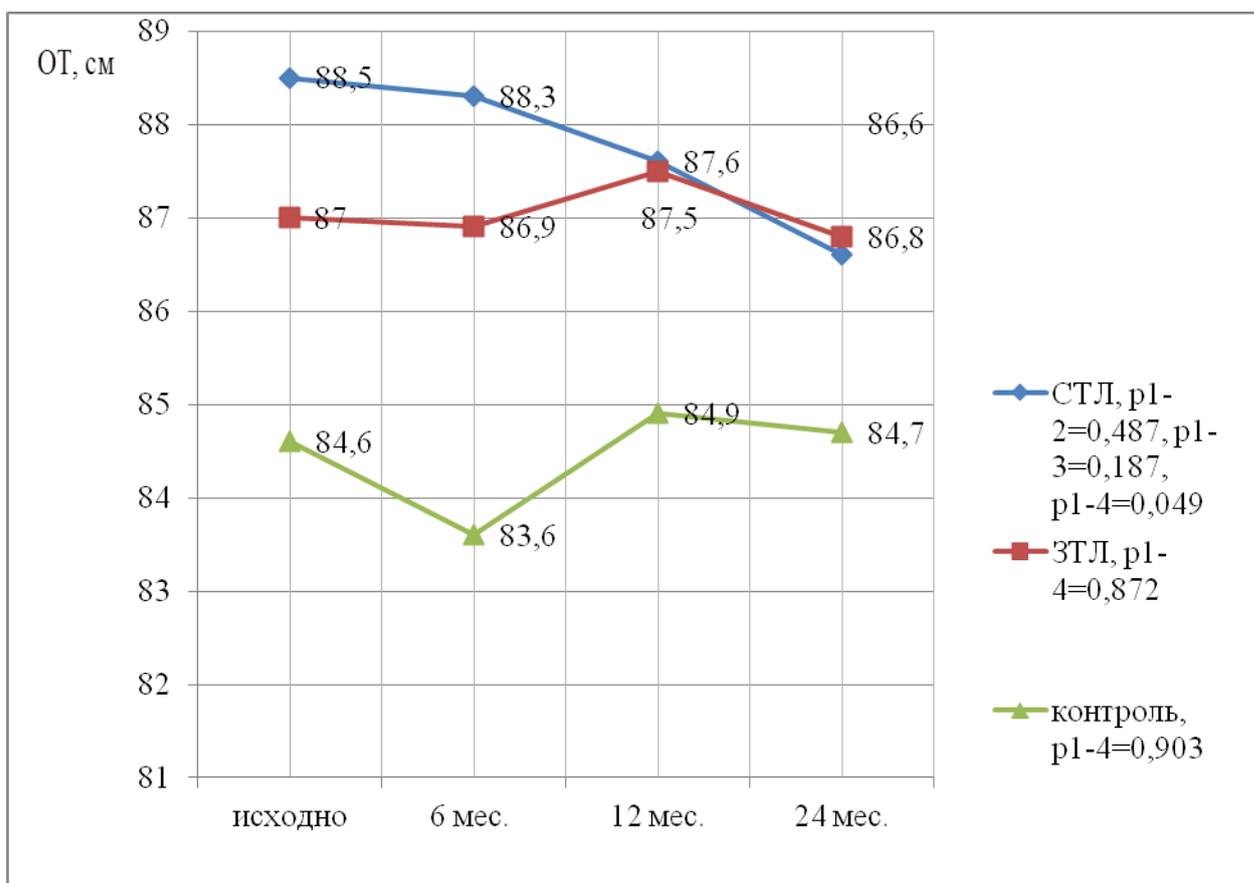


Рис. 5. Динамика показателей ОТ в течение двух лет в группах.

Показатели ОТ между подгруппами СТЛ изначально отличались 81,5(14,4) против 96,6(12,0)см, $p=0,004$. При супрессии $\text{TГГ} \leq 0,1$ мМЕ/л показатели продолжали снижаться и через 2 года составили 70,9(13,6) см ($p=0,006$), при умеренной супрессии значения существенно не изменялись: 95,2(12,0)см ($p=0,482$). Таким образом, уменьшение ОТ наблюдалось за счет подгруппы с уровнем ТГГ менее 0,1 мЕд/л.

Однако не выявлено взаимосвязи антропометрических показателей с уровнем ТГГ. Достоверной корреляции ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ с уровнем ТГГ в целом не обнаружено ($\rho = -0,043$, $p=0,684$; $\rho=0,002$, $p=0,988$, $\rho = -0,057$, $p=0,592$ соответственно). Выявлена положительная корреляция показателей ИМТ и ОТ с возрастом, соответственно $\rho=0,435$, $p=0,000$ и $\rho=0,483$, $p=0,000$, что представлено в таблице 9.

Таблица 9

Корреляционная таблица (коэффициент ранговой корреляции Спирмена) антропометрических показателей со значениями уровня ТТГ и возрастом во всех группах

Показатели	ТТГ, мЕд/л	возраст
ИМТ	-0,043 (p=0,684)	0,435 (p=0,000)*
ОТ	0,002 (p=0,988)	0,483 (p=0,000)*
ОТ/ОБ	-0,057 (p=0,592)	0,486 (p=0,000)*
ИВО	0,049 (p=0,645)	0,234 (p=0,026)

ρ – коэффициент корреляции Спирмена (измеряет линейные соотношения между двумя переменными при распределении данных одной или обеих ненормально) [19]; * - статистически достоверные корреляции.

При экзогенном СКТ при супрессии ТТГ менее 0,1 мЕд/л отмечается снижение ИМТ и ОТ в течение двух лет наблюдения, тогда как при уровне ТТГ 0,1-0,4 мМЕ/л и при компенсированном гипотиреозе эти показатели существенно не изменялись. Во всех группах не выявлено взаимосвязи уровня ТТГ с ИМТ и ОТ, прослеживается положительная корреляция ИМТ и ОТ с возрастом ($\rho=0,041$, $\rho=0,015$).

3.2. Сравнительная характеристика основных лабораторно-метаболических показателей при проведении различных режимов терапии левотироксином

3.2.1. Динамика показателей липидного обмена

Исходно повышение уровня ОХС выше референсных значений обнаружено у 50% (15/30) пациенток, получающих СТЛ, во второй и третьей группах распространенность гиперхолестеринемии составила соответственно

60% (18/30) и 53,3% (16/30) (табл. 10). Женщинам, с гиперхолестеринемией были даны рекомендации по изменению образа жизни: изменение рациона питания и увеличение физической активности. Гиполипидемические препараты первые 6 мес. наблюдения не назначались. В динамике через 6 мес. гиперхолестеринемия наблюдалась в 48,3% (14/29) случаев в группе на СТЛ, во второй и третьей группах показатели остались на прежнем уровне. Статистически значимых отличий распространенности гиперхолестеринемии в трех группах исходно и в динамике через 6 мес. не было выявлено ($\chi^2=0,627$, $p=0,731$; $\chi^2=0,822$, $p=0,663$ соответственно). Не обнаружено также статистически значимых отличий между группами по частоте распространенности гипертриглицеридемии в начале исследования и в динамике: в 1 группе повышенный уровень ТГ выявлен в 26,7% (8/30), во второй группе и третьей группах по 20% ($\chi^2=0,514$, $p=0,773$), через 6 мес. показатели составили соответственно 20,7% (6/29), 23,3% (7/30) и 20,7% (6/30) ($\chi^2=0,111$, $p=0,946$). Увеличение уровня ХС ЛПНП, относящегося к атерогенной фракции, чаще наблюдалось во второй и третьей группах в 66,7% (20/30) и 53,3% (16/30) случаев соответственно, в сравнении с 1 группой (ятрогенным субклиническим тиреотоксикозом) – в 46,7% (14/30), но статистически незначимо ($\chi^2=2,52$, $p=0,284$). Через 6 мес. исследования статистически значимой разницы показателей между группами не наблюдалось ($\chi^2=0,833$, $p=0,659$), хотя на фоне пролонгации лечения L-T4 в группе на ЗТЛ наблюдалось некоторое снижение распространенности гиперхолестеринемии ЛПНП на 10%, но без статистической значимости (МакНемара $\chi^2=1,333$, $p=0,248$).

Исходно снижение фракции ХС ЛПВП, обладающего антиатерогенными свойствами, в большей степени проявилось в 1 группе (СТЛ) у 26,7% (8/30), во 2 и 3 группах показатели составили соответственно 16,7% (5/30) и 10% (4/30) ($\chi^2=1,886$, $p=0,390$). В динамике выявлены статистически значимые отличия распространенности гипо-ХС ЛПВП: в

группе на СТЛ – 37,9% (11/29), на ЗТЛ – 13,3% (4/30), в группе контроля – 10% (3/30) ($\chi^2=8,462$, $p=0,015$). Эти изменения связаны с повышением частоты гипо – ХС ЛПВП на 11,2% в 1 группе на фоне продолжения СТЛ (МакНемара $\chi^2=3,03$, $p=0,082$), и с незначительным улучшением показателей (на 3%) в группе на ЗТЛ и группе контроля. Данные представлены в таблице 10.

Таблица 10

Характеристика распространенности дислипидемии у пациентов, получающих СТЛ, ЗТЛ и контрольной группы исходно и в динамике через 6 месяцев

Показатели	Гипер-ОХС		Гипер-ТГ		Гипо-ХС ЛПВП		Гипер-ХС ЛПНП	
	исходно	через 6 мес.	исходно	через 6 мес.	исходно	через 6 мес.*	исходно	через 6 мес.
I группа (СТЛ)	50,0% (15/30)	50,0% (15/30)	26,7% (8/30)	20,0% (6/30)	26,7% (8/30)	36,7% (11/30)	46,7% (14/30)	46,7% (14/30)
II группа (ЗТЛ)	60% (18/30)	60% (18/30)	20,0% (6/30)	23,3% (7/30)	16,7% (5/30)	13,3% (4/30)	66,7% (20/30)	56,7% (17/30)
III группа (контроль)	53,3% (16/30)	53,3% (16/30)	20,0% (6/30)	20,0% (6/30)	13,3% (4/30)	10% (3/30)	53,3% (16/30)	50% (15/30)
p	p1-2=0,839 P1-3=0,940 P2-3=0,953	p1-2=0,839 P1-3=0,940 P2-3=0,953	p1-2=0,854 P1-3=0,854 P2-3=0,752	p1-2=0,957 P1-3=0,752 P2-3=0,957	p1-2=0,654 P1-3=0,460 P2-3=0,963	p1-2=0,182 P1-3=0,101 P2-3=0,967	p1-2=0,543 P1-3=0,941 P2-3=0,752	p1-2=0,829 P1-3=0,941 P2-3=0,947

Примечание: * - статистически достоверная разница значений χ^2 ; p1-2 - статистическая значимость полученного результата между группой СТЛ и ЗТЛ, p1-3 – статистическая значимость между группой СТЛ и контроля, p2-3 – статистическая значимость между группой ЗТЛ и контроля.

Статистически достоверной разницы средних показателей липидного спектра между тремя группами в исследовании не выявлено (табл. 11). Исходно средние показатели уровня ОХС не отличались статистически и составили в группе с экзогенным СКТ 5,4(1,27) ммоль/л (95% ДИ: 4,92-5,88), в группе компенсированного гипотиреоза 5,74(1,08) ммоль/л (95% ДИ: 5,33-6,15) и контроля 5,51(1,36) ммоль/л (95% ДИ 4,99-6,02) соответственно, $p=0,563$ (табл.11, рис. 6).

Таблица 11

Средние значения показателей липидного спектра исходно и в динамике через 6 месяцев

Показатели	I группа (СТЛ)		II группа (ЗТЛ)		III группа (контрольная)		p	
	Исходно (n=30)	Через 6 мес. (n=30)	Исходно (n=30)	Через 6 мес. (n=30)	Исходно (n=30)	Через 6 мес. (n=30)	p1	p2
ОХС	5,4±1,27 (95% ДИ: 4,92-5,88)	5,36 ±1,14 (95% ДИ: 4,92-5,80)	5,74±1,08 (95% ДИ: 5,33-6,15)	5,79±1,09 (95% ДИ: 5,37-6,21)	5,51±1,36 (95% ДИ: 4,99-6,02)	5,74±1,28 (95% ДИ: 5,26-6,23)	0,741	0,314
ТГ	1,38±0,84 (95% ДИ: 1,06-1,7)	1,35±0,99 (95% ДИ: 0,96-1,73)	1,3±0,69 (95% ДИ: 1,04-1,56)	1,36±0,70 (95% ДИ: 1,09-1,62)	1,28±0,57 (95% ДИ: 1,06-1,49)	1,25±0,60 (95% ДИ: 1,02-1,48)	0,854	0,851
ХС ЛПВП	1,46±0,39 (95% ДИ: 1,32-1,6)	1,38±0,35 (95% ДИ: 1,25-1,52)	1,46±0,34 (95% ДИ: 1,33-1,58)	1,49±0,34 (95% ДИ: 1,36-1,62)	1,5±0,33 (95% ДИ: 1,38-1,63)	1,5±0,26 (95% ДИ: 1,4-1,6)	0,853	0,316
ХС ЛПНП	3,34±1,06 (95% ДИ: 2,94-3,74)	3,37±0,96 (95% ДИ: 2,99-3,74)	3,63±0,97 (95% ДИ: 3,27-4,0)	3,75±0,97 (95% ДИ: 3,38-4,12)	3,28±1,23 (95% ДИ: 2,81-3,75)	3,57±1,19 (95% ДИ: 3,12-4,02)	0,416	0,376
КА	2,96±1,09 (95% ДИ: 2,55-3,37)	3,1±0,98 (95% ДИ: 2,67-3,43)	3,08±0,97 (95% ДИ: 2,7-3,44)	3,01±0,89 (95% ДИ: 2,67-3,34)	2,76±0,99 (95% ДИ: 2,38-3,14)	2,92±1,0 (95% ДИ: 2,54-3,3)	0,479	0,865

Примечание: p1- p между группами в начале исследования; p2 – между группами через 6 мес. исследования.

Через 6 мес. показатели ОХС составили 5,36(1,14) ммоль/л (95% ДИ 4,92-5,80), 5,79(1,09) (95% ДИ: 5,37-6,21), 5,74(1,28) (95% ДИ 5,26-6,23), также статистически достоверно не отличались (p=0,314) (рис.5). Также статистически достоверно между группами не отличались показатели уровня ТГ (p=0,851), ХС ЛПНП (p=3,76), ХС ЛПВП (p=0,316) и КА (p=0,865) (табл. 11, рис. 5-8). Средние показатели ОХС, ХС ЛПНП в динамике были незначительно ниже в группе пациентов на СТЛ, чем в группе сравнения и контрольной группе. Так, средние значения ХС ЛПНП в 1 группе составили 3,34(1,06) ммоль/л (95% ДИ: 2,94-3,74), в динамике 3,37(0,96) (95% ДИ: 2,99-3,74), во второй группе – 3,63(0,97) (95%ДИ: 3,27-4,0) против 3,75(0,97) (95% ДИ:3,38-4,12) в динамике, в группе контроля 3,28(1,23) ммоль/л (95%

ДИ: 2,81-3,75) против 3,57(1,19) (95% ДИ: 3,12-4,02) в динамике ($p=0,416$ и $p=0,376$ соответственно), рис. 6 и 9. Незначительно изменились и значения ХС ЛПВП у пациентов на СТЛ 1,46(0,39) ммоль/л (95% ДИ: 1,32-1,6) исходно, против 1,38(0,35) (95%ДИ 1,25-1.52) в динамике, но при сравнении между исследуемыми группами это не имеет статистической значимости ($p=0,316$), рис. 8.

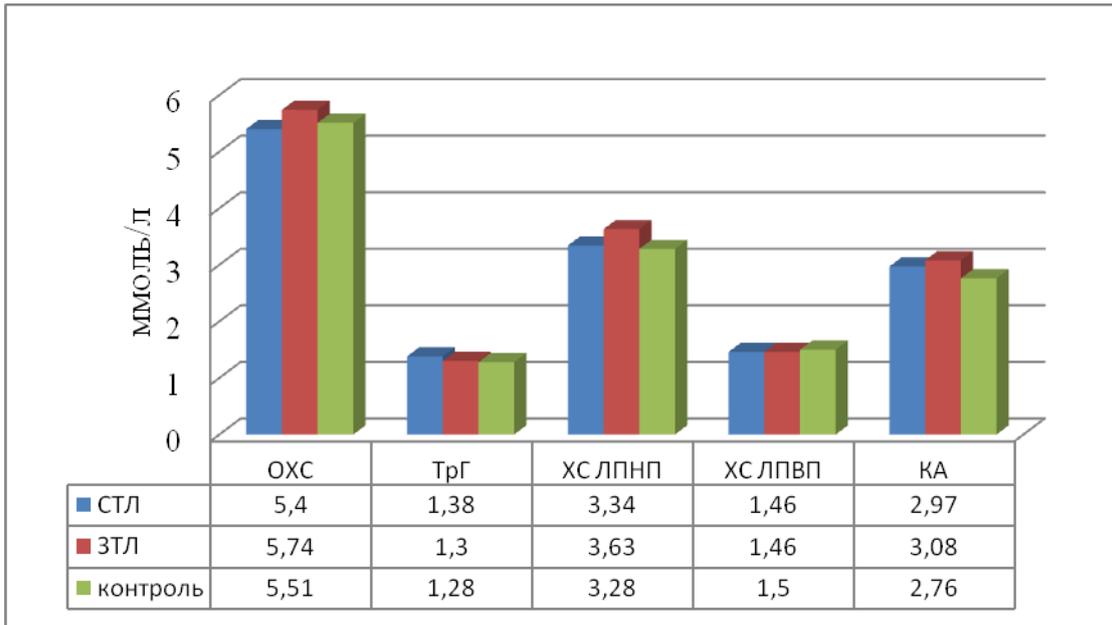


Рис. 6. Средние значения показателей липидного спектра в начале исследования в группах на СТЛ, ЗТЛ и группе контроля

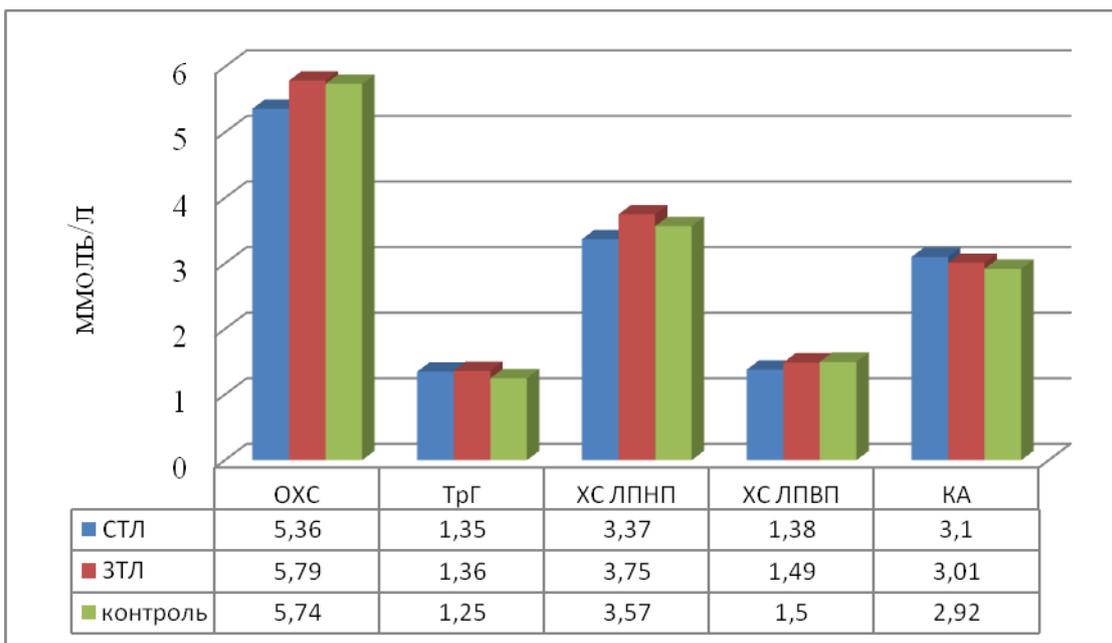


Рис. 7. Средние значения показателей липидного спектра в динамике через 6 мес.

Выявлены положительная корреляция между ОТ и уровнями ОХС ($p=0,03$) и ТрГ ($p=0,000$), отрицательная корреляция ОТ и уровнем ХС ЛПВП ($p=0,005$). Корреляция между ОТ и уровнем ХС ЛПНП была статистически недостоверной ($p=0,057$), см. таблицу 12.

Таблица 12

Корреляции показателей липидного обмена с антропометрическими показателями и уровнем ТТГ

Показатели	ОТ	ИМТ	ТТГ
ОХС	0,229($p=0,03$)*	0,150($p=0,159$)	0,097($p=0,362$)
ХС ЛПНП	0,202 ($p=0,057$)	0,142($p=0,18$)	0,065($p=0,541$)
ХС ЛПВП	-0,297 ($p=0,005$)*	-0,281($p=0,007$)*	-0,086($p=0,421$)
ТрГ	0,520 ($p=0,000$)*	0,445($p=0,000$)*	-0,010($p=0,928$)

Примечание: Рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена (измеряет линейные соотношения между двумя переменными при распределении данных одной или обеих ненормально) [19]; * - статистически достоверные корреляции.

Показатели ОХС, ТрГ достоверно коррелировали с показателем ОТ, являющимся маркером абдоминально-висцерального ожирения. Уровень ТрГ положительно коррелировал с ИМТ ($\rho=0,445$, $p=0,000$). И выявлены отрицательные корреляции между ХС ЛПВП и ИМТ ($\rho=-0,281$, $p=0,007$) и ХС ЛПВП и ОТ ($-0,297$, $p=0,005$).

Не выявлено взаимосвязи уровня липидов с уровнем ТТГ и через 6 мес. наблюдения: соответственно коэффициент корреляции Спирмена для ОХС и ТТГ 0,095 ($p=0,375$), между уровнем ТрГ и ТТГ 0,087 ($p=0,419$), для ХС ЛПНП $\rho=0,085$ ($p=0,427$), но между ХС ЛПВП и ТТГ через 6 мес. наблюдалась тенденция к статистически значимой корреляции $\rho=0,207$, $p=0,052$.

Через 6 мес. наблюдения в группе СТЛ потребовалось назначить статины 3 женщинам: все пациентки были в постменопаузе, у одной наблюдалась высокая супрессия ТТГ, у двух – умеренная, из них у одной в период наблюдения манифестировал сахарный диабет 2 типа. Препаратом выбора гиполипидемической терапии стал розувастатин, как патогенетически обоснованный препарат. У всех женщин в течение 6 мес. дальнейшего наблюдения наблюдался положительный эффект от назначенной терапии, дозировки препарата были меньше, чем в других группах и составили 5-10 мг в сутки.

В группе ЗТЛ статины назначены 5 участницам исследования, в группе контроля – 4 женщинам. Все пациентки также были постменопаузального возраста, дозировки для коррекции дислипидемии составили от 10 до 20 мг в сутки.

Количественные показатели липидного спектра через 1 и 2 года наблюдения представлены в таблице 13.

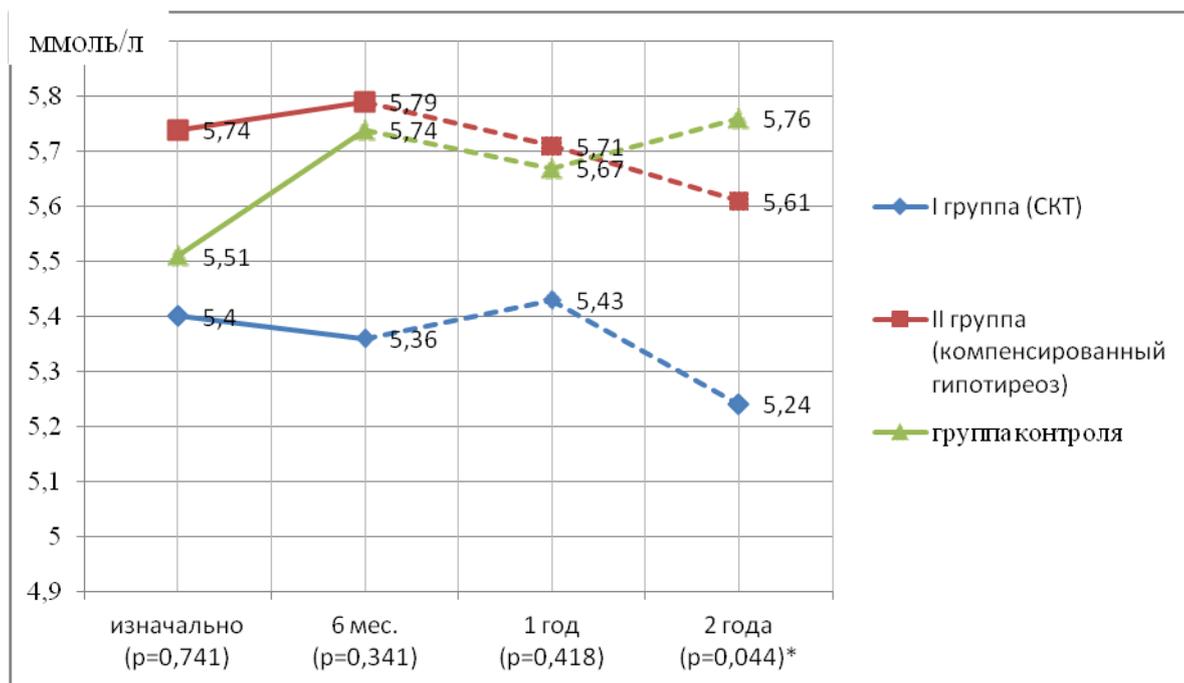
Таблица 13

Показатели липидного спектра	Годы наблюдения	I группа (СТЛ, ТТГ<0,4 мЕд/л) n=30		II группа (ЗТЛ, ТТГ 0,4-4,0 мЕд/л) n=30		III (группа контроля, ТТГ 0,4-4,0 мЕд/л) n=30		p
		M(SD)	95% ДИ	M(SD)	95% ДИ	M(SD)	95% ДИ	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
ОХС, ммоль/л	изначально	5,4(1,27)	4,92-5,88	5,74(1,08)	5,33-6,15	5,51(1,36)	4,99-6,02	0,741
	через 1 год	5,43(1,01)	5,05-5,8	5,71(1,04)	5,32-6,09	5,67(1,33)	5,17-6,16	0,418
	через 2 года	5,24(0,96)	4,88-5,6	5,61(0,89)	5,28-5,95	5,76(1,09)	5,35-6,17	0,044*
ХС ЛПНП, ммоль/л	изначально	3,34(1,06)	2,94-3,74	3,63(0,97)	3,27-4,0	3,28(1,23)	2,81-3,75	0,416
	через 1 год	3,41(1,05)	3,01-3,8	3,56(0,93)	3,21-3,9	3,57(1,18)	3,13-4,02	0,539
	через 2 года	3,25(0,82)	2,95-3,56	3,48(0,76)	3,2-3,77	3,52(1,03)	3,13-3,9	0,250
ХС ЛПВП, ммоль/л	изначально	1,46(0,36)	1,32-1,61	1,46(0,34)	1,33-1,58	1,5(0,33)	1,38-1,63	0,853
	через 1 год	1,39(0,35)	1,26-1,52	1,47(0,34)	1,34-1,59	1,53(0,31)	1,41-1,64	0,107
	через 2 года	1,37(0,27)	1,27-1,47	1,48(0,34)	1,35-1,61	1,54(0,26)	1,44-1,64	0,026*
ТрГ, ммоль/л	изначально	1,38(0,84)	1,06-1,7	1,3(0,69)	1,04-1,56	1,28(0,57)	1,06-1,49	0,854
	через 1 год	1,18(0,52)	0,99-1,38	1,4(0,6)	1,17-1,62	1,31(0,45)	1,15-1,48	0,340
	через 2 года	1,27(0,59)	1,05-1,5	1,42(0,69)	1,16-1,68	1,32(0,51)	1,13-1,51	0,780

Примечания: для статистической обработки использовался метод дисперсионного анализа, * - достоверные различия между группами.

Через 2 года наблюдения за когортами пациентов на фоне изменения образа жизни и гиполипидемической терапии статинами (розувастатин),

более лучшие результаты по снижению уровня ОХС наблюдались у женщин в группе СТЛ. Средние значения составили в I-й группе 5,24(0,96) [min 3,06-мах 7,6], во II-й группе 5,61(0,89) [min 3,83-мах 8,15], в группе контроля 5,76(1,09) [min 4,1-мах 8,6] ммоль/л ($p=0,044$). Динамические изменения уровня ОХС представлены на рисунке 8.



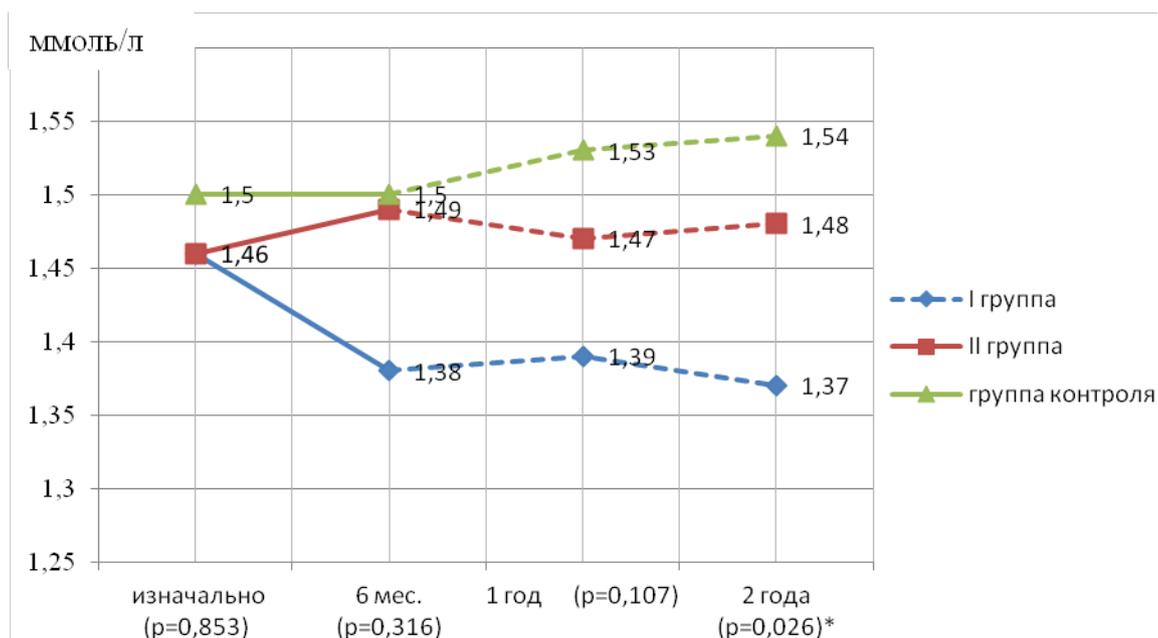
Примечание: * - статистически достоверное различие между группами, — (сплошная линия) – динамика ОХС без назначения статинов, ---- (пунктирная линия) при назначении статинов у женщин с дислипидемиями: n=3 в I группе, n=5 во II группе, n=4 в группе контроля

Рис. 8. Динамика показателей ОХС в группах экзогенного субклинического тиреотоксикоза (I группа, ТТГ < 0,4 мЕд/л), компенсированного гипотиреоза (II группа, ТТГ 0,4-4,0 мЕд/л) и группы контроля (III группа, ТТГ 0,4-4,0 мЕд/л) в течение двух лет наблюдения

Однако достоверных различий в группах по ХС ЛПНП в конце исследования не наблюдалось соответственно средние значения в трёх группах: 3,25(0,82), 3,48(0,76) и 3,52(1,03) ммоль/л ($p=0,250$).

Снижение уровня ОХС в когорте экзогенного СКТ происходило больше за счёт фракции ХС ЛПВП. Средние показатели этой фракции липидов через 2 года исследования в группе экзогенного СКТ достоверно были ниже, чем в группах сравнения: соответственно в группе I - 1,37(0,27)

ммоль/л [min 0,9-маx 1,93], в группе II (компенсированный гипотиреоз) 1,48(0,34) [min 0,94-маx 2,63], в III-й группе 1,54(0,26) ммоль/л [min 1,18-маx 2,04], $p=0,026$. Наибольшая разница наблюдалась между группами экзогенного СКТ и группой контроля соответственно медианы 1,36 и 1,5 ммоль/л ($t=-2,484$, $p=0,016$). Динамика показателей ХС ЛПВП в трёх группах в течение двух лет наблюдения представлена на графике (рис. 9).



Примечание: * - статистически достоверное различие между группами, — (сплошная линия) – динамика ХС ЛПВП без назначения статинов, ---- (пунктирная линия) при назначении статинов у женщин с дислипидемиями.

Рис. 9. Динамика показателей ХС ЛПВП в группах экзогенного субклинического тиреотоксикоза (I группа, ТТГ < 0,4 мЕд/л), компенсированного гипотиреоза (II группа, ТТГ 0,4-4,0 мЕд/л) и группы контроля (III группа, ТТГ 0,4-4,0 мЕд/л) в течение двух лет наблюдения

Ниже нормальных значений ХС ЛПВП через 2 года исследования наблюдался у 27% женщин (8/30) в группе I (СТЛ), в группе II (ЗТЛ) в 17% случаев (5/30) и в группе контроля у одной женщины (3%). Хотя тенденция к снижению относительно начальных значений в течение двух лет наблюдалась у 18 женщин из 30 (60%), в группе II у 15 женщин (50%), в

группе контроля у 9 женщин (30%), но во всех группах у женщин, получающих статины, показатели ХС ЛПВП оставались стабильными.

Т.о., при компенсации гипотиреоза и субклиническом экзогенном тиреотоксикозе не наблюдается нормализация показателей ОХС и ХС ЛПНП в течение 6 мес. наблюдения, что требует назначения липидкорректирующей терапии, особенно женщинам в постменопаузе [28]. Патогенетически целесообразным будет назначение статинов, которые снижают синтез холестерина в печени конкурентно ингибируя активность ГМГ-КоА редуктазы [2]. Уменьшение уровня внутриклеточного холестерина увеличивает экспрессию рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов, что вызывает повышенную экстракцию ХС-ЛПНП из крови, тем самым снижая концентрации циркулирующих ХС ЛПНП и других липопротеидов, содержащих апопротеин В [106]. Известно, что при тиреотоксикозе, а возможно и при СКТ повышается активность фермента ГМГ-КоА редуктазы печени [106], вследствие снижения уровня циркулирующих липидов, а также не исключается и непосредственное воздействие супрафизиологической концентрации тиреоидных гормонов на рецепторы, представленных в гепатоцитах, поэтому при гиперхолестеринемии и СКТ назначение статинов будет патогенетически обоснованным. Однако при экзогенном СКТ требуются меньшие дозировки розувастатина для коррекции гиперхолестеринемии, чем у женщин с компенсированным гипотиреозом.

Повышение уровня ОХС у женщин в группе контроля в конце исследования, по сравнению с пациентками с гипотиреозом I и II групп, можно объяснить меньшей приверженностью к лечению (в изменении рациона питания и нерегулярностью приема статинов), а также отсутствием СКТ, как дополнительного фактора снижения уровня липидов.

Следует отметить, что низкий уровень ХС ЛПВП является независимым фактором риска преждевременного развития атеросклероза и ССЗ [2, 46]. Т.о., выявленная в течение двух лет тенденция к снижению

концентрации ХС ЛПВП у пациенток с экзогенным СКТ, отягощает имеющийся сердечно-сосудистый риск, имеющийся при назначении супрессивной терапии левотироксином. При этом, у женщин с компенсированным гипотиреозом и экзогенным СКТ, принимающих статины, не отмечается понижение уровня ХС ЛПВП в процессе лечения ниже рекомендуемых значений, что указывает на протективный эффект этой группы препаратов на развитие гипохолестеринемии ЛПВП в связи с наличием эффекта умеренно повышающего ХС ЛПВП.

3.2.2. Оценка углеводного обмена

При исследовании показателей углеводного обмена средние значения ИРИ составили в трех группах: 11,2 (8,75) [7,85-14,49], 9,8(5,38) [7,77-11,86] и 8,4 (2,9) мкЕд/мл [7,32-9,53], $p=0,232$. Через 6 мес. наблюдения показатели ИРИ составили соответственно: 12,0 (29,8) [8,32-15,74], 10,0 (5,2) [8,06-11,98] и 9,0 (3,9) [7,55-10,51] ($p=0,221$), через 1 год 9,6(5,5) [7,55-11,66], 9,7(4,9) [7,86-11,58] и 9,2(3,9) [7,9-10,7], $p=0,757$, через 2 года 10,02(6,7), 9,5(4,7) [7,8-11,3] и 8,6(3,2) [7,4-9,8] мкЕд/мл, $p=0,262$ соответственно (рис. 10).

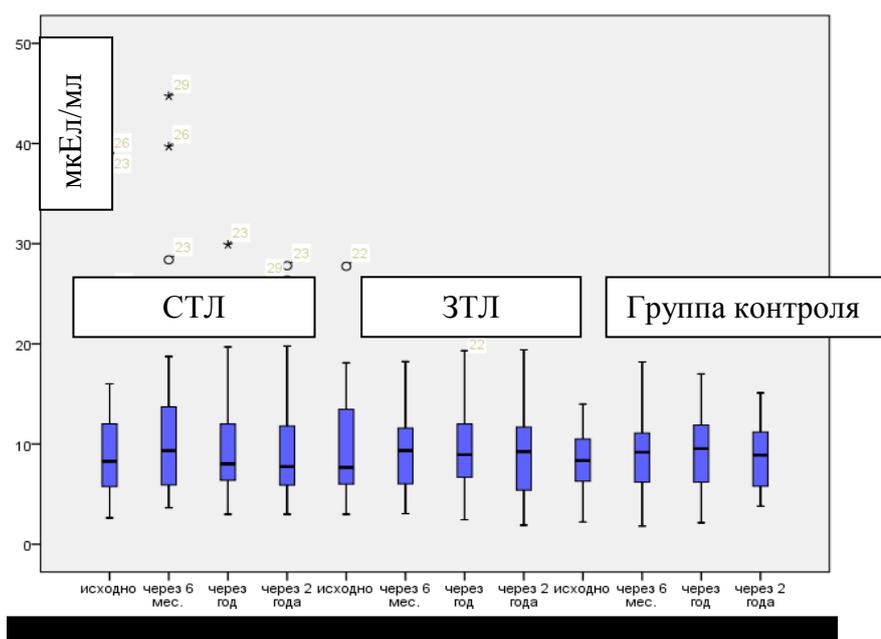


Рис. 10. Показатели ИРИ в трех группах: исходно и в динамике.

Но в группе I (на СТЛ) распространенность гиперинсулинемии составила 10% (3/30), в группе II гиперинсулинемия наблюдалась у 1 пациентки, а в группе контроля у всех женщин уровень ИРИ был в пределах нормы ($\chi^2=0,667$, $p=0,42$).

Средний уровень гликемии натощак изначально в группах составил 5,14(0,45), 5,08(0,7) и 5,1(0,69) ммоль/л ($p=0,936$) и остался стабильным через 6 мес. наблюдения: соответственно 5,1(0,7) ммоль/л, 4,98(0,57) и 5,14(0,42) ммоль/л ($p=0,502$). Данные представлены на рисунке 11.

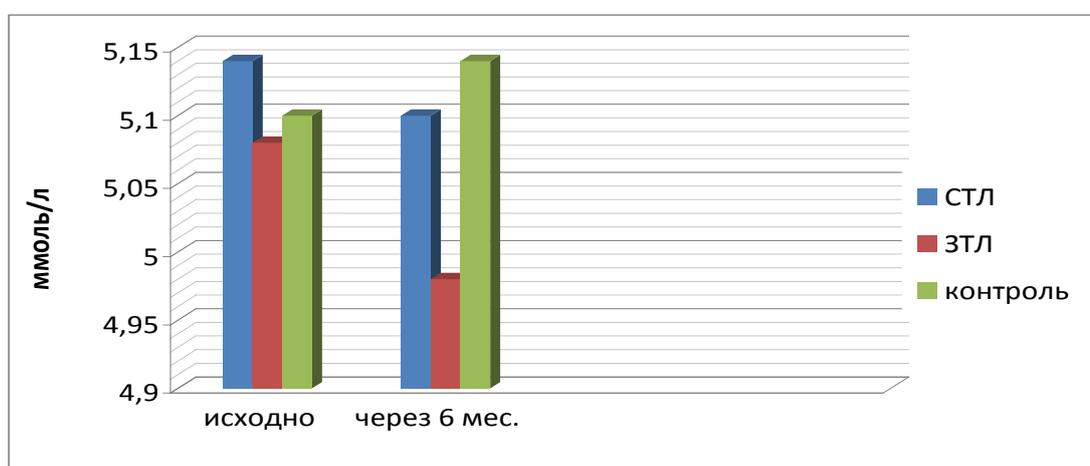


Рис. 11. Показатели глюкозы плазмы натощак в трех группах: исходно ($p=0,936$) и через 6 мес. наблюдения ($p=0,502$).

При расчете индекса НОМА-IR, косвенного показателя инсулинорезистентности, в группе на СТЛ инсулинорезистентность наблюдалась у 43% женщин (13/30) в начале исследования, в конце исследования у 41% (12/29), в группе ЗТЛ у 37% (11/30) женщин, через 6 мес. у 20% (6/30), в группе контроля показатель составил 17% (5/30) против 23% (7/30) в конце исследования ($\chi^2=1,556$, $p=0,459$). Средние значения индекса НОМА-IR не отличались между группами и составили в начале исследования в группе СТЛ 2,68 [1,79-3,56], на ЗТЛ – 2,26 [1,66-2,85], 1,92

[1,63-2,2] ($p=0,223$), через 6 мес. 2,87 [1,89-3,86], 2,26 [1,75-2,76] и 2,1[1,71-2,48], $p=0,202$ (табл.13).

Таблица 13

Показатели углеводного обмена в группах

Показатели		I группа (СТЛ)		II группа (ЗТЛ)		III группа контроля		P
		n=30		n=30		n=30		
		М (СО)	95%ДИ	М (СО)	95%ДИ	М (СО)	95%ДИ	
ИРИ (мМЕ/л)	исходно	11,17 (8,75)	7,85-14,49	9,82 (5,38)	7,77-11,86	8,4 (2,9)	7,32-9,53	0,232
	через 6 мес.	12,03 (9,76)	8,32-15,74	10,02 (5,16)	8,06-11,98	9,03 (3,89)	7,55-10,51	0,221
НЬА1С (%)	исходно	5,78 (0,53)	5,58-5,98	5,6 (0,63)	5,36-5,84	5,8 (0,5)	5,61-5,99	0,320
	через 6 мес.	5,95 (0,79)	5,65-6,26	5,82 (0,64)	5,57-6,06	5,79 (0,5)	5,6-5,99	0,610
Глюкоза плазмы натощак (моль/л)	исходно	5,14 (0,45)	4,97-5,31	5,08 (0,7)	4,82-5,35	5,1 (0,69)	4,86-5,39	0,936
	через 6 мес.	5,1 (0,7)	4,83-5,37	4,98 (0,57)	4,76-5,19	5,14 (0,42)	4,98-5,30	0,502
НОМА- IR	исходно	2,68 (2,34)	1,79-3,56	2,26 (1,5)	1,66-2,85	1,92 (0,76)	1,63-2,2	0,223
	через 6 мес.	2,87 (2,55)	1,9-3,9	2,25 (1,33)	1,75-2,76	2,09 (1,01)	1,7-2,48	0,202

Примечание: М(СО) – среднее значение (стандартное отклонение), 95% ДИ – 95% доверительный интервал.

Показатели углеводного обмена достоверно коррелировали с ИМТ и ОТ. С уровнем ТТГ не отмечалось статистически достоверной корреляции (табл. 14).

Таблица 14

Корреляция между показателями углеводного обмена,
антропометрическими данными и ТТГ

Показатели	ИМТ (кг/м ²)	ОТ (см)	ТТГ (мЕД/л)
Глюкоза (ммоль/л)	0,304($p=0,004$)*	0,307($p=0,003$)*	-0,040($p=0,705$)
ИРИ (мМЕ/л)	0,418($p=0,001$)*	0,457($p=0,000$)*	-0,008($p=0,937$)

НОМА-IR	0,440(p=0,000)*	0,484(p=0,000)*	-0,034(p=0,754)
НвА1С (%)	0,172(p=0,106)	0,232(p=0,028)*	-0,063(p=0,555)

Примечание: Использовался коэффициент корреляции Спирмена (измеряет линейные соотношения между двумя переменными при распределении данных одной или обеих ненормально) [19]; * - статистически достоверные корреляции.

Таблица 15

**Корреляция (двухсторонняя) между показателями глюкозы плазмы
натошак и ИВО**

Динамика	СТЛ		ЗТЛ		Группа контроля	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p
Исходно	0,358	0,052	0,024	0,899	0,099	0,603
Через 6 мес.	0,445	0,014*	0,374	0,041*	0,260	0,165

ρ – коэффициент корреляции Спирмена (измеряет линейные соотношения между двумя переменными при распределении данных одной или обеих ненормально) [19]; * - статистически достоверные корреляции.

При сравнении подгрупп IA и IB по средние показатели гликемии составили в начале исследования соответственно 5,1 (0,36) ммоль/л против 5,17(0,57) ммоль/л, что достоверно не отличалось ($t=-0.403$, $p=0,690$). Через 6 мес. 5,03 (0,74) против 5,19 (0,67) ммоль/л ($t=-0,604$, $p=0,551$). В первой и второй подгруппах в динамике исследования достоверных изменений значений гликемии не обнаружено ($t=0,831$, $p=0.419$ и $t=-0,225$, $p=0,826$).

Средние значения ИРИ в первой подгруппе составили 9,77 (5,15) медиана 9,64 мМЕ/л против 12,77 (11,6) медиана 8,92 ($t=-0,937$, $p=0,357$) во второй. Через 6 мес. средние показатели ИРИ составили в первой подгруппе 8,95 (4,6), медиана 8,92 (3.65-18,74) против 15,82 (13,25) медиана 9,47 мМЕ/л.

При сравнении в динамике (использовался парный критерий Стьюдента) в IA подгруппе статистически достоверной разницы (разница 0,815) между показателями ИРИ не выявлено ($t=0,735$, ЧСС=15, $p=0,474$). В подгруппе IB подгруппе также не выявлено достоверной разницы в динамике исследования: средние значения ($n=13$) изначально 13,42 (11,83) через 6 мес. 15,82 (13,25) ($t=-0,925$, $p=0,373$).

В течение двух лет наблюдения в группе, получающих СТЛ у 8 женщин (26,7%) выявлены нарушения углеводного обмена, из них у 2-сахарный диабет (СД) 2 типа, у 2-нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), нарушение гликемии натощак (НГН) – у 4 пациенток (OR 1,45 95% ДИ 0,43-4,86). В группе на ЗТЛ у 6 пациенток (20%) выявлены нарушения углеводного обмена: СД 2 типа – 1, НТГ – 3, НГН – 2 (OR 1,0 95%LB 0,28-3,54). В группе контроля не было манифестации СД, но выявлено 6 случаев преддиабета (20%): НГН у 3 женщин, НТГ у 3 (H=0,381, p=0,827), рисунки 12, 13.

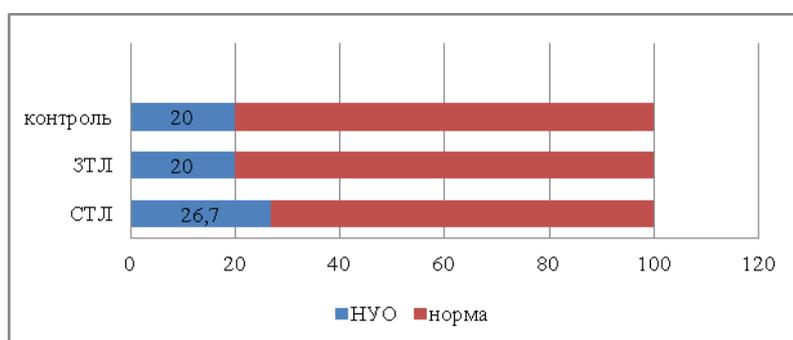


Рис.12. Нарушения углеводного обмена, выявленные в течение двух лет наблюдения

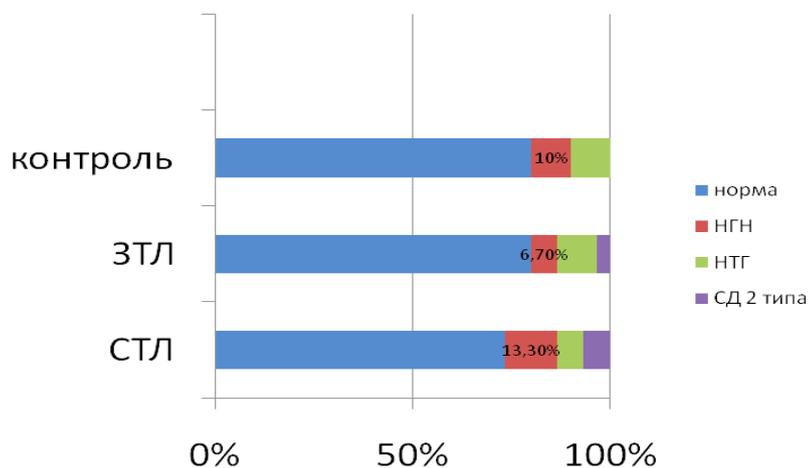


Рис. 13. Структура нарушений углеводного обмена

Наличие у пациенток нарушений углеводного обмена (СД и преддиабет) в группе СТЛ имеет сильную положительную корреляцию с возрастом ($\tau=0,34$, $p=0,025$), ИМТ ($\tau=0,421$, $p=0,005$), ИРИ ($\tau=0,398$, $p=0,008$), индексом инсулинорезистентности НОМА-IR ($\tau=0,448$, $p=0,003$), ИВО ($\tau=0,273$, $p=0,078$), и отмечается слабая корреляция с длительностью СТЛ ($\tau=0,115$, $p=0,458$) и уровнем подавления ТТГ ($\tau=0,234$, $p=0,187$).

Обобщая данные исследования, следует отметить, что нарушения углеводного обмена у пациенток с различными режимами терапии гипотиреоза, в первую очередь связаны с висцеральным ожирением, наличием инсулинорезистентности и не зависят от длительности терапии левотироксином и уровня ТТГ.

3.2.3. Динамика гематологических параметров периферической крови

Априори при компенсации гипотиреоза гематологические показатели должны прийти в норму, если нет воздействия других этиологических факторов, способствующих развитию анемии. Влияние экзогенного СКТ на внутренние органы, кроме сердечно-сосудистой и костной систем, освещено недостаточно. Однако, имеющиеся данные, свидетельствуют об отсутствии влияния СТЛ на гематологические показатели. Считается, что параметры общеклинического анализа крови остаются в пределах референсных значений. Уровень лейкоцитов и лейкоцитарная формула при гипотиреозе обычно не изменены [25].

При исследовании общеклинического анализа крови в динамике лейкопения наблюдалась у 6 женщин (20%) в первой группе (СКТ), у одной женщины при компенсированном гипотиреозе (3,3%), у 3 женщин группы контроля (10%) ($p_{1-2}=0,108$; $p_{1-3}=0,470$; $p_{2-3}=0,605$). В группе с экзогенным СКТ у всех женщин через 6-12 мес. наблюдалось повышение уровня лейкоцитов крови, с нормализацией у трех (3/6) пациенток, у женщины с

компенсированным гипотиреозом нормализовались значения лейкоцитов, в группе контроля через 6 мес. нормализация показателей наблюдалась у двух из трёх женщин. Тенденции к лейкопении в течение двух лет в группах, получающих левотироксин, не наблюдалось.

Микроцитарные анемии, обусловленные дефицитом железа, при включении в исследование наблюдались в группе I (СТЛ) у 40% женщин (12/30), во II группе (компенсированный гипотиреоз) у 16,7% (5/30), в группе контроля в 23,3% случаев (7/30) ($p_{1-2}=0,086$; $p_{1-3}=0,270$; $p_{2-3}=0,747$). Во всех группах из железодефицитных состояний преобладал латентный дефицит железа, доля ЛДЖ составила 0,58 (7/12) в группе экзогенного СКТ, 0,6 (3/5) при компенсированном гипотиреозе, 0,57 (4/7) в группе контроля. Анемия легкой степени тяжести выявилась у 5 женщин (5/7) с СКТ (I группа), у 2 женщины с компенсированным гипотиреозом (2/5) и 3 женщин (3/7) группы контроля.

Уровень ферритина определялся только при выявлении низких показателей гемоглобина для подтверждения ЖДА (и был менее 30 мкг/л у женщин с железодефицитными состояниями) и не брался в статистический анализ.

B12-дефицитная анемия выявлена у одной женщины с компенсированным гипотиреозом (3,3%). При включении в исследование и в дальнейшем в других группах мегалобластных анемий не наблюдалось (данные характеристики представлены в таблице 15).

Через 6 мес. в группе I (СТЛ) железодефицитные состояния выявлены ещё у двух пациенток в виде ЛДЖ (OR 2,9 95% ДИ 0,6-8,7). В других группах новых случаев в течение 6 мес. не наблюдалось. В целом железодефицитные состояния составили (с учетом предыдущих случаев) в группе СТЛ 46,7% (14/30), $p_{1-2}=0,026$, $p_{1-3}=0,104$, $p_{2-3}=0,747$ (табл. 16, рис.14).

Распространенность анемий у женщин с гипотиреозом

Анемии	Динамическое наблюдение	I группа (СТЛ)	II группа (ЗТЛ)	Группа контроля	p
Железодefицитные состояния (в целом)	исходно	40% (12/30)	16,7% (5/30)	23,3% (7/30)	$p_{1-2}=0,086$ $p_{1-3}=0,270$ $p_{2-3}=0,747$
	через 6 мес.	46,7%* (14/30)	16,7%* (5/30)	23,3% (7/30)	$p_{1-2}=0,026$ $p_{1-3}=0,104$ $p_{2-3}=0,747$
В12-дефицитные анемии	исходно	-	3,3% (1/30)	-	$p_{1-2}=1,0$ $p_{1-3}=1,0$ $p_{2-3}=1,0$
	через 6 мес.	-	3,3% (1/30)	-	$p_{1-2}=1,0$ $p_{1-3}=1,0$ $p_{2-3}=1,0$

Примечание: для статистического анализа использовался точный критерий Фишера; * - статистически значимые отличия между группами

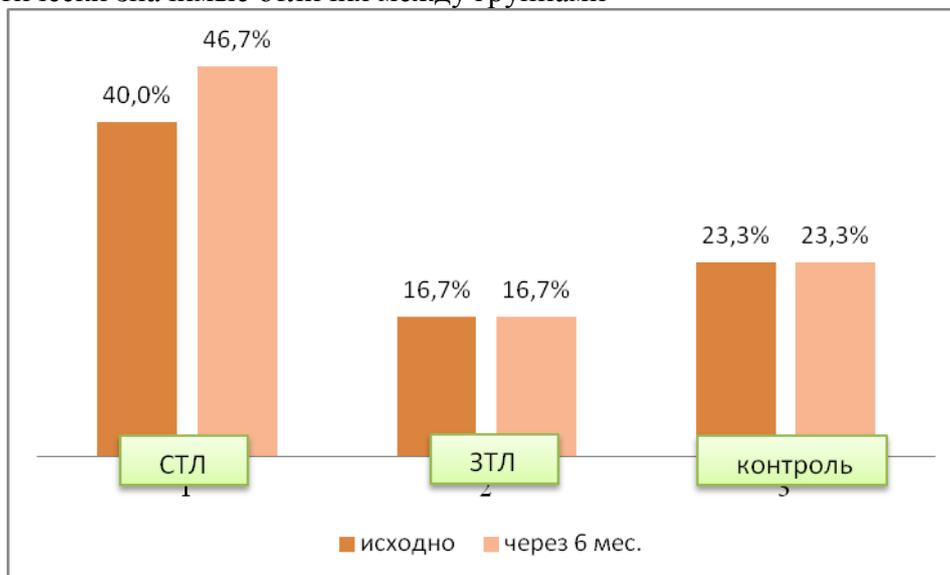


Рис. 14. Распространенность ЖДС у женщин на СТЛ, ЗТЛ и в группе контроля исходно и через 6 мес.

Статистически достоверных различий средних показателей ОАК в трех группах не выявлено (табл. 17). Однако в группе СТЛ наблюдалась большая тенденция к преобладанию микроцитарных форм эритроцитов и анизоцитозу, эти показатели в сочетании с определением уровня

сывороточного железа (таблица 18) и ферритина говорит о большей распространенности железодефицитных состояний при СКТ. ЖДА наблюдались как у женщин в менопаузе, так и в пременопаузе в группе СКТ. При компенсированном гипотиреозе ЖДА наблюдалась у одной женщины в менопаузе (в анамнезе было маточное кровотечение более года до взятия в исследование) и одной женщины в пременопаузе. В группе контроля все 3 женщины с ЖДА были фертильного возраста.

Таблица 17

Показатели общего анализа крови в группах экзогенного СКТ, компенсированного гипотиреоза и контрольной группы изначально и через 6 месяцев

Показатели	Динамическое наблюдение	I группа, СТЛ (n=30) M(SD)	II группа, ЗТЛ (n=30) M(SD)	Группа контроля (n=30) M(SD)	p'
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	исходно	5,61(1,74)	5,85(1,31)	6,46(1,67)	0,108
	через 6 мес.	5,87(1,54)	6,05(1,5)	6,16(1,3)	0,742
Нейтрофилы (%)	исходно	52,9(7,44)	54(6,36)	55,41(6,99)	0,381
	через 6 мес.	52,64(8,23)	53,12(9,35)	53,91(7,43)	0,843
Лимфоциты (%)	исходно	35,62(6,53)	34,46(5,89)	33,2(6,05)	0,324
	через 6 мес.	35,19(9,6)	35,79(8,58)	33,74(8,56)	0,660
Моноциты (%)	исходно	7,545(1,79)	7,74(1,78)	7,23(2,01)	0,574
	через 6 мес.	7,57(2,03)	7,72(1,8)	8(1,94)	0,674
Эозинофилы (%)	исходно	2,98(1,96)	2,76(1,68)	3,28(1,95)	0,556
	через 6 мес.	2,84(2,23)	2,45(1,25)	3,49(2,45)	0,140
Базофилы (%)	исходно	0,89(0,31)	1(0,37)	0,93(0,36)	0,588
	через 6 мес.	0,91(0,33)	0,92(0,46)	0,85(0,47)	0,799
Эритроциты (10 ¹² /л)	исходно	4,58(0,37)	4,44(0,32)	4,53(0,41)	0,555
	через 6 мес.	4,57(0,33)	4,45(0,39)	4,5(0,37)	0,445
Гемоглобин (г/л)	исходно	132,6(11,01)	133,7(10,5)	132,3(13,6)	0,921
	через 6 мес.	132,7(10,17)	132,5(10,34)	129,7(13,7)	0,528
Гематокрит (%)	исходно	38,43(2,79)	38,98(2,46)	37,56(4,42)	0,258
	через 6 мес.	39,16(2,66)	39,35(2,87)	38,62(3,83)	0,652
MCV (мкм ³)	исходно	84,93(5,78)*	88,4(3,52)*	85,96(2,68)	p ₁₋₂ =0,007
	через 6 мес.	85,72(4,82) ⁰	88,85(3,82) ⁰	85,99(5,56)	p ₁₋₂ =0,024
MCH (пг)	исходно	29,05(2,28)	29,98(1,36)	29,27(1,69)	0,123
	через 6 мес.	29,1(2,19)	30(1,59)	28,96(2,43)	0,123
RDW (%)	исходно	15,39(1,41)	14,68(0,89)	15,08(1,46)	0,108
	через 6 мес.	15,67(1,37)	14,9(1,380)	14,92(1,37)	0,062

Тромбоциты (10 ⁹ /л)	исходно	261,5(61,8)	258,8(50,54)	271,8(60,6)	0,660
	через 6 мес.	268,7(64,0)	261,7(54,4)	276,8(75,2)	0,669

Примечание: *; ⁰ - статистически значимые различия между группами, ' - вероятность при использовании дисперсионного анализа с поправкой Даниета

В начале исследования была выявлена статистически достоверная разница в группах по уровню сывороточного железа, средние показатели составили соответственно в I группе 12,24(4,46) мкмоль/л (min-max 2,8-21,0), во II группе 13,79(3,87) мкмоль/л (min-max 7,7-23,9), в группе контроля 15,35(15,24) мкмоль/л (min-max 3,6-31,2), $p=0,019$ (дисперсионный анализ) (таблица 18).

Таблица 18

Уровни сывороточного железа в трех группах при динамическом наблюдении

Показатели	I группа (СТЛ) n=30		II группа (ЗТЛ) n=30		Группа контроля n=30		p'
	M(CO)	95% ДИ	M(CO)	95% ДИ	M(CO)	95% ДИ	
Железо сыворотки, мкмоль/л исходно	12.24* (4,46)	10.6-13.9	13.79 (3,87)	12,3-15,2	15.33* (6.41)	12,9-17,7	0.019* p ₁₋₂ =0,156 p ₁₋₃ =0,034* p ₂₋₃ =0,265
Железо сыворотки, мкмоль/л через 1 год	11.5 (4,78)	9,8-13,4	13.03 (2,87)	12,0-14,1	13.16 (4.23)	4,2-23,4	0.133 p ₁₋₂ =0,138 p ₁₋₃ =0,160 p ₂₋₃ =0,890
Железо сыворотки, мкмоль/л через 2 года	12.52 (3,59)	11,2-13,9	12.67 (3.57)	11,3-14,0	13.41 (3.46)	12,12-14,7	0.332 p ₁₋₂ =0,872 p ₁₋₃ =0,332 p ₂₋₃ =0,418

Примечание: * - статистически достоверные отличия, M(CO) – среднее значение (стандартное отклонение); ' - вероятность при использовании дисперсионного анализа с поправкой Даниета

Всем пациенткам с выявленными железодефицитными состояниями назначались препараты трехвалентного железа на 3 мес. Отмечалась положительная динамика на фоне лечения, однако через год в группе

экзогенного СКТ наблюдалось незначительное снижение средних показателей сывороточного железа соответственно с 12,24(4,46) до 11,5(4,78) мкмоль/л, но без статистической достоверности (парный критерий Стьюдента $t=0,736$, $p=0,468$).

В таблице 19 показана динамика уровней гемоглобина и количественных показателей эритроцитов (рис.15) в течение двух лет. По уровню гемоглобина группы достоверно не отличались (рис.16). В тоже время через два года наблюдения по уровню эритроцитов выявлены наибольшие значения в группе экзогенного СКТ: $4,66(0,48) \times 10^{12}/л$, в сравнении с группами компенсированного гипотиреоза – $4,41(0,27) \times 10^{12}/л$ и контроля $4,45(0,26) \times 10^{12}$ ($p=0,027$, $p_{1-2}=016$, $p_{1-3}=039$).

Таблица 19

Сравнительная характеристика средних значений уровня эритроцитов крови и гемоглобина в трёх группах в процессе наблюдения в течение двух лет

Показатели	Динамика	I группа (СТЛ) (n=30)			II группа (ЗТЛ) (n=30)			Группа контроля (n=30)			p
		M (SD)	95% ДИ	Min-max	M (SD)	95% ДИ	min-max	M (SD)	95% ДИ	min-max	
Эритроциты ($10^{12}/л$)	Исходно	4,58 (0,37)	4,4-4,72	3,95-5,5	4,44 (0,32)	4,32-4,57	3,73-5,44	4,53 (0,41)	4,37-4,68	3,69-5,3	0.555
	Через 1 год	4,59 (0,33)	4,46-4,71	3,88-5,33	4,45 (0,28)	4,35-4,56	3,97-5,05	4,55 (0,34)	4,42-4,68	3,85-5,3	0.660
	Через 2 года	4,66* (0,48)	4,48-4,84	3,91-5,8	4,41* (0,27)	4,31-4,51	3,97-5,07	4,45' (0,26)	4,36-4,55	4,03-	0.027 $p_{1-2}=016$ $p_{1-3}=039$
Гемоглобин (г/л)	Исходно	132,6 (11,0)	128,4 -	107-156	133,7 (10,5)	129,8 -	111-165	132,3 (13,6)	127,2 -	106-158	0.921
	Через 1 год	130,4 (11,9)	125,9 -	102-154	130,9 (9,2)	127,5 -	113-150	130,7 (11,3)	126,5 -	102-155	0.911
	Через 2 года	133,5 (10,3)	129,6 -	110-148	132,2 (9,8)	128,6 -	109-150	131,6 (10,1)	127,8 -	111-152	0.464

Примечание: для статистической обработки использовался метод дисперсионного анализа, * - достоверные отличия между I и II группами, ' - статистически достоверные отличия между I и III группами

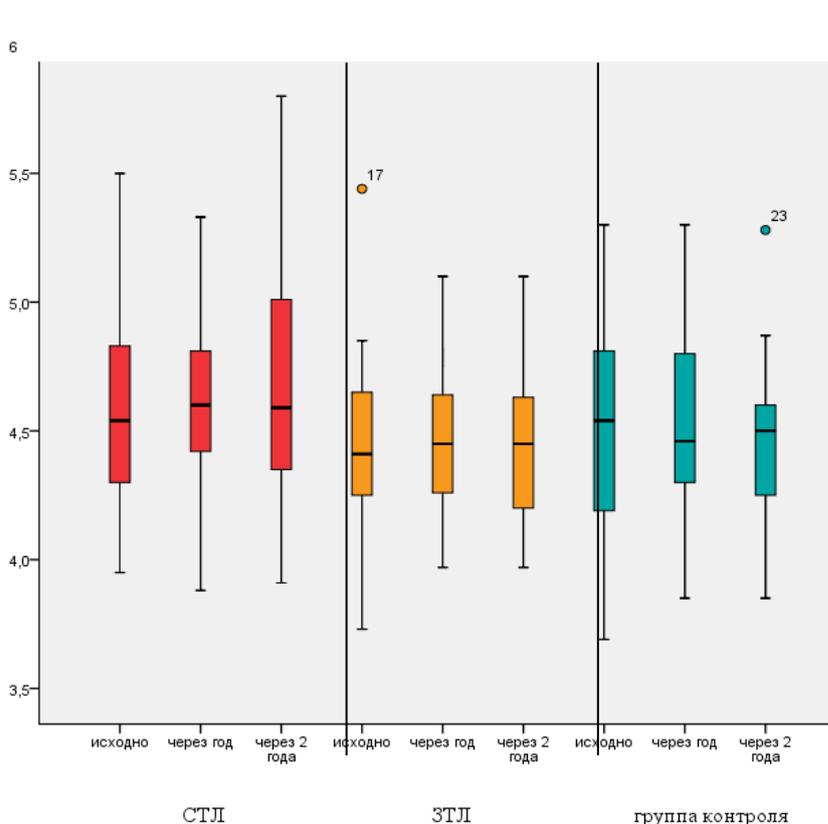


Рис. 15. Уровни эритроцитов крови в группах СТЛ, ЗТЛ и контроля в течение двух лет. Примечание: поперечной чертой в «ящиках» обозначены средние значения, «усы»- min-max, границы «ящика» 95% ДИ.

При этом коэффициент вариации (КВ) количества эритроцитов в конце исследования в группе женщин с СКТ был выше: 10,3% (min-max $3,91-5,8 \times 10^{12}/л$), в сравнении с группой компенсированного гипотиреоза - 6,1% (min-max $3,97-5,07 \times 10^{12}/л$) и группой контроля – 5,8% (min-max $4,03-5,28 \times 10^{12}/л$).

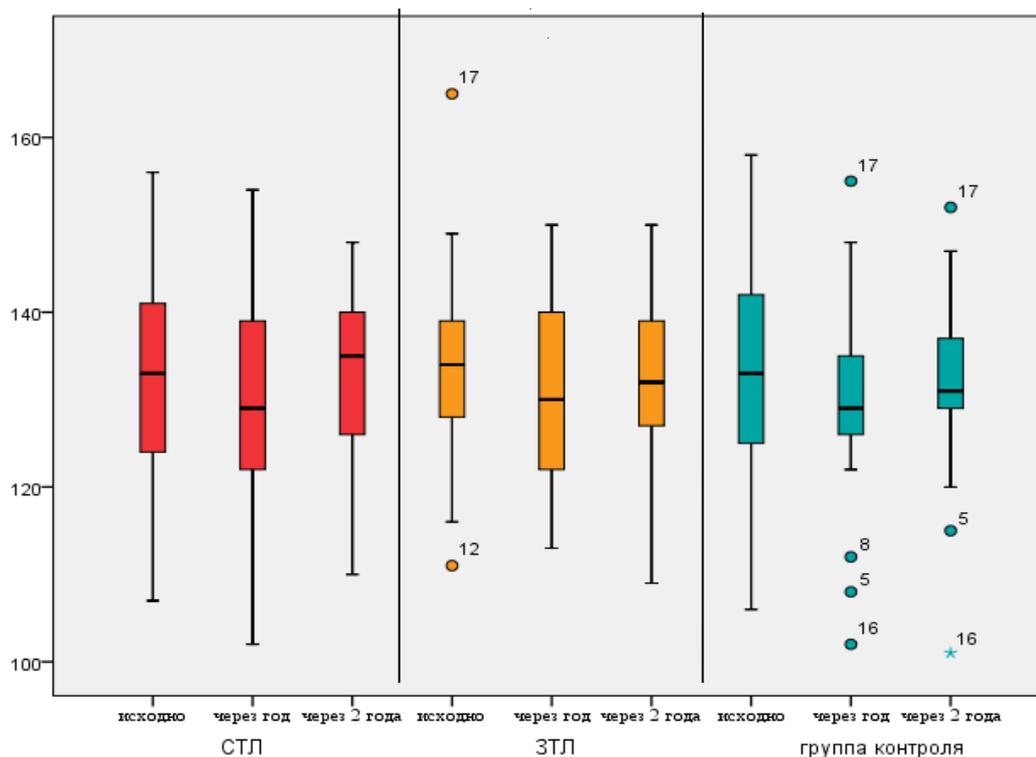


Рис.16. Показатели гемоглобина в группах СТЛ, ЗТЛ и контроля в течение двух лет. Примечание: поперечной чертой в «ящиках» обозначены средние значения, «усы»- min-max, границы «ящика» 95% ДИ.

При анализе динамики MCV эритроцитов, следует отметить различие между группами в начале исследования, с преобладанием микроцитемии эритроцитов в группе СКТ – $84,93(5,78)$ мкм³, и большего корпускулярного объема эритроцитов у женщин с компенсированным гипотиреозом – $88,4(3,52)$ мкм³, по сравнению этого показателя у женщин группы контроля $85,96(2,68)$ мкм³, $p_{1-2}=0,007$, $p_{1-3}=0,207$, $p_{2-3}=0,004$ (рис.17). При чем через год наблюдения показатели достоверно отличались только между группой СКТ и компенсированного гипотиреоза: соответственно $85,1(6,6)$ мкм³ и $88,6(4,6)$ мкм³, $p=0,020$. Возможно за счет преобладания эритроцитарной макроцитемии при компенсированном гипотиреозе при проведении ЗТЛ, как проявления латентной формы мегалобластной анемии при тканевом дефиците тиреоидных гормонов. Через два года на фоне лечения анемий различий между группами не обнаружено: показатели в первой группе $85,7(5,7)$ мкм³, во второй $88,3(5,1)$ мкм³ и $87,2(4,97)$ мкм³ в группе контроля,

соответственно $p_{1-2}=0,068$, $p_{1-3}=0,282$, $p_{2-3}=0,401$, данные представлены в таблице 20.

Таблица 20

Динамика средних значений корпускулярного объема эритроцитов (MCV) при СТЛ, компенсированном гипотиреозе и в группе контроля

Динамика MCV (мкм ³)	I группа (СТЛ) (n=30)	II группа (ЗТЛ) (n=30)	Группа контроля (n=30)	p
	M(CO)	M(CO)	M(CO)	
Исходно	84,93(5,78)*'	88,4(3,52)*	85,96(2,68)'	$p_{1-2}=0,007$ $p_{1-3}=0,207$ $p_{2-3}=0,004$
Через 1 год	85,1(6,6)*	88,6(4,6)*	86,7(4,9)	$p_{1-2}=0,020$ $p_{1-3}=0,291$ $p_{2-3}=0,127$
Через 2 года	85,7(5,7)	88,3(5,1)	87,2(4,97)	$p_{1-2}=0,068$ $p_{1-3}=0,282$ $p_{2-3}=0,401$

Примечание: M(SD) – среднее значение (стандартное отклонение); * - статистически достоверные различия между I и II группами, ' - статистически достоверные различия между II и III группами.

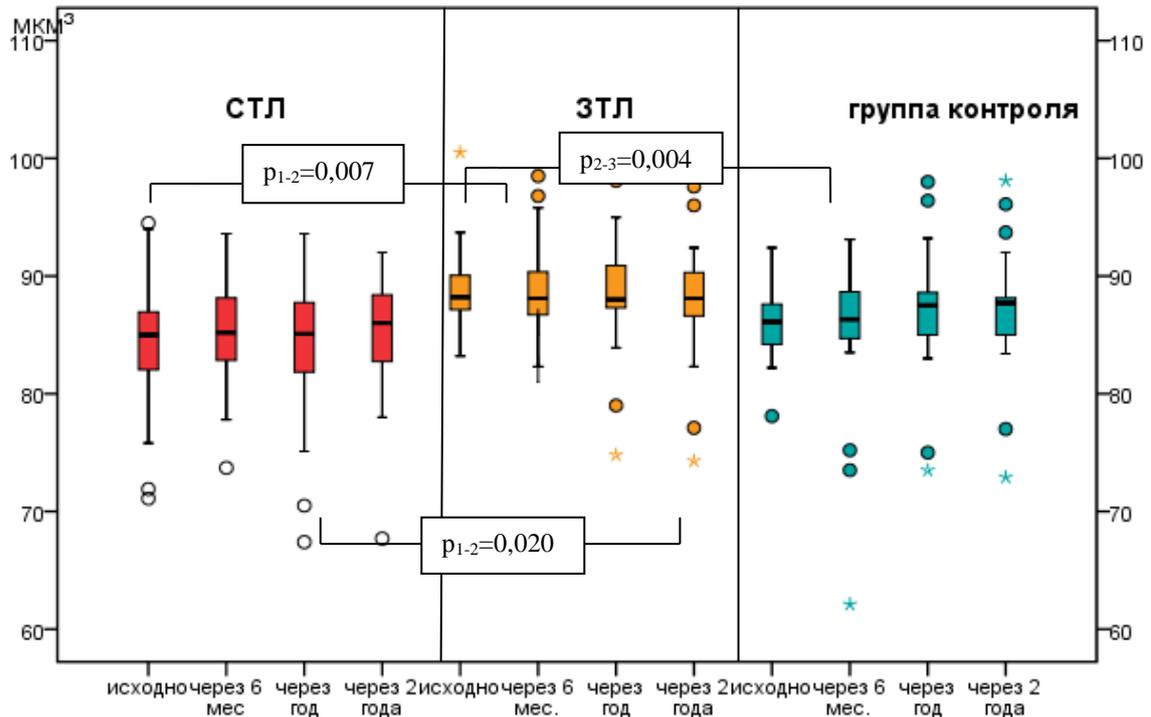


Рис. 17. Показатели среднего корпускулярного объема эритроцитов в течение двух лет в группах СТЛ, ЗТЛ и контроля.

Примечание: поперечной чертой в «ящиках» обозначены средние значения, «усы»-min-max, границы «ящика» 95% ДИ.

Из этого следует, что при экзогенном субклиническом тиреотоксикозе у женщин чаще наблюдаются микроцитарные анемии, за счет дефицита железа, чем это наблюдается при эутиреозе, что отягощает сердечно-сосудистый риск, и возможно ухудшить качество жизни [41]. Однако при компенсированном гипотиреозе у женщин есть склонность к макроцитарной анемии, возможно в связи с латентным дефицитом витамина В12, уровень которого не исследовался в данной работе.

Таким образом, появление СКТ при СТЛ, является усугубляющим этиологическим фактором развития железодефицитных анемий, поэтому у женщин при проведении СТЛ необходим контроль ОАК каждые 6 мес., а при выявлении признаков гипохромной анемии необходимо определять уровни ферритина и железа сыворотки крови. Для пациентов с компенсированным гипотиреозом достаточно исследовать ОАК 1 раз в год, если нет характерной для анемии симптоматики.

3.2.4. Биохимические показатели функции печени и почек

При наблюдении пациентов проводилось биохимическое исследование крови, где были исследованы уровни креатинина, мочевины, печеночные пробы, уровни КФК и электролитов. Средние значения показателей представлены в таблице 21.

Таблица 21

Некоторые биохимические показатели при СТЛ и ЗТЛ

Показатели		I группа СТЛ (n=30)	II группа (n=30)	Группа Контроля (n=30)	p
Общий Билирубин (мкмоль/л)	I	12,2(5,04)	11,7(4,88)	12,51(7,08)	0,864
	II	12,5(5,37)	11,4(4,3)	12,8(8,08)	0,637
Связ. билирубин (мкмоль/л)	I	1(1,37)	0,8(1,5)	1(1,46)	0,918
	II	1,1(1,64)	1(1,36)	1,2(2,1)	0,950
Несвяз.	I	11,5(4,9)	10,7(4,0)	11,54(5,9)	0,762

Билирубин (мкмоль/л)	II	11,4(4,3)	10,3(3,5)	12,2(7,8)	0,430
АЛТ ед/л	I	21,53(9,8)	19,4(8,1)	21,2(8,5)	0,602
	II	19,8(12,7)	19(11,1)	20,5(9,4)	0,867
АСТ (ед/л)	I	20,6(6,3)	22,61(8,9)	24,2(8,1)	0,209
	II	20,44(8,4)	21,4(7,14)	24,1(10,96)	0,272
Щелочная Фосфатаза (Ед/л)	I	85,3(46,3)	80,6(46,7)	88,6(31,7)	0,761
	II	68,2(34,9)	75,3(21,8)	75,7(25,3)	0,512
ГГТП (ед/л)	I	27,1(15,7)	29,5(22,98)	38,2(38,3)	0,258
	II	37,7(59,6)	27,2(18,2)	34,8(33,8)	0,586
Общий Белок (г/л)	I	70,5(3,9)	72,3(3,61)	71,1(5,1)	0,281
	II	70,6(3,8)	71,8(4,45)	71,2(4,2)	0,529
Калий (ммоль/л)	I	4,3(0,3)	4,39(0,5)	4,5(0,4)	0,235
	II	4,39(0,28)	4,3(0,33)	4,38(0,44)	0,574
Натрий (моль/л)	I	140,8(4,39)	141,87(4,56)	143,6(5,36)	0,080
	II	137,2(3,9)	138,41(4,9)	137,64(4,79)	0,571
Креатинин (мкмоль/л)	I	77,0(11,8)	79,5(15,6)	75,6(9,1)	0,485
	II	75,45(8,9)	81,3(8,95)	74,8(7,83)	0,008 p1 от 2 2 от 3
Мочевина (ммоль/л)	I	5,17(1,4)	5,58(1,6)	5,3(1,39)	0,545
	II	5(1,3)	5,5(1,8)	4,8(1,6)	0,240
КФК (ед/л)	I	97,3(71,9)	93,7(50,7)	84,3(38,1)	0,646
	II	92,1(45,57)	102,7(80,6)	80,9(25,95)	0,321

Примечание: I – исходно, II – через 6 месяцев наблюдения; показатели представлены как среднее значение (стандартное отклонение).

Показатели почти всех биохимических тестов статистически не отличались в группах. За исключением креатинина сыворотки крови в конце исследования в группе ЗТЛ ($p=0,008$). Средние значения которого составили изначально в группе ЗТЛ 79,5(15,6) мкмоль/л, у всех пациенток уровень креатинина был в пределах референсных значений (min-max 56-126 мкмоль/л), против 77,0 (11,8) мкмоль/л (min-max 51-103) в группе на СТЛ и 75,6 (9,1) мкмоль/л (min-max 56-90) в контрольной группе, $p=0,485$. У одной пациентки в группе ЗТЛ креатинин был выше референсных значений, показатель нормализовался в динамике. Возможно, это связано с наличием «тканевого дефицита» тиреоидных гормонов при проведении ЗТЛ, проявляющейся некоторым замедлением белкового обмена, и более старшей возрастной категорией в сравнении с группой контроля и группой на СТЛ.

Уровни электролитов крови также статистически достоверно не отличались в группах изначально и через 6 мес., соответственно для уровня калия ($p=0,235$ и $p=0,574$) и натрия ($p=0,080$ и $0,571$). У всех пациенток показатели электролитного обмена были в норме.

При исследовании корреляционной зависимости показателей трансаминаз выявлена положительная корреляция исходных уровней АЛТ с возрастом ($r=0,320$, $p=0,002$) и положительная корреляция АСТ и возраста, но недостоверно ($r=0,206$, $p=0,052$). Однако статистически значимых корреляций уровней трансаминаз и тиреоидным комплексом (ТТГ, сТ4) в течение двух лет наблюдения не выявлено. Данные представлены в табл. 22.

Таблица 22

Корреляция показателей трансаминаз с уровнями ТТГ и свободного Т4 в течение двух лет наблюдения

Переменные	АЛТ			АСТ		
	изначально	через год	через 2 года	изначально	через год	через 2 года
	ρ p	ρ p	ρ p	ρ p	ρ p	ρ p
ТТГ	-0,023	-0,026	0,070	0,070	0,050	0,106
	0,829	0,811	0,521	0,513	0,648	0,329
сТ4	0,009	-0,006	0,060	-0,087	-0,083	-0,128
	0,932	0,959	0,583	0,414	0,448	0,238

Примечание: ρ -коэффициент корреляции Спирмена, p -значение вероятности, n -количество женщин.

Выявлены достоверные положительные корреляции АЛТ с антропометрическими данными: ИМТ и ОТ (табл. 23). Также уровень АЛТ достоверно коррелировал с гликогемоглобином и ИРИ (табл.24).

Таблица 23

Корреляция уровня трансаминаз с антропометрическими данными в течение двух лет наблюдения в трех группах

Переменные	АЛТ			АСТ		
	изначально	через год	через 2 года	изначально	через год	через 2 года
	r p	r p	r p	r p	r p	r p
ИМТ	0,343* 0,001	0,339* 0,001	0,332* 0,001	0,048 0,652	0,025 0,816	0,132 0,223
Окружность талии	0,359* 0,001	0,336* 0,001	0,333* 0,002	0,082 0,444	0,228* 0,034	0,294* 0,006

Примечание: r-коэффициент корреляции Пирсона, p-значение вероятности, n-количество женщин; *- статистически достоверные корреляции.

Таблица 24

Корреляция уровней АЛТ с показателями углеводного обмена

Переменные	АЛТ		
	изначально	через год	через 2 года
	ρ p	ρ p	ρ p
Глюкоза венозной плазмы натощак	0,161 0,129	0,051 0,641	0,173 0,108
Гликогемоглобин	0,323 0,002*	0,304 0,004*	0,268 0,012*
ИРИ	0,198 0,061	0,256 0,018*	0,256 0,017*

Примечание: ρ-коэффициент корреляции Спирмена, p-значение вероятности, n-количество женщин, *-статистически достоверные корреляции.

Однозначно выявлена взаимосвязь уровней АЛТ с ТрГ, АСТ с уровнем ОХС, однако корреляции с уровнем ХС ЛПНП были слабоположительными (табл. 25).

Таблица 25

Корреляция уровней трансаминаз с показателями липидного спектра

Переменные	АЛТ			АСТ		
	изначально	через год	через 2 года	изначально	через год	через 2 года
	ρ (p)	ρ (p)	ρ (p)	ρ (p)	ρ (p)	ρ (p)
Общий холестерин	0,228 (0,228)	0,208 (0,056)	0,249* (0,022)	0,214* (0,043)	0,218* (0,045)	0,276* (0,011)

Триглицериды	0,298 ⁰ (0,004)	0,310 ⁰ (0,003)	0,359 ⁰ (0,001)	0,135 (0,203)	0,145 (0,180)	0,255 ⁰ (0,017)
ХС ЛПНП	0,172 (0,105)	0,105 (0,334)	0,198 (0,066)	0,147 (0,166)	0,060 (0,582)	0,174 (0,108)
ХС ЛПВП	0,039 (0,719)	0,139 (0,198)	0,055 (0,612)	0,224' (0,034)	0,297' (0,005)	0,187 (0,063)

Примечание: ρ -коэффициент корреляции Спирмена, p -значение вероятности, n -количество женщин, *^{0'} - статистически достоверные корреляции.

Основные биохимические показатели печени, углеводного обмена, липидного спектра и антропометрические параметры достоверно коррелировали с диагностированной НАЖБ (табл. 26, 27).

Таблица 26

Корреляции между частотой НАЖБП и биохимическими показателями

Переменные	НАЖБП	
	изначально	через 2 года
	$\tau(p)$	$\tau(p)$
АЛТ	0,318 (0,001)*	0,264 (0,001)*
АСТ	0,173 (0,024)*	0,178 (0,021)*
ЩФ	0,159 (0,034)*	0,323 (0,001)*
ГГТП	0,252 (0,002)*	0,379 (0,001)*
Глюкоза плазмы натощак	0,186 (0,017)*	0,326 (0,001)*
ИРИ	0,108 (0,107)*	0,308 (0,01)*
ОХС	0,231 (0,004)*	0,238 (0,003)*
Триглицериды	0,299 (0,001)*	0,299 (0,001)*

Примечание: τ -коэффициент корреляции Кендалла, p -значение вероятности, * - статистически значимые корреляции.

Таблица 27

Корреляция НАЖБП с антропометрическими данными

Переменные	НАЖБП	
	изначально	через 2 года
	$\tau(p)$	$\tau(p)$
ИМТ	0,450 (0,01)*	0,486 (0,01)*
Окружность талии	0,488 (0,000)*	0,501(0,000)*

Примечание: τ -коэффициент корреляции Кендалла, p -значение вероятности, n -количество женщин

Следует отметить появление положительной достоверной корреляции факта стеатоза печени с уровнем ТГГ через 2 года наблюдения ($\tau=0,220$,

$p=0,0060$), что может указывать на возможный «защитный» эффект супрессивной терапии левотироксина (табл. 28).

Таблица 28

Корреляционная зависимость частоты НАЖБП и уровней ТТГ и сТ4

Переменные	НАЖБП	
	изначально	через 2 года
	τ р	τ р
ТТГ	0,024 0,391	0,220* 0,006
сТ4	0,016 0,426	-0,103 0,120

Примечание: τ -коэффициент корреляции Кендалла, р-значение вероятности, n-количество женщин, * - статистически достоверные корреляции.

Выявленные взаимосвязи уровней трансаминаз и НАЖБП с возрастом, показателями метаболического синдрома (ГПН, ИРИ, ОХС, ТГ, ОТ), указывают на необходимость коррекции и лечения данных составляющих, в тоже время отсутствие корреляции уровня АЛТ и АСТ с уровнями ТТГ и сТ4, что говорит о безопасности СТЛ в различных режимах для функциональной активности печени.

Таким образом, отсутствие статистически значимых различий между группами по основным клинико-лабораторным показателям в начале и в конце исследования говорит о безопасности проведения СТЛ и ЗТЛ. Однако «протективная» роль супрафизиологических доз левотироксина при НАЖБП требует дальнейшего изучения.

ГЛАВА 4

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЖЕНЩИН НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
ГИПОТИРЕОЗА

Исследование качества жизни было проведено с использованием короткой версии опросника SF-36 [235] на втором году непрерывного наблюдения за пациентками. На момент тестирования средний возраст в I группе (после радикального лечения ДРЩЖ, получающих СТЛ в разной степени супрессии ТТГ) составил 48,1 (11,5) лет, во II (компенсированный гипотиреоз) – 52,1 (11,2) и в группе контроля 49,8 (12,4) лет ($p=0,443$). Во всех группах проанализировано по 28 анкет. Через 1,5 года у одной пациентки с уровнем подавления менее 0,1 мМЕ/л наблюдалось снижение потребности в L-T4 с переходом в манифестный тиреотоксикоз (возможно в виду снижения массы тела), после уменьшения дозы левотироксина на 25 мкг, уровень сT4 нормализовался при сохраненном задавленном уровне ТТГ, тестирование было проведено через 2 мес. после восстановления СКТ.

Первые 4 шкалы опросника (физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, интенсивность боли и общее состояние здоровья) свидетельствуют о физическом здоровье, что в дальнейшем используется в подсчете общего показателя «Физический компонент здоровья». С 5-8 шкалы объединяются в «Психический компонент здоровья» и оценивают общую жизненную активность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование и психическое здоровье [235].

Показатели физического функционирования во всех группах были достаточно высоки (рис. 17), средние значения составили в I группе 80,4 (18,2), во II-й 85,2 (11,1) и в группе контроля 80,5 (20,0) баллов, $p=0,488$, что указывает на отсутствие статистически значимых отличий.

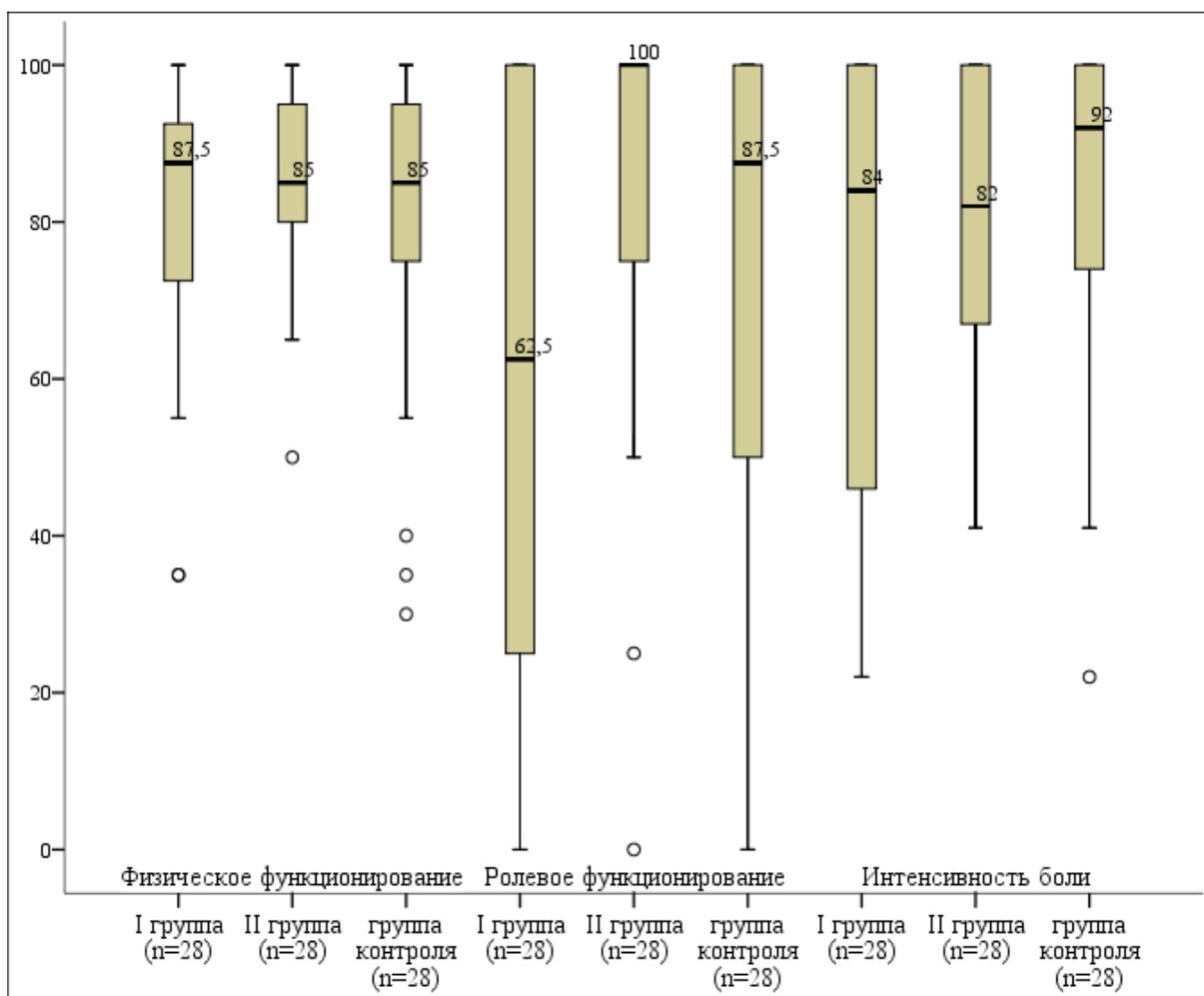


Рис. 18. Показатели физического функционирования, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием и интенсивности боли в трех группах.

При анализе данных ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, выявлена большая вариабельность результатов тестирования в группах СТЛ и контроля (рис. 18), что подтверждается высоким коэффициентом вариации соответственно 61,8% и 46,4%, в сравнении с группой на ЗТЛ – 33,1% (табл. Прил.1). Средние значения составили соответственно в трех группах 60,7 (37,5), 81,3 (26,9) и 73,2 (46,4) баллов, $p=0,070$. Выявлены статистически значимые отличия показателей между группами I и II, $t=-2,362$, $p=0,022$. Таким образом, более низкие показатели наблюдались в группе, прооперированных по поводу ДРЦЖ, получающих L-T4 в различной степени супрессии, что свидетельствует о

большем ограничении выполнения повседневной ролевой деятельности в связи с физическим состоянием (наличием функциональной тахикардии и других симптомов тиреотоксикоза, а также послеоперационного гипопаратиреоза).

Показатели интенсивности боли статистически достоверно не отличались в трех группах ($F=0,741$, $p=0,48$), табл. Прил.1, рис.18.

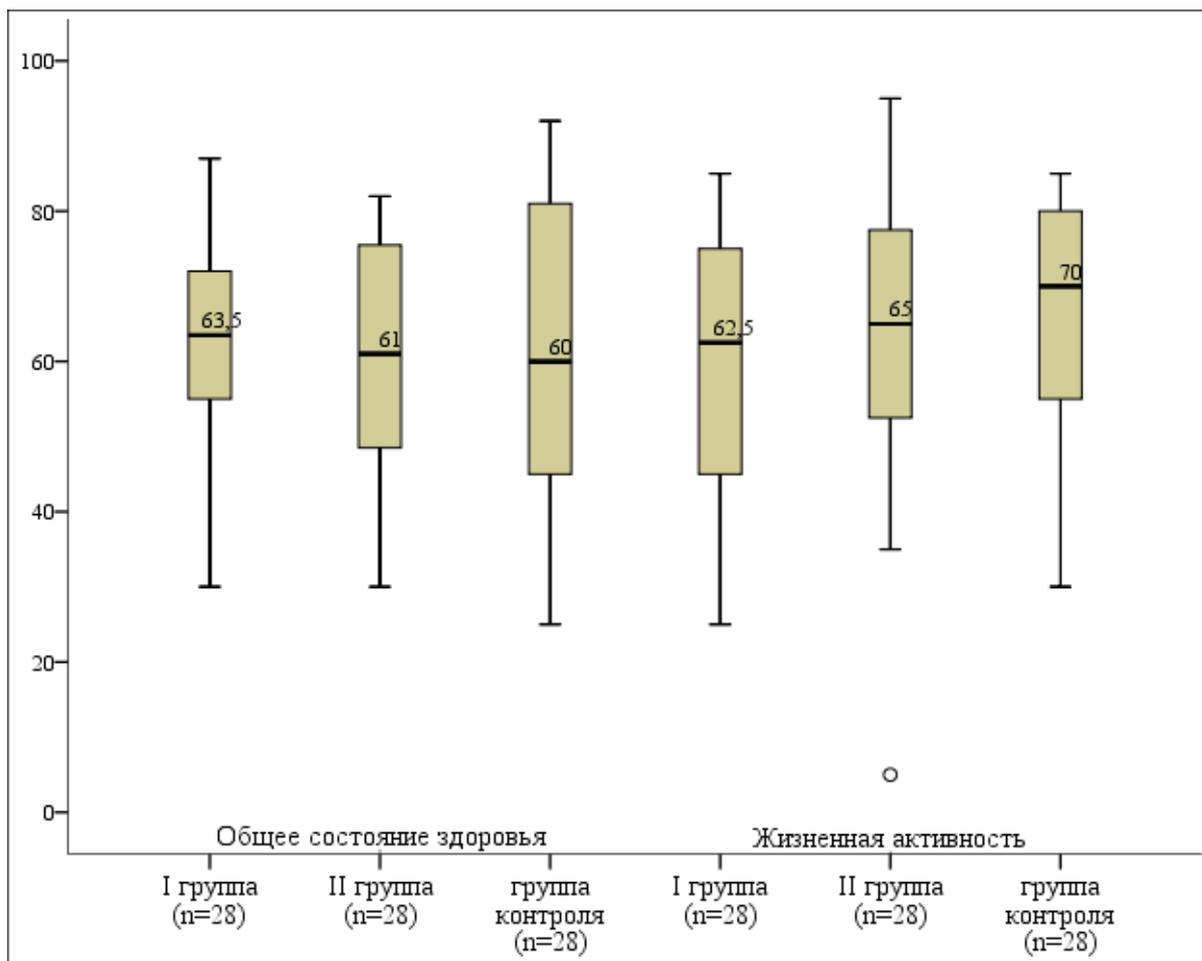


Рис. 19. Показатели общего состояния здоровья и жизненной активности в трех группах

На рис. 19 представлены графики показателей общего состояния здоровья и жизненной активности, значения которых распределены приблизительно одинаково во всех группах. Средние значения по шкале общего состояния здоровья, в группе СТЛ составили 61,5 (12,6) баллов, в группе ЗТЛ 60,7

(14,8) баллов, в сравнении с контрольной группой 61,8 (18,8), $p=0,964$ (табл. Прил.1). Таким образом, самооценка состояния своего здоровья у пациенток на СТЛ не отличалась от группы здоровых женщин. Также статистически достоверно не отличались распределения данных по шкале «жизненная активность», свидетельствующей о мере утомления пациента и его энергичности (соответственно 60,7 (16,3), 63,9 (19,2) и 64,5 (18,6) баллов, $p=0,700$ (табл. Прил.1).

При сравнении шкал социального функционирования (средние показатели 77,7 (17,8), 79,0 (20,1) и 82,6(17,1), $p=0,588$), ролевого эмоционального функционирования (среднее значение 60,8 (40,6), 77,4 (30,2) и 70,3 (26,2), $p=0,171$) и психического здоровья (64,9 (16,5), 68 (17,4) и 770,6 (17,0), $p=0,457$) также не было обнаружено статистически достоверных различий между группами (табл. Прил.1, рис. 20).

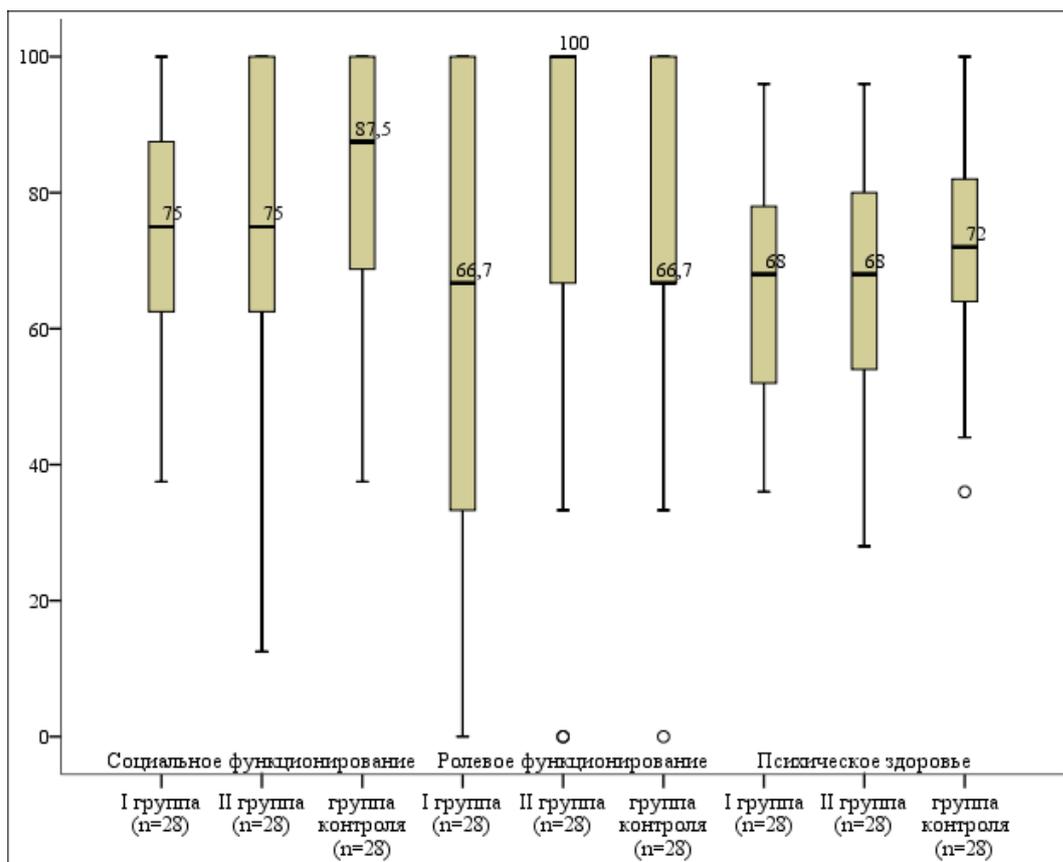


Рис. 20. Показатели социального функционирования, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, и психического здоровья в трех группах.

Однако наблюдалась большая вариабильность данных по шкале «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» в группе пациенток на СТЛ (КВ 66,8%) (табл. Прил.1), что возможно связано различной степенью эмоционального восприятия самого диагноза ДРЦЖ и вероятного рецидива процесса, а также необходимостью пожизненного наблюдения, хотя данные по шкале «психического здоровья» указывают на сопоставимый с группами ЗТЛ и контроля уровень тревоги и депрессии, что указывает отсутствие связи этих состояний с проведением лечения L-T4, тем более СТЛ.

В целом общие показатели физического и психического компонентов здоровья в трех группах были сопоставимы (рис. 21). Но в группе СТЛ практически были ниже (соответственно 49,0 (8,8) и 45,1 (8,3) баллов), чем у получающих ЗТЛ (51,6 (6,3) и 48,1 (9,3) баллов) и группы контроля (50,7 (9,2) и 48,4 (8,9) баллов), $p=0,284$ и $p=0,920$ (табл.1 Прил.1).

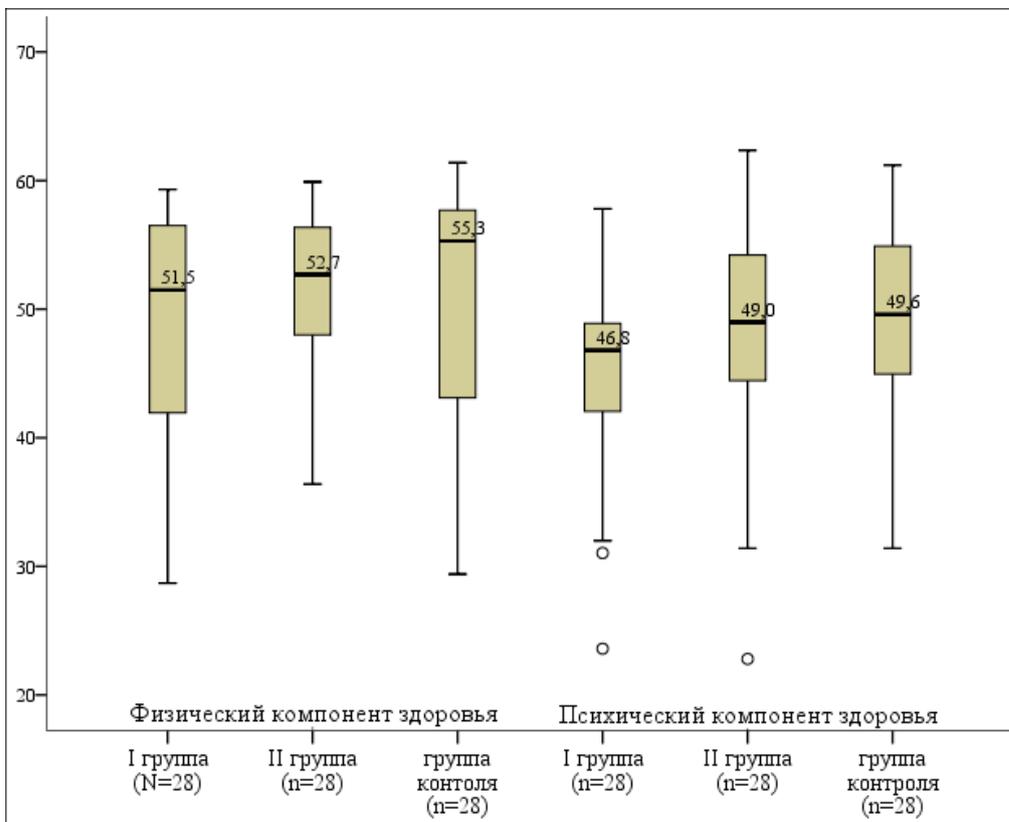


Рис. 21. Показатели физического и психического компонентов здоровья.

При проведении корреляционного анализа в группе СТЛ были выявлены отрицательные корреляции между показателями физического функционирования и возрастом ($r = -0,407$, $p = 0,032$), показатели ролевого эмоционального функционирования отрицательно коррелировали с возрастом и уровнем ТТГ, соответственно $r = -0,324$, $p = 0,045$ и $r = -0,417$, $p = 0,027$ (табл.17). Отрицательная возможная взаимосвязь показателей качества жизни с возрастом вполне объяснима общим старением организма, чем старше возраст, тем хуже функционирование. Выявленная положительная корреляция длительности СТЛ со значениями социального функционирования, скорее всего, свидетельствует об уменьшении ограничения социальной активности в связи с большим периодом времени, прошедшим после первичного лечения ДРЦЖ (табл. 29)

Таблица 29

Корреляционный анализ между показателями качества жизни, возрастом, уровнем ТТГ и длительностью СТЛ в I группе

Показатели	возраст		ТТГ		Длительность СТЛ	
	Коэффициент корреляции	p	Коэффициент корреляции	p	Коэффициент корреляции	p
Физическое функционирование	$r = -0,407$	0,032*	$\rho = -0,111$	0,574	$\rho = 0,198$	0,312
Ролевое физическое функционирование	$\rho = -0,357$	0,062	$\rho = -0,167$	0,396	$\rho = 0,256$	0,189
Интенсивность боли	$\rho = -0,175$	0,373	$\rho = 0,104$	0,600	$\rho = 0,046$	0,817
Общее состояние здоровья	$r = -0,085$	0,667	$\rho = 0,044$	0,825	$\rho = 0,211$	0,280
Жизненная активность	$r = 0,350$	0,068	$\rho = 0,128$	0,516	$\rho = 0,313$	0,105
Социальное функционирование	$r = -0,042$	0,834	$\rho = -0,030$	0,879	$\rho = 0,421$	0,026*
Ролевое эмоциональное функционирование	$\rho = -0,382$	0,045*	$\rho = -0,417$	0,027*	$\rho = 0,164$	0,405
Психическое здоровье	$r = 0,324$	0,076	$\rho = 0,007$	0,970	$\rho = 0,352$	0,066
Физический компонент здоровья	$r = -0,285$	0,142	$\rho = 0,034$	0,864	$\rho = 0,257$	0,187
Психический компонент здоровья	$r = 0,029$	0,885	$\rho = -0,239$	0,220	$\rho = 0,323$	0,093

Примечание: *статистически значимые корреляции, r – коэффициент корреляции Пирсона использовался при измерении линейных отношений между двумя непрерывными переменными, распределенных приблизительно нормально; ρ – коэффициент корреляции Спирмена рассчитывался, если распределение одной или обеих переменных заметно отличались от нормального [19].

Однако, выявленная отрицательная взаимосвязь показателей ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, в группе СТЛ с уровнем ТТГ и наличие высокой вариабельности показателей ролевого функционирования (как физического, так и эмоционального) в этой группе, дает повод для углубленного анализа показателей качества жизни в подгруппах. В связи с этим группа СТЛ была разделена на 2 подгруппы: IA и IB. На момент проведения опроса, в группе СТЛ у 17 пациенток наблюдалось подавление ТТГ менее 0,1 мЕд/л, у 11 в пределах 0,2-0,4 мЕд/л. У 3-х женщин IB группы имело место снижение уровня ТТГ при нормальных значениях сТ4: у одной в связи с увеличением дозы на 12,5 мкг, у двух без коррекции дозы L-T4, вероятно связано со снижением массы тела. Таким образом, в IA группу вошли 17 женщин с уровнем подавления ТТГ менее 0,1 мЕд/л, во IB группу 11 пациенток с уровнем ТТГ в пределах 0,1-0,4 мЕд/л.

Результаты углубленного анализа представлены в табл.2 Прил.1 (приложение). В подгруппу с супрессией ТТГ менее 0,1 мЕд/л вошли женщины более молодого возраста (средний возраст 44,8 (11,3) лет) в сравнении со второй подгруппой (средний возраст 53,4 (10,1) лет), $t=-2,045$, $p=0,051$. Это объясняется наличием противопоказаний к высокой супрессии ТТГ у женщин в перименопаузе и менопаузе, при сахарном диабете [29].

Все показатели качества жизни, связанного с физическим здоровьем в обеих подгруппах статистически значимо не отличались (табл.19), но в первой подгруппе были несколько выше, чем во второй подгруппе, что представлено на рис. 22 и 23. Показатели физического функционирования коррелировали с возрастом, что объясняет более низкий компонент физического здоровья в подгруппе с подавлением ТТГ в пределах 0,1-0,4 мЕд/л, так как в неё вошли женщины более старшего возраста.

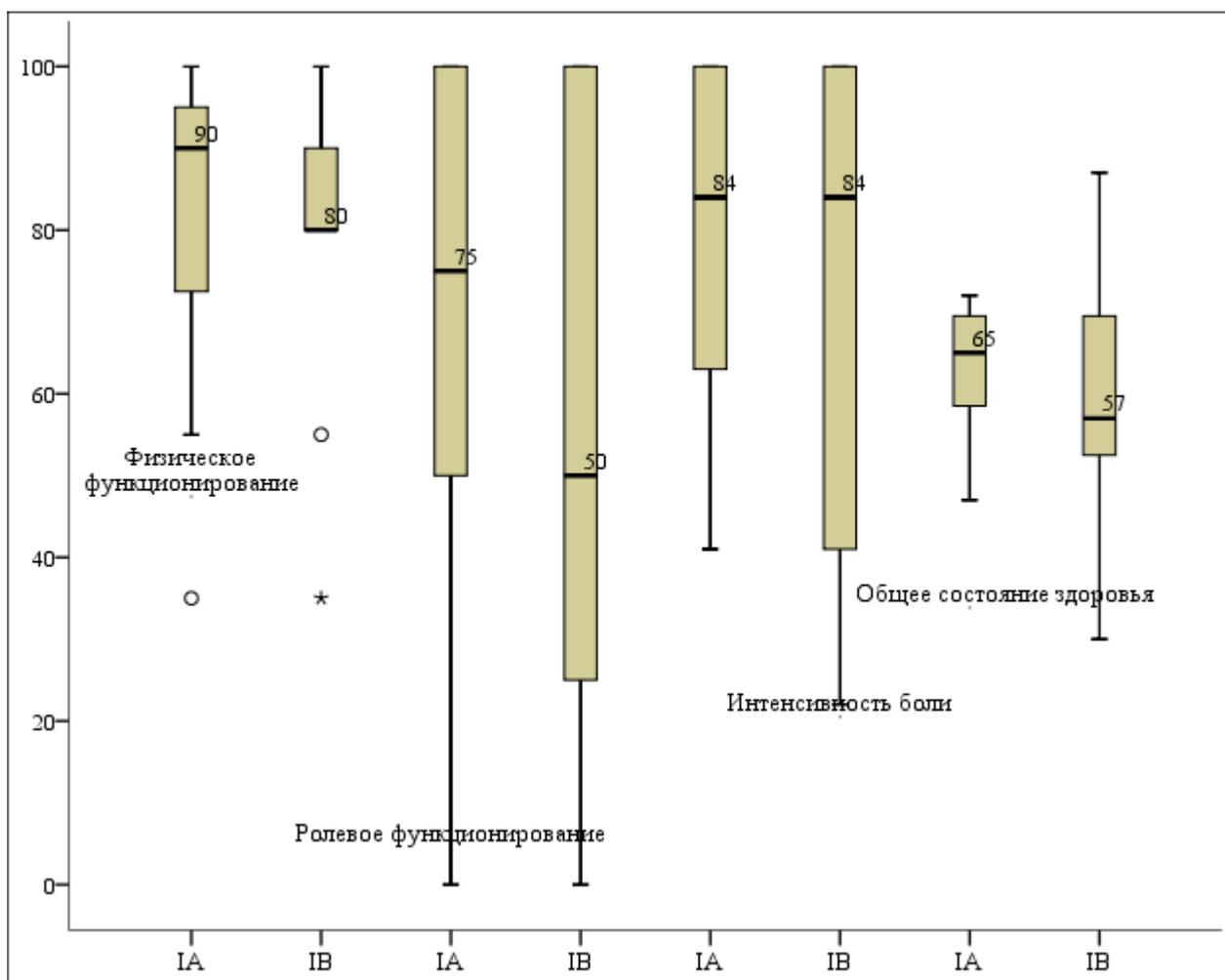


Рис. 22. Показатели качества жизни, характеризующие физическое здоровье в подгруппах с различным уровнем подавления ТТГ.

Показатели психического здоровья были также выше в группе ТТГ с подавлением менее 0,1 мЕд/л (рис. 23, табл. Прил.2), и имели высокую вариабельность в обеих подгруппах. Особенно по шкале ролевого эмоционального функционирования в подгруппе с наименьшей степенью супрессии ТТГ (соответственно в IA подгруппе КВ 55,5%, во IB - 97,7%). Но статистически значимых отличий этих показателей в подгруппах не выявлено. Однако с поправкой на возраст при попарном сравнении показателей ролевого эмоционального функционирования было выявлено статистически значимое отличие между подгруппами ($t=0,769$, $p=0,041$).

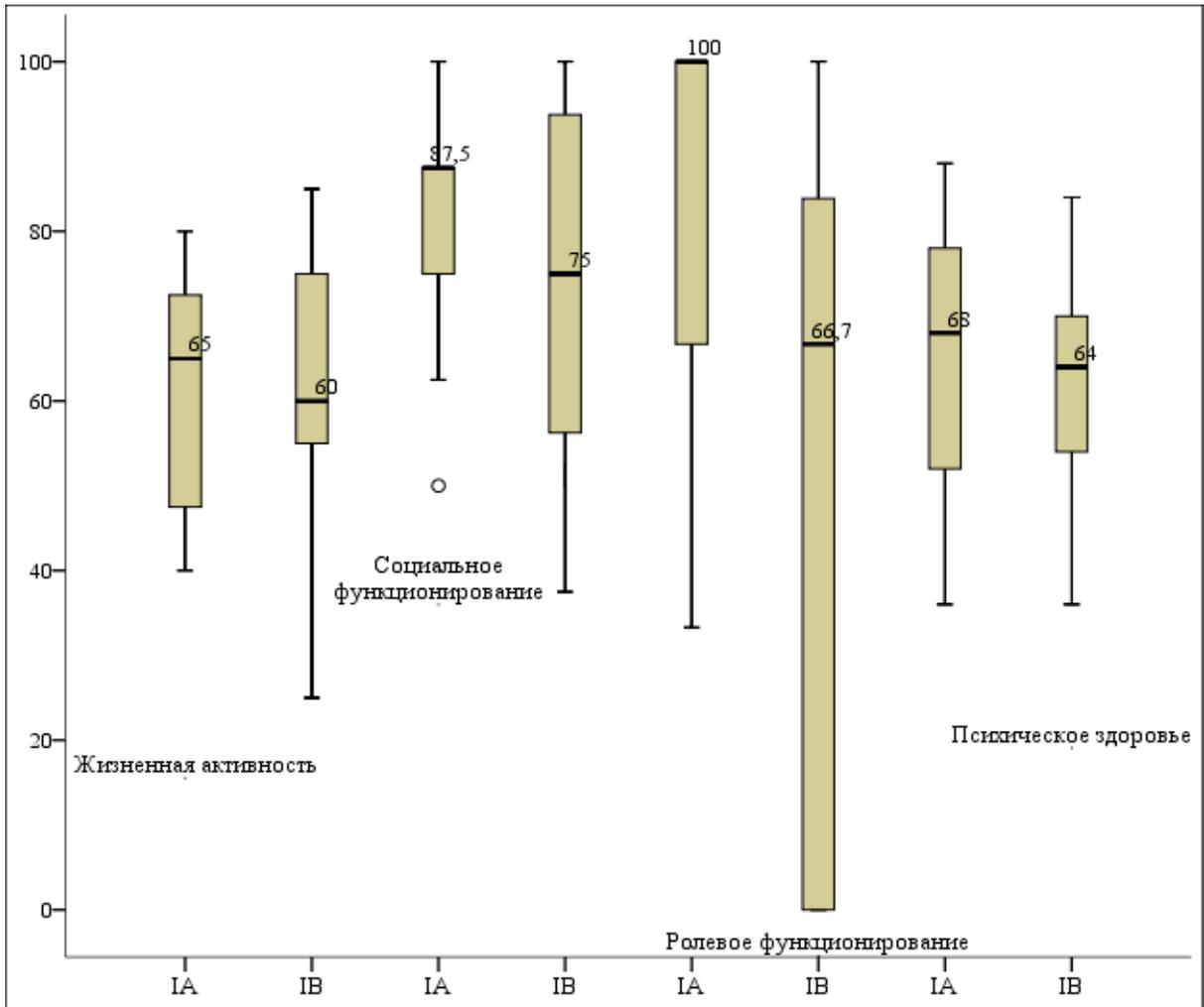


Рис. 23. Показатели качества жизни, характеризующие психическое здоровье в подгруппах с разным уровнем супрессии ТТГ.

В целом, суммарные показатели качества жизни в подгруппах статистически достоверно не отличались (табл. Прил.2, рис.24), но практически незначительно были выше в группе с подавлением ТТГ менее 0,1 мЕд/л, что указывает на безопасность данного уровня подавления ТТГ в сравнении с умеренной супрессией в пределах 0,1-0,4 мЕд/л, при правильном учете риска осложнений СТЛ при лечении ДРЦЖ и удержании уровня периферических гормонов в пределах нормальных значений.

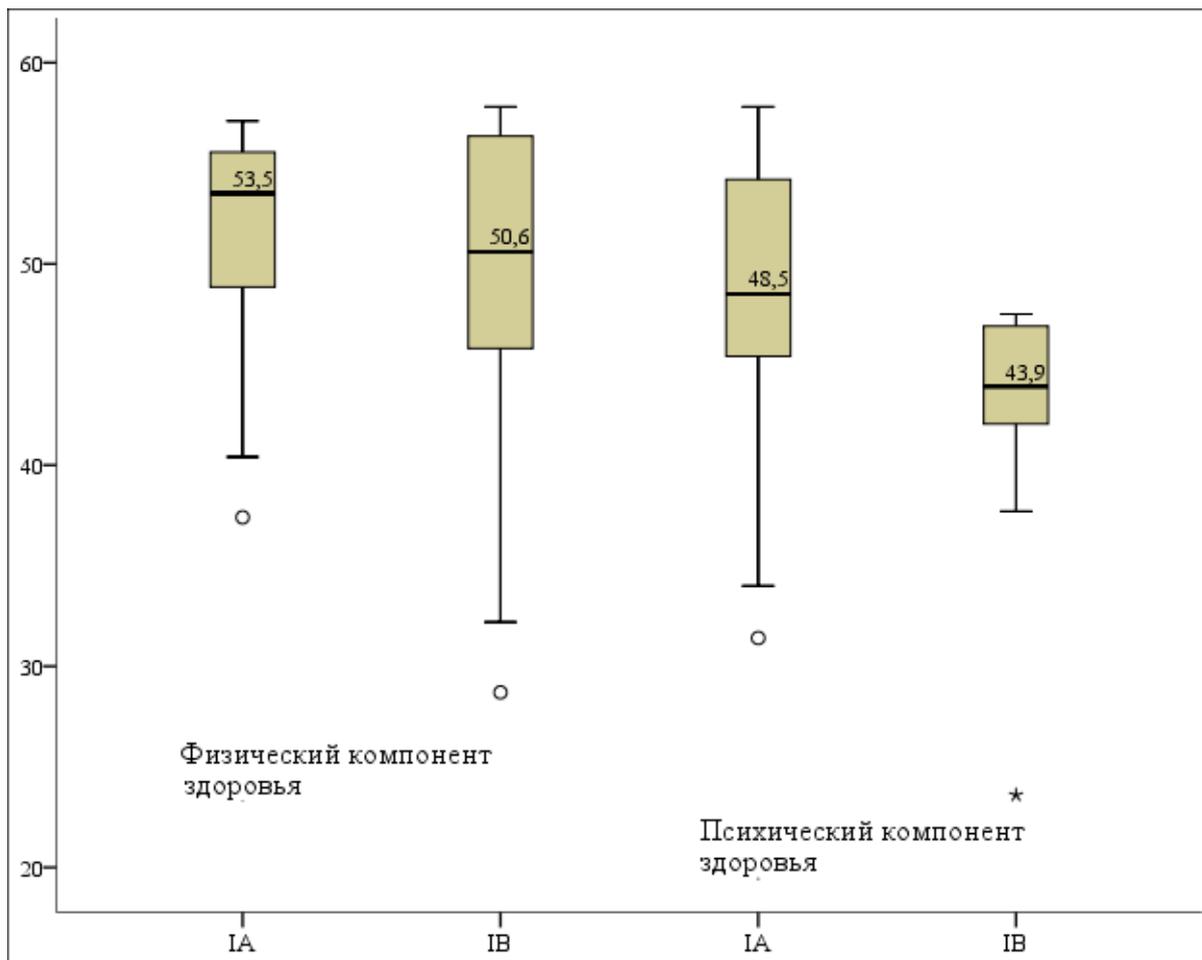


Рис. 24. Суммарные характеристики показателей качества жизни в подгруппах с различным уровнем супрессии ТТГ.

При проведении корреляционного анализа в подгруппе IA была обнаружена положительная корреляция показателей психического здоровья с длительностью проводимого лечения (табл. 30). Возможно, превышение уровня показателей психического здоровья у пациенток с высоким уровнем супрессии ТТГ в сравнении с группой умеренного подавления и положительная корреляция со стажем СТЛ, связано с положительным воздействием тиреоидных гормонов на структуры головного мозга, отвечающие за эмоциональную активность [202, 203].

Корреляция показателей в группе СТЛ с высокой супрессией уровня ТТГ
(менее 0,1 мЕд/л – группа IA)

Показатели	возраст		ТТГ		Длительность СТЛ	
	Коэффициент корреляции	p	Коэффициент корреляции	p	Коэффициент корреляции	p
Физическое функционирование	r= -0,390	0,122	ρ = 0,156	0,549	ρ = 0,284	0,269
Ролевое физическое функционирование	ρ = -0,159	0,541	ρ = -0,208	0,423	ρ = 0,445	0,073
Интенсивность боли	ρ = -0,011	0,965	ρ = 0,260	0,313	ρ = 0,032	0,902
Общее состояние здоровья	r= - 0,019	0,942	ρ = 0,337	0,186	ρ = 0,073	0,782
Жизненная активность	r= 0,269	0,297	ρ = 0,121	0,644	ρ = 0,305	0,234
Социальное функционирование	r= 0,126	0,630	ρ = 0,213	0,413	ρ = 0,577	0,015*
Ролевое эмоциональное функционирование	ρ = -0,052	0,842	ρ = -0,347	0,173	ρ = 0,392	0,120
Психическое здоровье	r= 0,391	0,121	ρ = 0,354	0,163	ρ = 0,533	0,027*
Физический компонент здоровья	r= -0,134	0,608	ρ = 0,144	0,580	ρ = 0,302	0,239
Психический компонент здоровья	r= 0,228	0,378	ρ = 0,088	0,737	ρ = 0,552	0,022*

Примечание: *статистически значимые корреляции; r – коэффициент корреляции Пирсона использовался при измерении линейных отношений между двумя непрерывными переменными, распределенных приблизительно нормально; ρ – коэффициент корреляции Спирмена рассчитывался, если распределение одной или обеих переменных заметно отличались от нормального распределения [19].

В группе СТЛ выявились отрицательные корреляции уровня физического функционирования с висцеральным характером ожирения (ρ =-0,472, p =0,011), наличием ЖДС (τ =-0,343, p =0,029), АГ (τ = -0,353, p =0,027) и НАЖБП (τ = -0,215, p =0,022), а также в целом показателя физического компонента здоровья и ЖДС (τ =-0,336, p =0,036), табл. 31. Данные факты указывают на влияние совокупности коморбидных состояний на качество жизни, в большей мере на физические компоненты здоровья, что ухудшает самочувствие больных при проведении СТЛ.

Корреляция показателей качества жизни с ИВО, ИРИ, НьА1С, АГ, НАЖБП
в группе СТЛ

Показатели	ИВО	ИРИ	НьА1С	ЖДС	АГ	НАЖБП
	ρ (p)	ρ (p)	τ (p)	τ (p)	τ (p)	τ (p)
Физическое функционирование	-0,472* 0,011	-0,217 0,277	-0,176 0,372	-0,343* 0,029	-0,353* 0,027	-0,215* 0,022
Роловое физическое функционирование	-0,084 0,673	-0,080 0,692	0,027 0,891	0,153 0,347	-0,431* 0,010	-0,121 0,223
Интенсивность боли	-0,345 0,072	-0,010 0,961	-0,053 0,789	-0,069 0,687	-0,087 0,597	-0,085 0,377
Общее состояние здоровья	-0,107 0,587	0,079 0,694	0,126 0,523	-0,068 0,686	-0,117 0,454	-0,217 0,017
Жизненная активность	-0,135 0,497	0,055 0,785	0,373 0,051	-0,186 0,245	-0,101 0,522	-0,130 0,158
Социальное функционирование	-0,250 0,2	0,076 0,705	-0,126 0,524	-0,297 0,064	-0,044 0,788	-0,103 0,292
Роловое эмоциональное функционирование	0,078 0,693	-0,220 0,270	-0,216 0,269	-0,117 0,486	-0,384* 0,022	-0,063 0,530
Психическое здоровье	-0,279 0,151	-0,038 0,849	0,046 0,817	0,008 0,962	-0,151 0,333	-0,057 0,536
Физический компонент здоровья	-0,261 0,180	-0,074 0,714	0,033 0,866	-0,336* 0,036	-0,252 0,100	-0,162 0,069
Психический компонент здоровья	-0,198 0,311	-0,135 0,501	-0,105 0,593	-0,202 0,196	-0,003 0,983	-0,072 0,420

Примечание: *статистически значимые корреляции; ρ – коэффициент корреляции Спирмена рассчитывался, если распределение одной или обеих переменных заметно отличались от нормального [19], τ – корреляция Кендалла.

В группе ЗТЛ выявлена взаимосвязь абдоминального ожирения и снижения общего состояния здоровья: $\rho=-0,376$, $p=0,047$ (табл.31). Остальные коморбидные состояния слабо влияли на показатели качества жизни у женщин, получающих заместительную терапию левотироксином при гипотиреозе.

Корреляция показателей качества жизни с ИВО, ЖДС, НУО, АГ, НАЖБП в
группе ЗТЛ

Показатели	ИВО	НьА1С	ЖДС	АГ	НАЖБП
	ρ (p)	ρ (p)	τ (p)	τ (p)	τ (p)
Физическое функционирование	-0,042 0,834	0,118 0,550	0,157 0,350	-0,144 0,371	-0,246 0,141
Ролевое физическое функционирование	-0,009 0,678	-0,192 0,327	-0,033 0,855	-0,049 0,774	-0,201 0,260
Интенсивность боли	-0,126 0,522	-0,080 0,685	-0,230 0,175	0,069 0,673	-0,173 0,307
Общее состояние здоровья	-0,376* 0,047	-0,184 0,348	-0,027 0,869	-0,212 0,175	-0,116 0,475
Жизненная активность	-0,136 0,489	-0,090 0,649	-0,118 0,469	-0,013 0,931	-0,034 0,836
Социальное функционирование	-0,342 0,074	-0,121 0,539	-0,060 0,731	-0,072 0,669	-0,152 0,386
Ролевое эмоциональное функционирование	0,146 0,460	0,094 0,633	-0,039 0,818	-0,144 0,406	-0,192 0,286
Психическое здоровье	-0,279 0,734	0,058 0,768	-0,165 0,308	0,194 0,212	0,056 0,730
Физический компонент здоровья	-0,277 0,153	-0,107 0,587	-0,088 0,578	-0,114 0,454	-0,199 0,207
Психический компонент здоровья	-0,175 0,372	-0,076 0,701	-0,109 0,492	0,033 0,831	-0,076 0,630

Примечание: *статистически значимые корреляции; ρ – коэффициент корреляции Спирмена рассчитывался, если распределение одной или обеих переменных заметно отличались от нормального [19], τ – корреляция Кендалла.

В группе контроля висцеральное ожирение «не ухудшало качество физического здоровья», только отразилось на психическом компоненте здоровья: $\rho=-0,352$, $p=0,033$ (табл.33). ЖДС, нарушения углеводного обмена, АГ, НАЖБП слабо влияли на самочувствие женщин как на физическую, так и эмоциональную сферы, что может говорить о некоем «функциональном резерве» при эутиреоидном состоянии.

Корреляция показателей качества жизни с ИВО и ЖДС в группе контроля

Показатели	ИВО	НьА1С	ЖДС	АГ	НАЖБП
	ρ (p)	ρ (p)	τ (p)	τ (p)	τ (p)
Физическое функционирование	-0,230 0,240	-0,115 0,559	-0,104 0,532	-0,040 0,806	-0,161 0,337
Ролевое физическое функционирование	-0,107 0,587	0,118 0,550	-0,302 0,083	0,184 0,279	-0,043 0,805
Интенсивность боли	-0,345 0,394	-0,170 0,387	-0,087 0,612	-0,130 0,439	-0,008 0,961
Общее состояние здоровья	-0,168 0,587	-0,213 0,276	0,081 0,615	-0,090 0,568	-0,156 0,333
Жизненная активность	-0,326 0,090	-0,017 0,933	-0,060 0,714	0,110 0,493	-0,153 0,353
Социальное функционирование	-0,248 0,203	-0,017 0,931	-0,020 0,908	0,034 0,838	-0,090 0,601
Ролевое эмоциональное функционирование	-0,212 0,279	0,137 0,487	-0,124 0,485	0,158 0,364	0,247 0,169
Психическое здоровье	-0,327 0,089	0,143 0,468	-0,081 0,615	0,059 0,708	-0,128 0,433
Физический компонент здоровья	-0,131 0,505	-0,132 0,503	-0,092 0,559	-0,054 0,727	-0,159 0,313
Психический компонент здоровья	-0,352* 0,033	0,055 0,780	-0,026 0,868	0,124 0,419	-0,033 0,837

Примечание: *статистически значимые корреляции; ρ – коэффициент корреляции Спирмена рассчитывался, если распределение одной или обеих переменных заметно отличались от нормального [19], τ – корреляция Кендалла.

Для уточнения различий между группами при исследовании компонентов психического здоровья проведено анкетирование пациентов с помощью опросника HADS. Статистически достоверных различий между средними значениями в трех группах не выявлено, результаты представлены в табл. 34.

Таблица 34

Средний балл по шкале HADS

Опросник HADS	СТЛ (n=23)	ЗТЛ (n=22)	Контроль (n=22)	p
Подшкала тревоги	7,83(3,63)	5,9(3,61)	7,68(3,87)	F=1,846 p=0,166 p1-2=0,082

				p1-3=0,124 p2-3=0,894
Подшкала депрессии	4,39(2,37)	5,5(3,72)	5,64(3,43)	F=1,021 p=0,366 p1-2=0,237 p1-3=0,897 p2-3=0,161

Примечание: статистически достоверных различий не выявлено.

Пациенты, получающие ЗТЛ были менее подвержены тревожным состояниям – 77,3%, в сравнении с группой СТЛ (52,2%) и группой контроля (59%), p=0,393 (табл. 35).

Таблица 35

Распределение пациентов по степени выраженности тревоги

Опросник HADS	СТЛ (n=23)	ЗТЛ (n=22)	Контроль (n=22)	p
Отсутствие тревоги	12(52,2%)	17(77,3%)	13(59,1%)	$\chi^2=4,098$ p=0,393 p1-2=0,211 p1-3=0,623 p2-3=0,375
Субклиническая тревога	4(17,4%)	2(9,0%)	5(22,7%)	
Клинически выраженная тревога	7(30,4%)	3(13,6%)	4(18,2%)	

Примечание: статистически достоверных различий не выявлено.

Однако, пациенты, получающие СТЛ, были менее подвержены депрессивным расстройствам: депрессия отсутствовала в 91% случаев, в сравнении с группой на заместительной терапии – 63,6%, p=0,025, табл. 36.

Таблица 36

Распределение пациентов по степени выраженности депрессии

Опросник HADS	СТЛ (n=23)	ЗТЛ (n=22)	Контроль (n=22)	p
Отсутствие депрессии	21(91,3%)	14(63,6%)	16(72,7%)	$\chi^2=5,443$ p=0,245 p1-2=0,025* p1-3=0,230 p2-3=0,757
Субклиническая депрессия	2(8,7%)	6(27,3%)	5(22,7%)	
Клинически выраженная депрессия	0	2(9%)	1(4,5%)	

Примечания: * - статистически значимые отличия

Заместительная терапия левотироксином в различных режимах и длительность её проведения не влияет на показатели качества жизни, характеризующие физический и психический компоненты здоровья у пациентов.

Длительность проводимой СТЛ с высоким уровнем супрессии ТТГ (менее 0,1 мЕд/л) не оказывает отрицательного влияния на общее самочувствие пациента и показатели уровня психического здоровья (включая, предполагаемое усиление тревожности и/или депрессии при СКТ), если индивидуально учитываются противопоказания при назначении данного вида лечения, а уровни тиреоидных гормонов поддерживаются на верхней границе референсного диапазона. Однако наличие коморбидной патологии (висцеральное ожирение, ЖДС, АГ, НАЖБП) вносит свой вклад в ухудшении показателей качества жизни, относящейся к физической сфере, что требует своевременной диагностики и лечения данных состояний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипотиреоз является распространенным заболеванием в практике врача-интерниста, требующий пожизненного назначения препаратов тиреоидных гормонов в различных дозировках (СТЛ и ЗТЛ) и схемах (монотерапия левотироксином и комбинированная терапия Т4 и Т3) [38, 39]. Необходимость изучения клинико-метаболических изменений при компенсированном гипотиреозе и супрессивных дозах L-Т4 продиктована их распространенностью у данных больных.

Результаты многих популяционных и когортных исследований [48, 49, 58, 64, 68 – 73, 124, 149, 153, 185, 188, 190, 191, 192, 193, 196, 205, 209, 210, 238], а также метаанализов [184, 214, 240] свидетельствуют о потенцировании сердечно-сосудистого риска при наличии дисфункции щитовидной железы. В тоже время, имеются противоречивые данные о влиянии различных режимов терапии L-Т4 на основные клинико-метаболические показатели, особенно относительно абдоминального ожирения, липидного и углеводного обменов, показателей периферической крови и биохимических параметров [21, 27, 55, 86, 88, 117, 131, 105, 135, 151, 194, 196, 198, 199, 220, 224, 225, 230, 233, 241], а также качества жизни больных на заместительной терапии гипотиреоза [21, 26, 30, 70, 76, 111, 112, 132, 202, 203, 208, 209, 234]. При проведении СТЛ обсуждаются вопросы продолжительности лечения и уровня подавления ТТГ [29, 26, 59, 145], необходимости своевременной коррекции нарушений липидного и углеводного обменов при СКТ [59, 82, 84, 134] не усугубляя качество жизни пациента.

С другой стороны, в рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена [2, 46] не рассматривается специальным разделом лечение дислипидемий у пациентов с гипотиреозом, а именно, конкретно, в какие сроки лечения левотироксином необходимо подключать липидкорректирующую терапию и какие гиполипидемические препараты

будут наиболее эффективны у данной категории больных. Общепринято мнение о снижении ОХС, ХС ЛПВП при наличии манифестного тиреотоксикоза [106 192], но противоречивы результаты исследований о влиянии при СТЛ на показатели липидного спектра, при том, что СКТ является фактором, усугубляющим сердечно-сосудистый риск. Т.о. в научной литературе недостаточно данных о целесообразности назначения липидкорректирующей терапии при дислипидемии для профилактики развития атеросклероза в этих когортах пациентов, а также отсутствуют клинические исследования об эффективности патогенетически обоснованных гиполипидемических препаратов.

Учитывая актуальность проблемы, в данной работе поставлена цель – на основе комплексного анализа клинико-метаболических параметров некардиальной патологии внутренних органов у женщин на заместительной терапии гипотиреоза оптимизировать лечебную тактику для улучшения качества жизни.

В выполненной работе дана оценка клиническим и метаболическим изменениям у женщин при лечении гипотиреоза. Определена тактика ведения данных больных.

В исследование всего включено 90 женщин: 30 женщин, получающих СТЛ после радикального лечения заболеваний щитовидной железы (I группа), 30 женщин с компенсированным гипотиреозом (II группа) и 30 эутиреоидных женщин (III группа – контроль).

В I группе средний возраст составил 47,3(11,9) лет [95% ДИ: 42,8 – 51,8], во II группе 50,8(12,1) лет [95% ДИ: 46,2 – 55,4], в III-й группе 47,5(13,2) лет [95%ДИ 42,5-52,5], $p=0,476$. Уровень тиреотропина в группе СТЛ составил изначально 0,15(0,129) мЕд/л (min 0,0043 – max 0,4 мМЕ/л, 16 пациенток с супрессией ТТГ менее 0,1 мЕд/л, 14 пациенток с ТТГ в пределах 0,4 мМЕ/л), в группе ЗТЛ– 2,63(1,1) мЕд/л, в группе контроля – 1,92(0,9) мЕд/л ($p<0,001$). Средние дозы левотироксина у пациентов в группе, после

первичного лечения по поводу ДРЦЖ составили 127,9 мкг/сут. (95% ДИ: 115,53-140,3, от 75 до 250), в группе на ЗТЛ 80,0 мкг/сут. (95% ДИ 70,17-89,9, от 25 до 125), $p < 0,001$. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета STATA (V. 13.0) и SPSS Statistics version 12 и 22.

Всем пациентам проводилось клиническое, лабораторное и инструментальное исследование с определением антропометрических, биохимических, гематологических показателей, анкетирование с использованием короткой версии опросника SF-36 и Госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии HADS. Группы были сопоставимы по возрасту и антропометрическим данным. Гендерные различия не рассматривались, т.к. в исследование были включены только женщины.

В начале исследования ИМТ в трех группах составил 28,3(6,2), 27,3(4,5), 26,7(6,1) кг/м² соответственно, $p=0,563$. Через 6 месяцев в группе ДРЦЖ 28,2 (6,2), $p=0,741$, через 1 год 27,8 (6,1), $p=0,430$ и через 2 года 27,6 (5,9), $p=0,140$. В группах ЗТЛ и контроля также не отмечалось существенной динамики изменения ИМТ в течение 2 лет, и в конце исследования показатели составили соответственно 27,6 (3,9), $p=0,695$ и 27,4 (5,7), $p=0,528$. При анализе подгрупп в большей мере ИМТ снизился в подгруппе с ТТГ $\leq 0,1$ мМЕ/л соответственно 26,1(6,6) против 25,2(6,0), $p=0,015$, при умеренной супрессии ТТГ 30,7(4,9) против 30,7(6,6) кг/м², $p=0,974$ в конце наблюдения.

Индекс висцерального ожирения (ИВО) исходно в группе ЗТЛ составил 2,0(1,77), через 6 мес. 1,86(1,49), через год 1,76(1,07), через 2 года 1,79 (1,03), $p_{1-2}=0,559$, $p_{1-3}=0,249$, $p_{1-4}=0,408$. В группе ЗТЛ, показатели ИВО соответственно за период наблюдения составили: 1,82(1,26), 1,87(1,22), 1,89(1,26) и 1,9(1,3), $p_{1-2}=0,586$, $p_{1-3}=0,486$, $p_{1-4}=0,389$. В группе контроля показатели ИВО отличались большей стабильностью: 1,65(0,91), 1,52(0,82), 1,62 (0,83) и 1,61(0,81), $p_{1-2}=0,344$, $p_{1-3}=0,839$, $p_{1-4}=0,787$. Также не отмечалось различия по ИВО между группами изначально и в течение двух лет наблюдения ($p_1=0,624$, $p_2=0,446$, $p_3=0,621$, $p_4=0,570$).

Средние значения ОТ изначально были сопоставимы в трех группах ($p=0,563$). В группе ДРЦЖ составили: исходно 88,5 (15,2), через 6 мес. 88,3 (15,3) ($p=0,487$), через год 87,6 (14,3), $p=0,187$ и через 2 года 86,6 (14,3)см ($p=0,049$). В группах на ЗТЛ и контроля показатели существенно не менялись: исходно и через 2 года соответственно в группе ЗТЛ 87,0(10,7) и 86,8(10,3)см, $p=0,872$, в контроля 84,6(14,7) и 84,7(14,1)см, $p=0,903$. Показатели ОТ между подгруппами ДРЦЖ изначально отличались 81,5(14,4) против 96,6(12,0) см, $p=0,004$. При супрессии ТТГ $\leq 0,1$ мЕд/л показатели продолжали снижаться и через 2 года составили 70,9(13,6)см ($p=0,006$), при умеренной супрессии значения существенно не изменялись: 95,2(12,0)см ($p=0,482$).

Исходно средние показатели уровня ОХС не отличались статистически и составили в группе, получающих СТЛ 5,4(1,27) [4,92-5,88], в группе на ЗТЛ 5,74(1,08) [5,33-6,15], 5,51(1,36) [4,99-6,02] ммоль/л в группе контроля ($p=0,563$). Через 6 мес. показатели ОХС составили 5,36(1,14) [4,92-5,80], 5,79(1,09) [5,37-6,21], 5,74(1,28) [5,26-6,23] ммоль/л, также статистически достоверно не отличались ($p=0,314$) между группами. Не обнаружено статистически достоверной разницы исходно и через 6 мес. наблюдения по показателям ХС ЛПНП и ХС ЛПВП. Соответственно показатели ХС ЛПНП составили изначально: 3,34(1,06) [2,94-3,74], 3,63(0,97) [3,27-4,0] и 3,28(1,23) [2,81-3,75] ($p=0,416$), через 6 мес. 3,37(0,96) [2,99-3,74], 3,75(0,97) [3,38-4,12] и 3,57(1,19) [3,12-4,02] ммоль/л ($p=0,376$), через 2 года 3,25(0,82), 3,48(0,76), 3,52(1,03) ммоль/л, $p=0,250$. Уровень ХС ЛПВП в группе на СТЛ имели тенденцию к снижению через 6 мес. терапии, но между группами разница показателей была статистически незначимой, соответственно исходно у пациентов на СТЛ 1,46(0,39) [1,32-1,6], на ЗТЛ 1,46(0,34) [1,33-1,58], 1,5(0,33) [1,38-1,63] моль/л в группе контроля ($p=0,853$). Через 6 мес. значения ХС ЛПВП составили соответственно 1,38(0,35) [1,25-1,52], 1,49(0,34) [1,36-1,62],

1,5(0,26) [1,4-1,6] ммоль/л, $p=0,316$, через 2 года наблюдения появилась статистически достоверная разница показателей ХС ЛПВП за счет снижения уровня ХС ЛПВП в группе СТЛ (соответственно в трех группах 1,37(0,27), 1,48(0,34) и 1,54(0,26), $p=0,026$). Таким образом, снижение ОХС в группе СТЛ скорее всего произошло за счет снижения антиатерогенной фракции, средние значения уровней ОХС в группах соответственно составили: 5,24(0,96), 3,63(0,97) и 5,76 (1,09) ммоль/л, $p=0,044$.

Показатели сывороточного уровня ТрГ и также оставались стабильными у пациентов на СТЛ и ЗТЛ в сравнении с группой контроля: исходно 1,38(0,84) [1,06-1,7], 1,3(0,69) [1,04-1,56] и 1,28(0,57) [1,06-1,49] ммоль/л ($p=0,854$), в динамике соответственно 1,35(0,99) [0,96-1,73], 1,36(0,7) [1,09-1,62] и 1,25(0,6) [1,02-1,48] ммоль/л ($p=0,851$).

Исходно повышение уровня ОХС выше референсных значений обнаружено у 50% (15/30) пациенток, получающих СТЛ, во II и III группах распространенность гиперхолестеринемии составила соответственно 60% (18/30) и 53,3% (16/30). В динамике через 6 мес. гиперхолестеринемия наблюдалась в 48,3% (14/29) случаев в группе на СТЛ, во II и III группах показатели остались на прежнем уровне. Статистически значимых отличий распространенности гиперхолестеринемии в трех группах исходно и в динамике не было выявлено ($\chi^2=0,627$, $p=0,731$; $\chi^2=0,822$, $p=0,663$ соответственно). Повышенный уровень ТрГ выявлен в I группе у 26,7% (8/30), во II и III группах по 20% ($\chi^2=0,514$, $p=0,773$), через 6 мес. показатели составили соответственно 20,7% (6/29), 23,3% (7/30) и 20,7% (6/30) ($\chi^2=0,111$, $p=0,946$). Увеличение уровня ХС ЛПНП, относящегося к атерогенной фракции, чаще наблюдалось во II и III группах в 66,7% (20/30) и 53,3% (16/30) случаев соответственно, в сравнении с группой СТЛ – в 46,7% (14/30), но статистически незначимо ($\chi^2=2,52$, $p=0,284$). Через 6 мес. исследования статистически значимой разницы показателей между группами не наблюдалось ($\chi^2=0,833$, $p=0,659$), хотя на фоне пролонгации лечения L-T4

в группе на ЗТЛ наблюдалось некоторое снижение распространенности гиперхолестеринемии ЛПНП на 10%, но без статистической значимости (МакНемара $\chi^2=1,333$, $p=0,248$).

Снижение фракции ХС ЛПВП, обладающего антиатерогенными свойствами, в большей степени проявилось в группе СТЛ у 26,7% (8/30), во II и III группах показатели составили соответственно 16,7% (5/30) и 10% (4/30) ($\chi^2=1,886$, $p=0,390$). В динамике выявлены статистически значимые отличия распространенности гипо-ХС ЛПВП: в группе на СТЛ – 37,9% (11/29), на ЗТЛ – 13,3% (4/30), в группе контроля – 10% (3/30) ($\chi^2=8,462$, $p=0,015$). Эти изменения связаны с повышением частоты гипо – ХС ЛПВП на 11,2% в I группе на фоне продолжения СТЛ (МакНемара $\chi^2=3,03$, $p=0,082$), и с незначительным улучшением показателей (на 3%) в группе на ЗТЛ и группе контроля.

Однако коррекция гипотиреоза и СКТ не приводят к нормализации показателей ОХС и ХС ЛПНП, что потребовало назначения дополнительной липидкорректирующей терапии.

Через 6 мес. наблюдения в группе СТЛ потребовалось назначить статины 3 женщинам: у одной наблюдалась высокая супрессия ТТГ (менее 0,1 мЕд/л), у двух – умеренная, из них у одной в период наблюдения манифестировал сахарный диабет 2 типа. Препаратом выбора стал розувастатин, у всех женщин в течение 6 мес. дальнейшего наблюдения наблюдался положительный эффект от назначенной терапии в дозе 5-10 мг/сут.

В группе компенсированного гипотиреоза статины назначены 5 больным исследования, в группе контроля – 4 женщинам. Доза розувастатина составила 10-20 мг/сут. Все пациентки также были постменопаузального возраста.

При исследовании показателей углеводного обмена средние значения ИРИ составили в трех группах: 11,2 [7,85-14,49], 9,8 [7,77-11,86] и 8,4

мкЕд/мл [7,32-9,53], $p=0,232$. Через 6 мес. наблюдения показатели ИРИ составили соответственно: в группе СТЛ 12,0 [8,32-15,74], при ЗТЛ - 10,0 [8,06-11,98] и в группе контроля - 9,0 [7,55-10,51] ($p=0,221$), через 1 год 9,6 [7,55-11,66], 9,7 [7,86-11,58] и 9,2 [7,9-10,7], $p=0,757$, через 2 года 10,02 [7,5-12,5], 9,5 [7,8-11,3] и 8,6 [7,4-9,8] мкЕд/мл, $p=0,262$ соответственно. Но в группе на СТЛ распространенность гиперинсулинемии составила 10% (3/30), в группе на ЗТЛ гиперинсулинемия наблюдалась у 1 пациентки, а в группе контроля у всех женщин уровень ИРИ был в пределах нормы ($\chi^2=0,667$, $p=0,42$).

Средний уровень гликемии натощак изначально в группах составил 5,14(0,45), 5,08(0,7) и 5,1(0,69) ммоль/л ($p=0,936$) и остался стабильным в конце исследования соответственно 5,1(0,7) ммоль/л, 4,98(0,57) и 5,14(0,42) ммоль/л ($p=0,502$).

При расчете индекса НОМА-IR, косвенного показателя инсулинорезистентности, в группе на СТЛ инсулинорезистентность выявлена у 43% женщин (13/30) в начале исследования, через 6 мес. у 41% (12/29), в группе ЗТЛ у 37% (11/30) женщин, через 6 мес. у 20% (6/30), в группе контроля показатель составил 17% (5/30) против 23% (7/30) ($\chi^2=1,556$, $p=0,459$). Средние значения индекса НОМА-IR не отличались между группами и составили в начале исследования в группе СТЛ 2,68 [1,79-3,56], на ЗТЛ - 2,26 [1,66-2,85], 1,92 [1,63-2,2] ($p=0,223$), через 6 мес. 2,87 [1,89-3,86], 2,26 [1,75-2,76] и 2,1[1,71-2,48], $p=0,202$.

В течение двух лет наблюдения в группе, получающих СТЛ у 8 женщин (26,7%) выявлены нарушения углеводного обмена, из них у 2-сахарный диабет (СД) 2 типа, у 2-нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), нарушение гликемии натощак (НГН) - у 4 пациенток (OR 1,45 [95% ДИ 0,43-4,86]). В группе на ЗТЛ у 6 пациенток (20%) выявлены нарушения углеводного обмена: СД 2 типа - 1, НТГ - 3, НГН - 2 (OR 1,0 [95%ДИ 0,28-

3,54). В группе контроля не было манифестации СД, но выявлено 6 случаев преддиабета (20%): НГН у 3 женщин, НТГ у 3 ($H=0,381$, $p=0,827$).

Наличие у пациенток нарушений углеводного обмена (СД и преддиабет) в группе СТЛ имеет сильную положительную корреляцию с возрастом ($\tau=0,34$, $p=0,025$), ИМТ ($\tau=0,421$, $p=0,005$), ИРИ ($\tau=0,398$, $p=0,008$), индексом инсулинорезистентности НОМА-IR ($\tau=0,448$, $p=0,003$) и отмечается слабая корреляция со стажем СТЛ ($\tau=0,115$, $p=0,458$) и уровнем подавления ТТГ ($\tau=0,234$, $p=0,187$). В группе СТЛ наблюдалась сильная корреляция ИВО и уровнем глюкозы плазмы (изначально: $\rho=0,358$, $p=0,052$, через 6 мес. $\rho=0,445$, $p=0,014$), в группе ЗТЛ исходно слабая положительная корреляция $\rho=0,024$, $p=0,899$, через 6 мес. $\rho=0,374$, $p=0,041$, в группе контроля корреляция была статистически не достоверной.

При включении в исследование микроцитарные анемии, обусловленные дефицитом железа, наблюдались в группе I (СТЛ) у 40% женщин (12/30), во II группе (компенсированный гипотиреоз) у 16,7% (5/30), в группе контроля в 23,3% случаев (7/30) ($p_{1-2}=0,086$; $p_{1-3}=0,270$; $p_{2-3}=0,747$). Во всех группах из железodefицитных состояний преобладал латентный дефицит железа, доля ЛДЖ составила 0,58 (7/12) в группе СТЛ, 0,6 (3/5) при компенсированном гипотиреозе, 0,57 (4/7) в группе контроля. Анемия легкой степени тяжести выявилась у 5 женщин (5/7) с СКТ (I группа), у 2 женщины с компенсированным гипотиреозом (2/5) и 3 женщин (3/7) группы контроля.

В начале исследования была выявлена статистически достоверная разница в группах по уровню сывороточного железа, средние показатели составили соответственно в I группе 12,24(4,46) мкмоль/л (min-max 2,8-21,0), во II группе 13,79(3,87) мкмоль/л (min-max 7,7-23,9), в группе контроля 15,35(15,24) мкмоль/л (min-max 3,6-31,2), $p=0,019$ (дисперсионный анализ).

V12-дефицитная анемия выявлена у одной женщины с компенсированным гипотиреозом (3,3%). При включении в исследование и в дальнейшем в других группах мегалобластных анемий не наблюдалось.

Через 6 мес. в группе I (СТЛ) железодефицитные состояния выявлены ещё у двух пациенток в виде ЛДЖ. В других группах новых случаев в течение 6 мес. не наблюдалось. В целом железодефицитные состояния составили (с учетом предыдущих случаев) в группе экзогенного СКТ 46,7% (14/30), $p_{1-2}=0,026$, $p_{1-3}=0,104$, $p_{2-3}=0,747$, OR 2,9 [95%ДИ 0,6-8,7].

При этом коэффициент вариации (КВ) количества эритроцитов в конце исследования в группе женщин с СКТ был выше: 10,3% (min-max 3,91-5,8 $\times 10^{12}$ /л), в сравнении с группой компенсированного гипотиреоза - 6,1% (min-max 3,97-5,07 $\times 10^{12}$ /л) и группой контроля - 5,8% (min-max 4,03-5,28 $\times 10^{12}$ /л).

При анализе динамики MCV эритроцитов, следует отметить различие между группами в начале исследования, с преобладанием микроцитемии эритроцитов в группе СКТ - 84,93(5,78) мкм³, и большего корпускулярного объема эритроцитов у женщин с компенсированным гипотиреозом - 88,4(3,52) мкм³, по сравнению этого показателя у женщин группы контроля 85,96(2,68) мкм³, $p_{1-2}=0,007$, $p_{1-3}=0,207$, $p_{2-3}=0,004$. При чем, через год наблюдения показатели достоверно отличались только между группой СТЛ и компенсированного гипотиреоза: соответственно 85,1(6,6) мкм³ и 88,6(4,6) мкм³, $p=0,020$. Возможно за счет преобладания эритроцитарной микроцитемии при компенсированном гипотиреозе при проведении ЗТЛ, как проявления латентной формы мегалобластной анемии при тканевом дефиците тиреоидных гормонов. Через два года на фоне лечения анемий различий между группами не обнаружено: показатели в первой группе 85,7(5,7) мкм³, во второй 88,3(5,1) мкм³ и 87,2(4,97) мкм³ в группе контроля, соответственно $p_{1-2}=0,068$, $p_{1-3}=0,282$, $p_{2-3}=0,401$.

По клинико-лабораторным показателям, отражающим функцию печени и почек, не выявлено статистически достоверно значимых отличий между группами.

При исследовании корреляционной зависимости показателей трансаминаз выявлена положительная корреляция изначальных уровней АЛТ с возрастом ($r=0,320$, $p=0,002$) и положительная корреляция АСТ и возраста ($r=0,206$, $p=0,052$), но статистически недостоверная, положительные корреляции АЛТ с антропометрическими данными: ИМТ и ОТ ($r=0,332$, $p=0,001$ и $r=0,333$, $p=0,002$). Также на протяжении двух лет прослеживалась взаимосвязь уровня АЛТ с гликогемоглобином и ИРИ (через 2 года $r=0,268$, $p=0,012$ и $r=0,256$, $p=0,017$). Однозначно выявлена взаимосвязь уровней АЛТ с ТрГ (через 2 года $\rho=0,359$, $p=0,001$) и АСТ с ТрГ ($\rho=0,279$, $p=0,011$), АСТ с уровнем ОХС в течение двух лет наблюдения (через 2 года $\rho=0,276$, $p=0,011$), однако корреляции с уровнем ХС ЛПНП были слабоположительными (АЛТ с ХС ЛПНП $\rho=0,198$, $p=0,066$, АСТ с ХС ЛПНП $\rho=0,060$, $p=0,582$).

В тоже время, статистически значимых корреляций уровней трансаминаз и с ТТГ и сТ4 в течение двух лет наблюдения не выявлено (через 2 года соответственно АЛТ $r=0,070$, $p=0,521$ и $r=0,060$, $p=0,583$).

Очевидны взаимосвязи уровней трансаминаз и НАЖБП с возрастом, показателями метаболического синдрома (ГПН, ИРИ, ОХС, ТГ, ОТ), указывают необходимость коррекции и лечения данных составляющих, одновременно отсутствие корреляции уровня АЛТ и АСТ с уровнями ТТГ и сТ4, что говорит о безопасности СТЛ в различных режимах для функции печени.

Для сравнения показателей качества жизни использовался опросник SF-36 (The MOS 36-item Short Form Health Survey, 1994) [235]. Протестировано 28 женщин, получающих СТЛ, 28 пациенток на ЗТЛ и 28 женщин с нормальной функцией щитовидной железы. Медиана ТТГ на момент анкетирования в группе СТЛ составила 0,1 мМЕ/л, в группе ЗТЛ 2,82 мМЕ/л,

в группе контроля 1,9 мМЕ/л, медиана сТ4 18,1, 14,6 и 14,5 пмоль/л соответственно. На момент тестирования средний возраст в группе СТЛ составил 48,1 (11,5) лет, во II (ЗТЛ) – 52,1 (11,2) и в группе контроля 49,8 (12,4) лет ($p=0,443$). Оценка психологического благополучия проводилась с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS, A.S.Zigmond, R.P. Snath, 1983).

В целом общие показатели физического и психического компонентов здоровья в трех группах были сопоставимы. Но в группе СТЛ практически были ниже: средние показатели соответственно 49,0 (8,8) и 45,1 (8,3) баллов, чем у получающих ЗТЛ - 51,6 (6,3) и 48,1 (9,3) баллов и группы контроля - 50,7 (9,2) и 48,4 (8,9) баллов, $p=0,284$ и $p=0,920$. Наблюдалась большая вариабельность данных по шкале «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» в группе пациенток на СТЛ (КВ 66,8%).

При проведении корреляционного анализа в группе СТЛ были выявлены отрицательные корреляции между показателями физического функционирования и возрастом ($r= -0,407$, $p=0,032$), показатели ролевого эмоционального функционирования отрицательно коррелировали с возрастом и уровнем ТТГ, соответственно $r= -0,324$, $p=0,045$ и $r= -0,417$, $p=0,027$. В группе с высокой супрессией ТТГ менее 0,1 мМЕ/л обнаружена положительная корреляция показателей психического компонента здоровья ($\rho=0,552$, $p=0,022$) с длительностью проводимого лечения: за счет показателей социального функционирования ($\rho=0,577$, $p=0,015$) и психического здоровья ($\rho=0,533$, $p=0,027$). Возможно, превышение уровня показателей психического здоровья у пациенток с высоким уровнем супрессии ТТГ в сравнении с группой умеренного подавления (0,1-0,4 мМЕ/л) и положительная корреляция со стажем СТЛ, связаны с положительным воздействием тиреоидных гормонов на структуры головного мозга, отвечающие за эмоциональную активность.

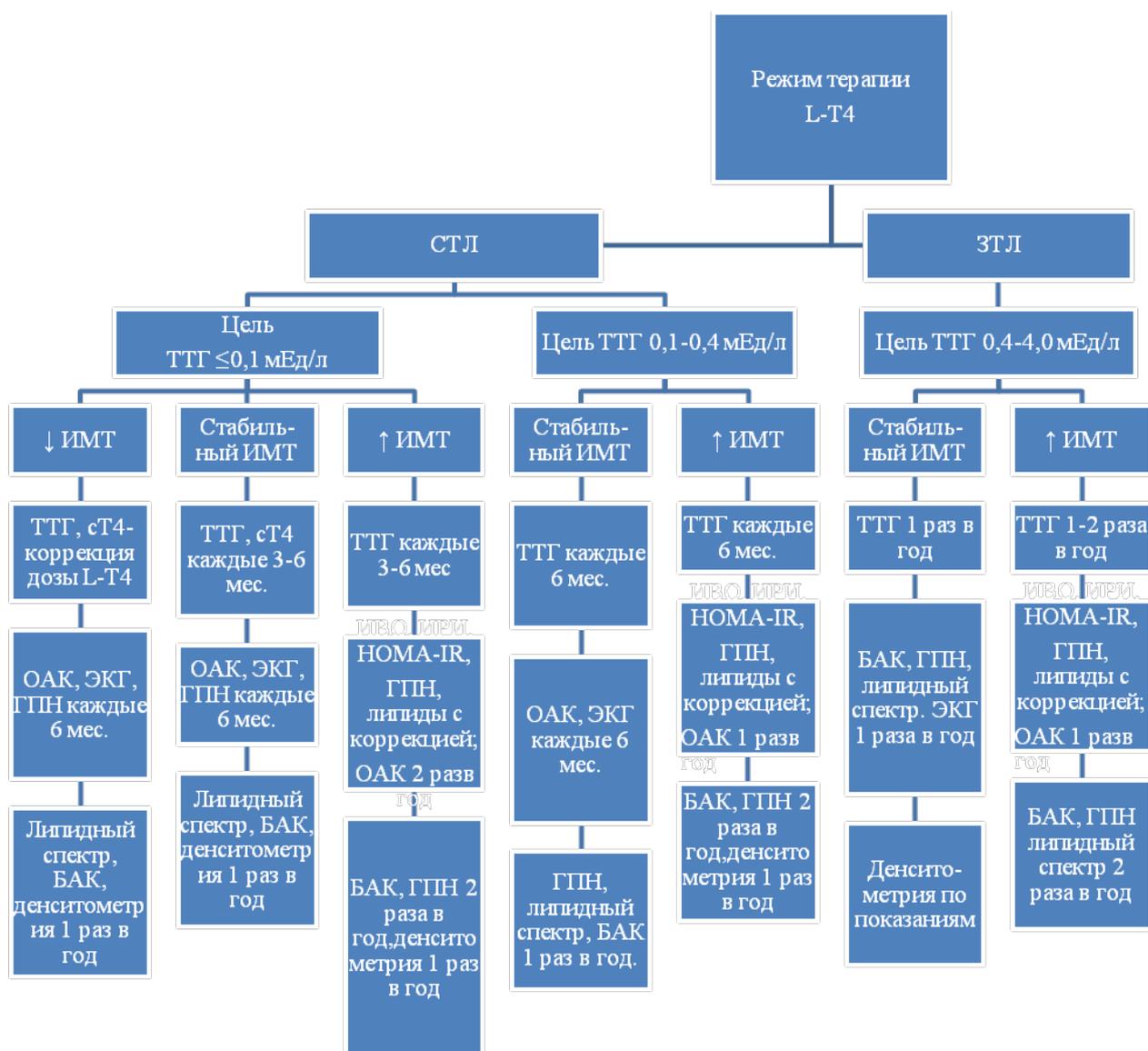
Выявленные в группе СТЛ отрицательные корреляции уровня физического функционирования с висцеральным характером ожирения ($\rho = -0,472$, $p = 0,011$), наличием ЖДС ($\tau = -0,343$, $p = 0,029$), АГ ($\tau = -0,353$, $p = 0,027$) и НАЖБП ($\tau = -0,215$, $p = 0,022$), а также в целом показателя физического компонента здоровья и ЖДС ($\tau = -0,336$, $p = 0,036$), указывают на влияние совокупности коморбидных состояний на качество жизни женщин с гипотиреозом, в большей мере на физические компоненты здоровья, что требует своевременной диагностики и лечения данных состояний.

Статистически достоверных различий между средними баллами в трех группах по шкале тревоги (СТЛ-7,8(3,6), ЗТЛ-5,9(3,6) и группы контроля - 7,7(3,9), $p = 0,166$) и депрессии (соответственно: 4,4(2,4), 5,5(3,7) и 5,6(3,4) баллов, $p = 0,366$) не выявлено. Однако, пациенты, получающие ЗТЛ были менее подвержены тревожным состояниям: у 77,3% не отмечалось тревожных расстройств, в сравнении с группой СТЛ (52,2%) и группой контроля (59%), $p = 0,393$. А пациенты, получающие СТЛ, были менее подвержены депрессивным расстройствам (отсутствовали признаки депрессии в 91% случаев), в сравнении с группой на заместительной терапии – 63,6%, $p = 0,025$.

Отсутствие существенных различий показателей качества жизни и психологического благополучия при проведении различных режимов терапии левотироксином, указывает на хорошую переносимость СТЛ с высокой супрессией ТТГ (менее 0,1 мМЕ/л), при учете риска возможных её осложнений и поддержании уровня сТ4 в рамках референсных значений и своевременной коррекцией коморбидной патологии.

В результате проведенного исследования разработан алгоритм наблюдения пациентов с различными режимами лечения левотироксином после подбора соответствующей лечебной дозы. Алгоритм представлен на рисунке 25.

Рис. 25. Алгоритм наблюдения и обследования женщин с гипотиреозом в зависимости от динамики массы тела при различных режимах терапии левотироксином.



ВЫВОДЫ

1. У женщин с гипотиреозом при проведении заместительной терапии левотироксином не наблюдается изменения показателей ИМТ, ОТ, ИВО, в отличие от проводимой супрессивной терапии левотироксином (ТТГ менее 0,1 мЕд/л), при которой отмечается тенденция к снижению ИМТ (исходно 26,6) против 25,2(6.0) кг/м² через 2 года наблюдения, $p=0.015$), ОТ (изначально 81.5(14,4) в конце наблюдения 70.9(13,6), $p=0,006$), однако ИВО существенно не изменяется: исходно 1,55(1,05), в конце исследования 1,52(1,01), $p=0.898$.

2. При лечении гипотиреоза у женщин на ЗТЛ не происходит нормализации показателей ОХС и ХС ЛПНП в течение 6 мес., но высокая вариабельность показателей липидного спектра диктует необходимость назначения липидкорректирующей терапии. Однако при СТЛ формируется тенденция к гиполипотеинемии высокой плотности (исходно у 26,7%, через 6 мес. у 37,9%), нивелирующаяся при назначении статинов. При этом, выявленные нарушения углеводного обмена (СД 2 типа, НТГ, НГН) при СТЛ (26,7%) и ЗТЛ (20%), связаны с возрастом ($\tau=0,34$, $p=0,025$), наличием абдоминального характера ожирения (корреляции уровня глюкозы плазмы натощак с ОТ $\rho=0,307$, $p=0,003$, уровня HbA_{1c} с ОТ $\rho=0,232$, $p=0,028$), индексом НОМА-IR ($\tau=0,448$, $p=0,003$) и не зависят от длительности СТЛ ($\tau=0,115$, $p=0,458$) и уровня подавления ТТГ ($\tau=0,234$, $p=0,187$).

3. Проведение терапии левотироксином не сопровождается изменениями биохимических показателей функции печени и почек (АЛТ, АСТ, билирубина, ГГТП, ЩФ, креатинина, КФК) и общеклинического анализа крови, кроме СТЛ, где дополнительно наблюдаются признаки микроцитарной анемии (МСV исходно в группе СТЛ 84,9(5,8), в группе ЗТЛ 88,4(3.5), в контрольной группе 85,96(2.7) мкм³, $p_{1-2}=0,007$, через 6 мес. соответственно 85,7(4,8), 88,9(3,8) и 86,0(5,6) мкм³, $p_{1-2}=0,024$, снижение

уровня сывороточного железа в группе СТЛ 12,2(4,5) мкмоль/л против 13,8(3,9) при ЗТЛ и 15,4 (15,2) в группе контроля, $p=0,019$).

4. Оптимизация качества жизни женщин с гипотиреозом достигается путем персонализированного подхода в коррекции клинико-метаболических нарушений (модификации образа жизни с целью снижения массы тела), достижения целевых значений липидного спектра (с применением розувастатина), нормализации показателей углеводного обмена, восстановления дефицита железа и при сохранении целевого уровня ТТГ менее 0,1 мЕд/л при СТЛ и поддержании референсных значений ТТГ (0,4-4,0 мЕд/л) при ЗТЛ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведение заместительной терапии гипотиреоза у женщин целесообразно сопровождать контролем клинико-антропометрических показателей (ИМТ, ИВО, ОТ, ОТ/ОБ) для прогноза формирования метаболических нарушений.
2. Обязательным компонентом наблюдения пациенток с гипотиреозом является контроль показателей липидного спектра (ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТрГ) и углеводного обмена (гликемия плазмы венозной крови натощак, HbA_{1C} , ИРИ, с расчетом индекса НОМА-IR) для профилактики и своевременной коррекции клинико-метаболических нарушений при некардиальной патологии внутренних органов.
3. При проведении заместительной терапии левотироксином в режиме супрессии, необходимо учитывать исходные показатели периферической крови (гемоглобин, эритроциты, MCV) для своевременного выявления и коррекции железодефицитных состояний (ЖДА и ЛДЖ) в процессе лечения.
4. Для оптимизации качества жизни пациентов с гипотиреозом следует проводить своевременную коррекцию коморбидных состояний (избыточной массы тела и ожирения, нарушений углеводного и липидного обменов, ЛДЖ и ЖДА) на основе персонифицированного подхода с учетом целевого уровня ТТГ при СТЛ (менее 0,1 мЕд/л и 0,1-0,4 мЕд/л) и ЗТЛ (в пределах референсных значений 0,4-4,0 мЕд/л).

Список литературы

1. Алгоритмы оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю., 8-й пересмотр, 2017.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации V пересмотр, Москва, 2012 г. www.atherosclerosis.ru.
3. Бабенко А.Ю., Попкова Д.А., Костарева А.В. Влияние полиморфизма гена β_1 -адренорецептора GLU389ARG на сердечно-сосудистую систему при тиреотоксикозе. Клиническая и экспериментальная тиреоидология, 2010; 6 (2), 46-50.
4. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Влияние манифестного и субклинического тиреотоксикоза на костную систему взрослых. Ж. Проблемы эндокринологии, 2007; 53 (2): 9-15.
5. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Современные представления о действии тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона на костную ткань. Ж. Проблемы эндокринологии, 2006; 52 (2): 48-54.
6. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. Руководство для врача. – М., 2004.
7. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А., Мудунов А.М., Румянцев П.О., Слепцов И.В. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых. Проект. Редакция 2016 г. www.endocrincentr.ru.
8. Берштейн Л.М., Цырлина Е.В., Крюковских А.А. (Порозова) и др. Метформин как модификатор тиреотропин-ингибирующего эффекта тироксина. Ж. Клиническая и экспериментальная тиреоидология, 2006; 2(4): 47-51.

9. Буторова Л.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современный возможности лечения. М., 2012.
10. Буторова Л.И. Холестероз желчного пузыря: патогенез, клиника, диагностика, принципы консервативной терапии. Пособие для врачей. М., 2012.
11. Ванушко В.Э. Комментарии к Европейскому консенсусу по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы. Ж. Клин. И эксперим. Тиреоидология 2006, 2 (3), с.8-9.
12. Ванушко В.Э., Кузнецов Н.С., Ланцаков К.В. Прогноз хирургического лечения дифференцированного рака щитовидной железы. Ж. Проблемы эндокринологии, Т. 53, №6: 19-23.
13. Демидова Т.Ю., Дроздова И.Н. Влияние субклинического тиреотоксикоза на сердечно-сосудистую систему. Ж. Клин. и эксперим. тиреоид. 2015; Т. 11, №2: 33-37.
14. Демидова Т.Ю., Дроздова И.Н. Мифы и факты о терапии левотироксином. Ж. Эффективная фармакотерапия, 2015 г., №14: 32-34.
15. Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени – современный взгляд на проблему. Лечащий врач. 2010. Т. 5. № 5. С. 57–61.
16. Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП – что нового? Эпидемиология НАЖБП в России. РМЖ, 2011. №28.
17. Ильин А.В. Эндокринология. Национальное руководство под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. Глава 2. Лабораторные методы диагностики. Издательство «ГЭОТАР-Медиа», 2016: с.63.

18. Карась А.С., Обрезан А.Г. Щитовидная железа и сердце. Ж. Клини. и эксперим. тиреоид., 2009; 5 (3): 37-42.
19. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. Пер. с англ. Под ред. В.П. Леонова. М.: Практическая медицина, 2011: 480 с.
20. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., Платонова Н.М., Кавтарадзе С.Р. Спорные вопросы лечения дифференцированного рака щитовидной железы. Проблемы эндокринологии, 2008; 54 (2): 14-22.
21. Моргунова Т.Б., Мануйлова Ю.А., Фадеев В.В. Клинико-лабораторные показатели и качество жизни пациентов с разной степенью компенсации гипотиреоза. Ж. Клини. и эксперимент. Тиреоидология 2010; 6(1): 54-62.
22. Мурашко В.В, Струтынский А.В. Электрокардиография. М. «МЕДпресс-информ», 2004.
23. Некрасова Т.А. , Стронгин Л.Г., Леденцова О.Б. Гематологические нарушения в субклиническом гипотиреозом и их динамика во время заместительной терапии. Клини мед (Моск). 2013; 91 (9): 29-33.
24. Новик А.А., Богданов А.Н. Анемии (от А до Я) Руководство для врачей / под ред. Акад. Ю.Л. Шевченко. СПб: издательский дом «Нева», 2004,-320 с.
25. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С., Петунина В.В. Дисфункция щитовидной железы и система кроветворения. Ж. Клиническая и экспериментальная тиреоидология.2011. Т.7. №4: 27-31.
26. Подзолков А.В., Фадеев В.В. Высоко- и низконормальный уровень ТТГ: клиническая картина, психоэмоциональная сфера и качество жизни пациентов с гипотиреозом. Клиническая и экспериментальная тиреоидология 2010, Т.6 №4: 58-68.

27. Подзолков А.В., Фадеев В.В. Оценка динамики показателей липидного спектра и ранних предикторов эндотелиальной дисфункции при первичном гипотиреозе в зависимости от уровня ТТГ в пределах референсного диапазона. Клиническая и экспериментальная тиреоидология 2010, Т.6 №3: 54-59.
28. Попов А.А., Изможерова Н.В., Тагильцева Н.В., Андреев А.Н., Стрюкова О.Ю., Козулина Е.В. Динамика массы тела и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в климактерическом периоде. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2007; 8: 69-76.
29. Румянцев П.О., Коренев С.В., Румянцева У.В. Современные принципы терапии левотироксином после операции у больных высокодифференцированным раком щитовидной железы. Опухоли головы и шеи, 2013; 2: 5-8.
30. Русинова И.А., Смирнова Е.Н., Мудрова О.А. Психоэмоциональный статус у пациентов с высоко- и низконормальным уровнем ТТГ. Сибирский медицинский журнал, 2011, Т.26, №4-2: 183-185.
31. Русинова И.А., Смирнова Е.Н., Мудрова О.А. Психоэмоциональный статус у пациентов с компенсированным гипотиреозом на фоне лечения флувоксамином. Ж. Медицинский альманах. 2011, №5: 145-147.
32. Свириденко Н.Ю., Абрамова Н.А. Эндокринология. Национальное руководство, под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. Глава 13. Болезни щитовидной железы. Синдром гипотиреоза. Издательство «ГЭОТАР-Медиа», 2016: 604-615.
33. Свиридонова М.А., Ильин А.В., Фадеев В.В. Циркадианная вариабельность уровня ТТГ на фоне супрессивной терапии левотироксином. Клин. И эксперимент. Тиреоидология, 2011; 7 (1): 55-57.

34. Смирнова Е.Н., Русинова И.А. Сравнительная оценка и диагностическая значимость определения липидов крови при различном уровне ТТГ на фоне заместительной терапии. Ж. Бюллетень Северного государственного медицинского университета, 2011, 1(26): 139-140.
35. Стуклов Н.И., Семенова Е.Н. Железодефицитная анемия. Современная тактика диагностики и лечения, критерии эффективности терапии. Ж. Клиническая медицина, 2013, №12: 61-67.
36. Сыч Ю.П., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. и др. Нарушения липидного обмена при субклиническом гипотиреозе. Ж. Проблемы эндокринологии, 2004; 50 (3): 48-52.
37. Фадеев В.В. Проблемы заместительной терапии гипотиреоза: Современность и перспективы. Клини. и экспер. тиреологическая. 2012, 8 (3): 17-29.
38. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз. Руководство для врачей. Москва, 2004 г.
39. Фадеев В.В., Ванушко В.Э. Послеоперационный гипотиреоз и профилактика рецидива заболеваний щитовидной железы. – Москва, «Видар-М», 2011 г.
40. Цырлина Е.В., Порозова А.А. Рецепция стероидных гормонов в нормальной и опухолевой тканях щитовидной железы. Ж. Клини. и экспер. тиреологическая, 2008; 4 (3): 10-17.
41. Шамаева К.И., Верткин А.Л., Ларюшкин Е.Д., Хавасова Н.О. Анемия. Руководство для практических врачей. «ЭКСМО», 2014 г.
42. Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган. Ж. Проблемы эндокринологии 2009; 55 (1): 38-43.
43. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О., Баранова Е.И., Фомин В.В., Верткин А.Л., Чумакова Г.А. Концепция новых национальных

- клинических рекомендаций по ожирению. Российский кардиологический журнал № 4 (132) 2016 г.: с. 7-13.
44. Шульгина В.Ю., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Поражение миокарда при тиреотоксикозе: особенности течения, исходы, отдаленный прогноз. Ж. Клин. и эксперимент. тиреоидология 2006; 2 (4): 21-30.
45. British Thyroid Association Guidelines for the Management of Thyroid Cancer Clinical Endocrinology. V.81. July, 2014, p.1-122.
46. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. European Heart Journal, 2011, 32: 1769-1818.
47. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. European Association for the Study of the Liver (EASL). *Obes Facts*. 2016 Apr 8; 9(2): 65-90.
48. Abdulrahman R.M., Delgado V., Ng A.C. et al. Abnormal cardiac contractility in long exogenous-term subclinical hypothyroid patients as demonstrated by two-dimensional speckle tracking imaging echocardiography. Eur. J. Endocrinol, 2010 Jul.; 163 (3): 435-431.
49. Abonowara A., Quraishi A., Sapp J.L., Alqambar M.H., Saric A., O'Connell C.M., Rajaraman M.M., Hart R.D., Imran S.A. Prevalence of atrial fibrillation in patients taking TSH suppression therapy for management of thyroid cancer. Clin. Invest. Med. 2012 Jun 1; 35 (3): 152-156.
50. Akinci B., Comlekci A., Ozcan M.A. The alteration of coagulation in patients with thyroid dysfunction. 2011 Jan; 5 (1): 50-57.
51. Akinci M., Kosova F., Cetin B., Aslan S., Ari Z., Cetin A. Leptin levels in thyroid cancer. Asian J. Surg. 2009 Oct; 32(4): 216-223.
52. Almeida O.P., Alfonso H., Flicker L., Hankey G., Chubb S.A., Yeap B.B. Thyroid hormones and depression: the Health in Men study. Am. J. Geriatr Psychiatry. 2011; 19(9): 763-770.

53. Alper A.T., Hasdemir H., Akyol A., Cakmak N. Subclinical hyperthyroidism presenting with bradycardia-associated syncope. *West Indian Med J.* 2008; Mar; 57(2): 173-174.
54. Altinova A.E., Törüner F.B., Aktürk M. et al. Reduced serum acylated ghrelin levels in patients with hyperthyroidism *J. Horm. Res.*, 2006 Apr.; 65(6): 295-299.
55. Anagnostis P., Efstathiadou Z.A., Slavakis A., Selalmatzidou D., Poulasouchidou M., Katergari S., Karathanasi E., Dogramatzi F., Kita M. The effect of L-thyroxine substitution on lipid profile, glucose homeostasis, inflammation and coagulation in patients with subclinical hypothyroidism. *Int. J. Clin. Pract.* 2014 Jul; 68(7): 857-863.
56. Appetecchia M. Effects on bone mineral density by treatment of benign nodular goiter with mildly osteoperati doses of L-thyroxine in a cohort women study. *Horm. Res.* 2005; 64: 293-298.
57. Ajala M.O., Ogunro P.S., Fasanmade O.A. Relationship between liver function tests and thyroid hormones in thyroid disorders. *Niger Postgrad Med J.* 2013; Sep; 20 (3): 188-92.
58. Auer J., Scheibner P., Mische T. et al. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am. Heart J.* 2001, Nov., 142 (5): 838-842.
59. Baqi L., Payer J., Killinger Z., Susienkova K., Jackuliak P., Cierny D., Langer P. The level of TSH appeared favourable in maintaining bone mineral density in postmenopausal women. *Endocr Regul.* 2010 Jan; 44(1): 9-15.
60. Bartalena L., Pinchera A. Effects of thyroxine excess on peripheral organs. *Acta Med Austriaca.* 1994; 21(2): 60-65.
61. Batrinos M.L. The problem of exogenous subclinical hyperthyroidism. *Hormones (Athens).* 2006 Apr-Jun;5(2):119-125.

62. Bauer D.C., Ettinger B., Nevitt M.C. et al. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 561-568.
63. Belaya Z.E., Melnichenko G.A., Rozhinskay L.Y., Fadeev V.V. et al. Subclinical hyperthyroidism of variable etiology and its influence on bone in postmenopausal women. *Hormones Case (Athens)*. 2007 Jan-Mar; 6 (1): 62-70.
64. Bell R.J., Rivera-Woll L., Davison S.L., Topliss D.J., Donath S., Davis S.R. Well-being, health-related quality of life and cardiovascular disease risk profile in women with subclinical thyroid disease – a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; Apr; 66 (4): 548-556.
65. Benseñor I.M., Lotufo P.A., Menezes P.R., Scazufca M. Subclinical hyperthyroidism and dementia: the Sao Paulo Ageing and Health Study (SPAH). *BMC Public Health*, Jun 1, 2010, 10: 298.
66. Berti J.A., Amaral M.E.C., Boschero A.C. et al. Thyroid hormone increases plasma cholesteryl ester transfer protein activity and plasma high-density lipoprotein removal rate in transgenic mice. *J. Metabolism* 2001; 50(5): 530-536.
67. Biondi B., Cooper D.S. Benefits of thyrotropin suppression versus the risk of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2010, Feb; 20(2): 135-146.
68. Biondi B., Cooper D.S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine Reviews* 2006; 29 (1): 76-131.
69. Biondi B., Fazio S., Carella C. et al. Cardiac effects of long term Thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 77: 334-338.
70. Biondi B., Fazio S., Carella C. Et al. Control of adrenergic overactivity by beta-blockade improves the quality of life in patients receiving longterm

- suppressive therapy with levothyroxine. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 1994; 78: 1028-1033.
71. Biondi B., Fazio S., Cuocolo A. Et al. Impaired cardiac reserve and exercise capacity in patients receiving long-term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81:4224–4228.
72. Biondi B., Palmieri E.A., Klain M., Schlumberger M., Filetti S., Lombardi G. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 1–9.
73. Boekholdt S.M., Titan S.M., Wiersinga W.M. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Clin. Endocrinol*, 2010, 72 (3): 404-410.
74. Bommer M., Eversmann T., Pickardt R., Leonhardt A., Naber D. Psychopathological and neuropsychological symptoms in patients with subclinical and remitted hyperthyroidism. *Klin. Wochenschr.* 1990; 68: 552–558.
75. Botella-Carretero J., Prados A., Manzano L. Et al. The effects of thyroid hormones on circulating markers of cell-mediated immune response, as studied in patients with differentiated thyroid carcinoma before and during thyroxine withdrawal. *Eur. J. Endocrinol.* 2005; 153: 223-230.
76. Botella-Carretero J.I., Galan J.M., Caballero C., Sancho J., Escobar-Morreale H.F. Quality of life and psychometric functionality in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocr. Relat. Cancer* 2003; 10: 601–610.
77. Braclik M., Marcisz C., Giebel S., Orzel A. Serum leptin and levels in premenopausal women with stable body mass index during treatment of thyroid dysfunction. *Thyroid.* 2008 May, 18 (5): 545-550.
78. Brenta G. Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction? *J. Thyroid Res.* 2011: 152850
79. Bril F., Kadiyala S., Portillo Sanchez P., Sunny N.E., Biernacki D., Maximos M., Kalavalapalli S., Lomonaco R., Suman A., Cusi K. Plasma

- thyroid hormone concentration is associated with hepatic triglyceride content in patients with type 2 diabetes. *J Investig Med.* 2016 Jan;64(1):63-68.
80. Cabanelas A., Cordeiro A., Santos Almeida N.A. et al. Effect of triiodothyronine on adiponecctin expression and leptin release by white adipose tissue of normal rats. *J. Horm. Metab. Res.* 2010 Apr.; 42(4): 254-260.
81. Van der Cammen T.J., Mattace-Raso F., van Harskamp F., de Jager M.C. Lack of association between thyroid disorders and Alzheimer's disease in older persons: a cross-sectional observational study in a geriatric outpatient population. *J. Am Geriatr. Soc.* 2003; 51: 884.
82. Canani L.H., Capp C., Dora J.M., et al. The type 2 deiodinase A/G (Thr92A1a) polymorphism is associated with decreased enzyme velocity and increased insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 3472-3478.
83. Cappola A.R., Fried L.P., Arnold A.M. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *J. of the American Medical Association* 2006; 295(9): 1033-1041.
84. Carulli L., Ballestri S., Lonardo A., Lami F., Violi E., Losi L., Bonilauri L., Verrone A.M., Odoardi M.R., Scaglioni F., Bertolotti M., Loria P. Is nonalcoholic steatohepatitis associated with a high – though – normal thyroid stimulating hormone level and lower cholesterol levels? *Intern. Emerg. Med.* 2013 Jun; 8(4): 297-305.
85. Chen C.H., Chen J.F., Yang B.Y., Liu R.T. et al. Bone mineral density in women receiving thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J. Formos. Med. Assoc.*, 2004; 103: 442-447.
86. Chen G., Wu J., Lin Y. Et al. Associations between cardiovascular risk, insulin resistance, beta-cell function and thyroid dysfunction: a cross-

- sectional study in She ethnic minority group of Fujian Province in China. *Eur.J.Endocrinol.* 2010; 163 (5): 775-782.
87. Cheng S.P., Yin P.H., Chang Y.C., Lee C.H., Huang S.Y., Chi C.W. Differential roles of leptin in regulating cell migration in thyroid cancer cells. *Oncol Rep.* 2010 Jun.; 23(6):1721-1727.
88. Chrisoulidou A., Pazaitou-Panayitou K., Kaprara A. Et al. Effects of thyroxine withdrawal in biochemical parameters and cardiac function and structure in patients with differentiated thyroid cancer. *Minerva Endocrinol.*, 2006 Jun; 31(2): 173-178.
89. Clément K., Viguerie N., Diehn M. Et al. In vivo regulation of human skeletal muscle gene expression by thyroid hormone. *Genome Research.* 2002; 12 (2): 281–291.
90. Coban E., Aydemir M. Levels of plasma fibrinogen and D-dimer in subjects with subclinical hyperthyroidism. *Med Sci Monit.* 2008 Jan;14 (1): 42-46.
91. Cooper D. TSH suppressive therapy: An overview of long-term clinical consequences. *Hormones.* V. 9 (1): 57-59.
92. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. The Revised American Thyroid Association Guidelines Taskforce, 2009, Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19: 1167-1214.
93. Cooper D. Рабочая группа ETA по изучению рака щитовидной железы. Материалы 32-го съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации, Ж. *Thyroid International*, №1, 2008, с.518.
94. Coppola M., Glinni D., Moreno M., Cioffi F., Silvestri E., Goglia F. Thyroid hormone analogues and derivatives: actions in fatty liver. *World J. Hepatol.* Mar 27, 2014; 6(3): 114–129.
95. Crevenna R., Zettinig G., Keilani M., Posch M., Schmidinger M., Pirich C., Nuhr M., Wolzt M., Quittan M., Fialka-Moser V., Dudczak R. Quality of life in patients with non-metastatic differentiated thyroid cancer

- under thyroxine supplementation therapy. *Support Care Cancer*. 2003 Sep; 11(9): 597-603.
96. Van der Deure W., Appelhof B.C., Peeters R.P. et al. Polymorphism in the brain-specific thyroid hormone transporter OATP-C1 are associated with fatigue and depression in hypothyroid patients. *Clin. Endocrinol*. 2008; 69: 804-811.
97. Dimitriadis G., Maratou E., Boutati E. Et al. IGF-1 increases the recruitment of GLUT4 and GLUT3 glucose transporters on cell surface in hyperthyroidism. *Europ. J. of Endocrinol*. 2008; 158 (3): 361-366.
98. Dimitriadis G., Mitrou P., Lambadiari V. et al. Glucose and lipid fluxes in the adipose tissue after meal ingestion in hyperthyroidism. *J. of Clinical Endocrinol. And metab*. 2006; 91 (3): 1112-1118.
99. Dimitriadis G.D., Raptis S.A. Thyroid hormone excess and glucose intolerance. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2001; 109 (2): 225-239.
100. Dobert N., Hamscho N., Menzel C., Peters J., Frolich L., Tsolakis A., Zaplatnikov K., Kratzsch T., Diener J., Maurer K., Grunwald F. Subclinical hyperthyroidism in dementia and correlation of the metabolic index in FDG-PET. *Acta Med. Austriaca* 2003; 30: 130–133.
101. Dora J.M., Machado W.E., Rheinheimer J. et al. Association of the type 2 deiodinase Thr92A1a polymorphism with type 2 diabetes: case-control study and meta-analysis. *Eur. J. Endocrinol*. 2010; 163: 427-434.
102. Dorange A., Triau S., Mucci-Hennekinne S. et al. An elevated level of TSH might be predictive of thyroid cancer of differentiated. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2011 Feb; 72 (6): 513-21.
103. Dörr M., Ittermann T., Aumann N. Et al. Subclinical hyperthyroidism is not associated with progression of cardiac mass and development of left ventricular hypertrophy in middle-aged and older subjects: results from a 5-year follow-up. *Clin Endocrinol. (Oxf)*. 2010 Dec; 73(6): 821-826.

104. Drover V.A.B., Agellon L.B. Regulation of the human cholesterol 7 α -hydroxylase gene (CYP 7A 1) by thyroid hormone in transgenic mice, *J. Endocrinology*. 2004; 145(2): 574-581.
105. Dullaart R.P., van den Berg E.H., van der Klauw M.M., Blokzijl H. Low normal thyroid function attenuates serum alanine aminotransferase elevations in the context of metabolic syndrome and insulin resistance in white people. *Clin Biochem*. 2014 Aug, 47(12): 1028-1032.
106. Duntas L.H. Thyroid disease and lipids. *Thyroid*. 2002 Apr; 12(4): 287-93.
107. Erdogan M., Kösenli A., Ganidagli S., Kulaksizoglu M. Characteristics of anemia in subclinical and overt hypothyroid patients. *Endocr. J*. 2012; 59(3): 213-220.
108. Erem C. Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: subclinical hyperthyroidism increases plasma factor X activity. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2006 Mar; 64 (3): 323-329.
109. Erem C. Thyroid disorders and hypercoagulability. *Semin Thromb Hemost*. 2011 Feb; 37(1): 17-26.
110. Eshraghian A., Dabbaghmanesh M.H., Eshraghian H., Fattahi M.R., Omrani G.R. Nonalcoholic fatty liver disease in a cluster of Iranian population: thyroid status and metabolic risk factors. *Serch. Iran. Med*. 2013 Oct; 16 (10): 584-589.
111. Eustatia-Rutten C.F., Corssmit E.P., Heemstra K.A., Smit J.W. et al. Autonomic nervous system function in chronic exogenous subclinical thyrotoxicosis and the effect of restoring euthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2008; 93 (7): 2835-41.
112. Eustatia-Rutten C.F., Corssmit E.P., Pereira A.M. et al. Quality of life in longterm exogenous subclinical hyperthyroidism and the effects of restoration of euthyroidism, a randomized controlled trial. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2006; 64: 284-291.

113. Fabbrini E., Magkos F., Patterson B.W., Mittendorfer B., Klein S. Subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism have opposite effects on hepatic very-low-density lipoprotein-triglyceride kinetics. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012 Mar; 97(3): 414-418.
114. Faber J., Galloe A.M. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a metaanalysis. *Eur. J. Endocrinol.* 1994; 130: 350-356.
115. Fiore E., Rago T., Provenzale M.A. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *J. Endocr. Relat. Cancer.* 2009; 16(4): 1251-1260.
116. Franklyn J.A., Daykin J., Betteridge J., Hughes E.A., Holder R., Jones S.R., Sheppard M.C. Thyroxine replacement therapy and circulating lipid concentrations. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993 May; 38(5): 453-459.
117. Gazdag A., Nagy E.V., Burman K.D., Paragh G., Jenei Z. Improved endothelial function and lipid profile compensate for impaired hemostatic and inflammatory status in iatrogenic chronic subclinical hyperthyroidism of thyroid cancer patients on L-T4 therapy. 2010 Jun; 118(6):381-387.
118. Gen R., Akbay E., Camsari A., Ozcan T. P-wave dispersion in exogenous endogenous and subclinical hyperthyroidism. *J. Endocrinol Invest.* 2010 Feb; 33 (2): 88-91.
119. Grabe H.J., Volzke H., Ludemann J., Wolff B., Schwahn C., John U., Meng W., Freyberger H.J. Mental and physical complaints in thyroid disorders in the general population. *Acta Psychiatr. Scand.* 2005; 112: 286–293.
120. Grasselli E., Voci A., Canesi L. Et al. Non-receptor-mediated actions are responsible for the lipid-lowering effects of iodothyronines in FaO rat hepatoma cells. *J. of Endocrinology.* 2011; 210(1): 59–69.

121. Grover G.J., Mellström K., Malm J. Which thyroid potential for hormone receptor-beta agonists selective for treating obesity, hyperlipidemia and diabetes. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2007 Mar; 5 (2): 141-154.
122. Grozinsky-Glasberg S., Fraser A., Nahshoni E. et al. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 2592 – 2599.
123. Gullo D., Latina A., Frasca F. Et al. Levothyroxine monotherapy cannot guarantee euthyroidism in all athyreotic patients. *PloS One* 2011; 6(8): 22552.
124. Gullu S., Altuntas F., Dincer I. et al. Effects of TSH-suppressive therapy on cardiac morphology and function: beneficial effects of the addition of beta-blockade on diastolic dysfunction. *Eur. J. Endocrinol.* 2004 Apr; 150 (5): 655-661.
125. Guménez-Palor O., Guménez-Pérez G., Mauricio D. Et al. Circulating ghrelin in thyroid dysfunction is related to insulin resistance and not to hunger, food intake or anthropometric changes. *Europ. J. of Endocrinol.* 2005; 153 (1): 73-79.
126. Gumieniak O., Perlstein T.S., Williams J.S. et al. A1a92 type 2 deiodinase allele increases risk for the development of hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 461-466.
127. Guo T.W., Zhang F.C., Yang M.S. et al. Positive association of the DIO2 (deiodinase type 2) gene with mental retardation in the iodine-deficient areas of China. *J. Med. Genet.* 2004; 41: 585-590.
128. Haentjens P., Van Meerhaeghe A., Poppe K., Velkeniers B. Subclinical thyroid dysfunction and mortality: an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies. *Eur. J Endocrinol.* 2008; 159 (3): 343-345.

129. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. 2015 American Thyroid Association on Management Guidelines for Adult Patients With Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan.; 26 (1): 1-133.
130. Hazlehurst J.M., Tomlinson J.W. Non-alcoholic fatty liver disease in common endocrine disorders. *Eur. J. Endocrinol.* 2013; 169 (2): 27-37.
131. Heemstra K.A., Smit J.W., Eustatia-Rutten C.F. et al. Glucose tolerance and lipid profile in longterm exogenous subclinical hyperthyroidism and the effects of restoration of euthyroidism, a randomized controlled trial. *J. Clin Endocrinol. (Oxf)*, 2006, Dec.; 65(6): 737-744.
132. Hoftijzer H.C., Heemstra K.A., Corssmit E.P.M. Quality of Life in Cured Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *J. of Clin. Endocrin. & Metabolism* 2008; 93 (1): 200-203.
133. Hsieh C.J., Wang P.W., Wang S.T., Liu R.T. et al. Serum leptin concentrations of patients with sequential thyroid function changes. *J. Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2002 Jul.; 57(1): 29-34.
134. Huang Y.Y., Gusdon A.M., Qu S. Cross-talk between the thyroid and liver: a new target for nonalcoholic fatty liver disease treatment. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (45): 8238–8246.
135. Iddah M.A., Macharia B.N., Ng'wena A.G., Keter A., Ofulla A.V. Thyroid hormones and hematological indices levels in thyroid disorders patients at moi teaching and referral hospital, Western Kenya. *ISRN Endocrinol.* 2013 Apr 15; 2013: 385940.
136. Iglesias P., Alvarez Fidalgo P., Codoceo R., Diez J.J. Serum concentrations of adipocytokines in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism before and after control of thyroid function. *J. Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2003 Nov.; 59(5): 621-629.

137. Ito M., Arishima T., Kudo T. Et al. Effect of L-Thyroxine Replacement on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol in Hypothyroid Patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. V. 92: 608-611.
138. Ito M., Miyauchi A., Morita S., Kudo T., Nishihara E., Kihara M., Takamura Y., Ito Y., Kobayashi K., Miya A., Kubota S., Amino N. TSH-suppressive doses of levothyroxine are required to achieve preoperative native serum triiodothyronine levels in patients who have undergone total thyroidectomy. *Eur J Endocrinol.* 2012 Sep; 167(3):373-378.
139. Ito Y., Higashiuama T., Takamura Y., Miya A., Kobayashi K., Matsuzuka F., Kuma K., Miyauchi A. Prognosis of Patients with Benign Thyroid Diseases Accompanied by Incidental Papillary Carcinoma Undetectable on Preoperative Imaging Tests/ *World J Surg.* 2007; 31(8): 1672-1676.
140. Ittermann T., Baumeister S.E., Völzke H., Wasner C., Schminke U., Wallaschofski H., Nauck M., Lüdemann J. Are serum TSH levels associated with oxidized low-density lipoprotein? Results from the Study of Health in Pomerania. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Apr; 76 (4): 526-532.
141. Ittermann T., Haring R., Sauer S., Wallaschofski H., Dörr M., Nauck M., Völzke H. Decreased serum TSH levels are not associated with mortality in the adult northeast German population. *Eur J Endocrinol.* 2010 Mar; 162 (3): 579-585.
142. Ittermann T., Haring R., Wallaschofski H., Baumeister S.E., Nauck M., Dörr M., Lerch M.M., Meyer zu Schwabedissen H.E., Roskopf D., Völzke H. Inverse association between serum free thyroxine levels and hepatic steatosis: results from the Study of Health in Pomerania. *Thyroid.* 2012; 22(6): 568-574.

143. Jafarzadeh A., Poorgholami M., Izadi N., Nemati M., Rezayati M. Immunological and hematological changes in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism. *Clin Invest Med.* 2010; 33 (5): 271-279.
144. Jaracz J., Kucharska A., Raiewska-Rager A., Lacka K. Cognitive functions and mood during chronic thyrotropin- suppressive therapy with L-thyroxine in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J. Endocrinol. Invest.* 2012; 35 (8): 760-765.
145. Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J., Burman K.D., Cappola A.R., Celi F.S., Cooper D.S., Kim B.W., Peeters R.P., Rosenthal M.S., Sawka A.M. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American thyroid association task force on thyroid hormone replacement. 2014 Dec; 24(12): 1670-1751.
146. Jonklaas J., Nsouli-Maktabi H. Weight changes in euthyroid patients undergoing thyroidectomy. *Thyroid.* 2011; 21(12): 1343-1351.
147. Jonklaas J., Sarlis N.J., Litofsky D. Et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid*, 2006, 16: 1229-1242.
148. Kalmijn S., Mehta K.M. Pols H.A., Hofman A., Drexhage H.A., Breteler M.M. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 733–737.
149. Kahaly G.J., Dillmann W.H. Thyroid Hormone Action in the Heart. *Archive*, August, 2005; 26(5): 704-728.
150. Karakaş C.Y., Topaloğlu C., Canbolant E., Seyfeli E., Akgül F. Hyperthyroidism as a rare cause of complete AV block. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2009 Feb;9(1): 67-68.
151. Keşkek Ş.Ö., Kırım S., Kaya R., Canataroğlu A. The effects of thyroid dysfunctions on insulin resistance in patients with hepatosteatosi. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2014 Nov-Dec; 23(6):913-8.

152. Khan T.M., Malik S., Diju I.U. Correlation between plasma thyroid hormones and liver enzymes level in thyrotoxic cases and controls in Hazara Division. *J. Ayub Med Coll Abbottabad*. 2010 Apr-Jun; 22(2): 176-179.
153. Klein I., Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344 (7): 501-509.
154. Klieverik L.P., Janssen S.F., van Riel A. et al. Thyroid hormone modulates glucose production via sympathetic pathway from the hypothalamic. *Proc. Natl. Acad. Sci U S A*. 2009; 106 (14): 5966-5971.
155. Kovalczyk P., Sielanczyk A., Novak J. Effects of L-thyroxine 162ostoperati therapy on cardiac mass in patients with differentiated thyroid cancer. *Pol. Arch. Med. Wewn* 201, 105: 123 – 127.
156. Kovalczyk P., Roskosz J., Jurecka-Tuleja B., et al. L-thyroxine therapy in differentiated thyroid carcinoma: criteria for evaluation of TSH suppression. *Wiad. Lek.*, 2001; 54 (5-6): 268-276.
157. Kung A.W., Yeung S.S. Prevention of bone loss induced by thyroxine suppressive therapy in postmenopausal women: the effect of calcium and calcitonin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 1232–1236.
158. Kyriacou A., McLaughlin J., Syed A.A. Thyroid disorders and gastrointestinal and liver dysfunction: A state of the art review. *Eur J Intern Med.* 2015 Oct; 26(8): 563-71.
159. La Vignera S., Vicari E., Tumino S., Ciotta L., Condorelli R., Vicari L.O., Calogero A.E. L-thyroxin treatment and post-menopausal osteoporosis: relevance of the risk profile present in clinical history. *Minerva Ginecol.* 2008; 60(6): 475-484.
160. Lacka K. Treatment with L-thyroxine for differentiated thyroid carcinoma. *J. Wiad Lek.*, 2001; 54: 368-372.
161. Ladenson P.W., Kristensen J.D., Ridgway E.C. Use of the thyroid hormone analogue eprotirome in statin-treated dyslipidemia. *N.Engl.J.Med.* 2010; 11 N362 (10): 906-916.

162. de Lange P., Feola A., Ragni M. Et al. Differential 3,5,3'-triiodothyronine-mediated regulation of uncoupling protein 3 transcription: role of fatty acids. *Endocrinology*. 2007; 148(8): 4064–4072.
163. Larisch R., Kley K., Nikolaus S., Sitte W., Franz M., Hautzel H., Tress W., Muller H.W. Depression and anxiety in different thyroid function states. *Horm. Metab. Res.* 2004; 36: 650–653.
164. Liangpunsakul S., Chalasani N. Is hypothyroidism a risk factor for non-alcoholic steatohepatitis? *J Clin Gastroenterol*. 2003; 37: 340–343.
165. Liberopououlos E.N., Elisaf M.S. Dyslipidemia in patients with thyroid disorders. *Hormones* 2002, 1 (4): 218-223.
166. Liewendahl K., Helenius T., Lamberg B.A. et al. Free thyroxine, free triiodothyronine, and thyrotropin concentrations in hypothyroidism and thyroid carcinoma patients receiving thyroxine therapy. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 1987 Nov., 116(3): 418-424.
167. Liu Y.Y., Brent G.A. Thyroid hormone crosstalk with nuclear receptor signaling in metabolic regulation. *Trends in Endocrin. And Metabolism* 2010; 21 (3): 166-173.
168. Ludwig U, Holzner D., Denzer C., Greinert A., Haenle M.M., Oeztuerk S., Koenig W., Boehm BO., Mason R.A., Kratzer W., Graeter T., EMIL-Study. Subclinical and clinical hypothyroidism and non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study of a random population sample aged 18 to 65 years. *BMC Endocr Disord*. 2015 Aug 15; 15: 41.
169. Maratou E., Hadjidakis D.J., Peppas M., Alevazaki M., Tsegka K. et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism. *Eur. Journal of Endocrinol*. 2010; 163 (4): 625-630.
170. Matuszewska G., Marek B., Kajdaniuk D., Przywara-Chowaniec B., Jarzab J., Jarzab B. The importance of bisoprolol in prevention of heart left ventricular hypertrophy in patients with long term L-

- thyroxin suppressive therapy, after the operation of differentiated thyroid carcinoma. *Endokrynol Pol.* 2007; 58 (5): 384-96.
171. Maxon H.R., Kreines K.W., Goldsmith R.E., Knowles H.C. Jr. Long-term observations of glucose tolerance in thyrotoxic patients. *Arch. Intern. Med.*, 1975; 135 (11): 1477-1480.
172. McGriff N.J., Csako G., Gourgiotis L., Lori C.G., Pucino F., Sarlis N.J. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med* 34 (7-8), 2002:554–564.
173. Mercurio G., Panzuto M.G., Bina A. et al. Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 159–164.
174. Meulenbelt I., Min J.L., Bos S. Et al. Identification of DIO2 as new susceptibility locus for symptomatic osteoarthritis. *Hum. Mol. Genet.* 2008; 17: 1867-1875.
175. Mitrou P., Boutati E., Lambadiari V. et al. Insulin resistanse in hyperthyroidism: the role of IL6 and TNF α . *European J. of Endocrinol.* 2010; 162 (1): 121-126.
176. Mitrou P., Raptis S.A., Dimitriadis G.D. Insulin action in hyperthyroidism: a focus on muscle and adipose tissue. *J. Endocr. Rev.* 2010; 31(5): 663-679.
177. Mittal A., Poudel B., Pandeya D.R. et al. Metabolic changes enhance the cardiovascular risk with differentiated thyroid carcinoma – a case control from Manipal Teaching Hospital of Nepal. *Asian. Pac. J. Cancer Prev.*, 2012 13(5): 2335-2338.
178. Modzelewska A., Szelachowska M., Zonenberg A., Abdelrazek S., Nikołajuk A., Górska M. Selected markers of endothelial dysfunction in patients with subclinical and overt hyperthyroidism. *Endokrynol Pol.* 2006; 57 (3): 202-210.

179. Moeller L.C., Dumitrescu A.M., Walker R.L., Meltzer P.S., Refetoff S. Thyroid hormone responsive genes in cultured human fibroblasts. *J. of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005; 90 (2): 936–943.
180. Moon J.H., Ahn S., Seo J., Han J.W., Kim K.M., Choi S.H., Lim S., Park Y.J., Park do J., Kim K.W., Jang H.C. The effect of long-term thyroid-stimulating hormone suppressive therapy on the cognitive function of elderly patients with differentiated thyroid carcinoma. *J. Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct; 99(10): 3782-3789.
181. Mousavi Z., Dourandish L., Rokni H., Sadeghi R., Rasoul Zakavi S. Effects of short-term metformin therapy associated with levothyroxine dose decrement on TSH and thyroid hormone levels in patients with thyroid cancer. *Minerva Endocrinol*. 2014 Mar; 39(1):59-65.
182. Muller A.F., Berghout A., Wiersinga W.M., Kooy A., Smit J.W.A., Working group Thyroid Function Disorders of the Netherlands Association of Internal Medicine. Thyroid function disorders – Guidelines of the Netherlands Association of Internal Medicine. *Neth. J. Med*. 2008; 66: 134–142.
183. Van Osch L.A., Hogervorst E., Combrinck M., Smith A.D. Low thyroid-stimulating hormone as an independent risk factor for Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 62: 1967–1971.
184. Ochs N., Auer R., Bauer D.C. Meta-analysis: Subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann. Intern. Med*. 2008, 148 (11): 832-845.
185. Owecki M., Michalak A., Nikisch E., Sowiński J. Prolonged ventricular repolarization measured by corrected QT interval (QTc) in subclinical hyperthyroidism. *Horm Metab Res*. 2006 Jan; 38(1): 44-47.
186. Ozmen B., Ozmen D., Parildar Z., Mutaf I., Bayindir O. Serum N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) levels in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr. Res*. 2007; 32 (1-2): 1-8.

187. Pakuła D., Marek B., Kajdaniuk D et al. Plasma levels of NT-pro-brain natriuretic peptide in patients with subclinical and overt hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocrinol. Pol.*, 2011; 62 (6):523-528.
188. Pantos C., Mourouzis I., Tsagoulis N. Et al. Thyroid hormone at supra-physiological dose optimizes cardiac geometry and improves cardiac function in rats with old myocardial infarction. *J. of physiology and pharmacology*, 2009; 60 (30): 49-56.
189. Pappa T., Alevizaki M. Metformin and thyroid: an update. *Eur. Thyroid J.* 2013 Mar; 2(1): 22-28.
190. Parle J.V., Maisonneuve P., Sheppard M.C., Boyle P., Franklin J.A. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet.*, 2001; 358: 861-865.
191. Patanè S, Marte F. Atrial fibrillation associated with exogenous subclinical hyperthyroidism, changing axis deviation, troponin-I positive and without acute coronary syndrome. *Int. J. Cardiol.* 2011 Aug 4; 150 (3): 85-88.
192. Peppas M., Betsi G., Dimitraidis G. Lipid abnormalities and cardiometabolic risk in patients with overt and subclinical thyroid disease. *J. of Lipids* 2011; 2011: 575840.
193. Petersen K., Bengtsson C., Lapidus L., Lindstedt G., Nyström E. Morbidity, mortality, and quality of life for patients treated with levothyroxine. *Arch Intern Med.* 1990 Oct; 150(10): 2077-2081.
194. Polotsky H.N., Brokhin M., Omry G., Polotsky A.J., Tuttle RM. Iatrogenic hyperthyroidism does not promote weight loss or prevent aging-related increases in body mass in thyroid cancer survivors. *J. Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2012; 76 (4): 582-585.

195. Portella R.B., Silva J.L., Wagman M.B. et al. Exercise performance in young and middle-aged female patients with subclinical hyperthyroidism. *Thyroid*, 2006; 16: 731–735.
196. Psaltopoulou T., Ilias I., Toumanidis S., Mantzou E. Et al. Subclinical Endogenous hyperthyroidism: Metabolic and cardiac parameters. *Eur.J. Intern. Med.* 2007 Aug; 18 (5): 423-429.
197. Riis A.L., Hansen T.K., Møller N. Et al. Hyperthyroidism is associated with suppressed circulating ghrelin levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003 Feb.; 88 (2): 853-857.
198. Refaat B. Prevalence and characteristics of anemia associated with thyroid disorders in non-pregnant Saudi women during the childbearing age: A cross-sectional study. *Biomed J.* 2015 Jul-Aug; 38 (4):307-16.
199. Rezzonico J., Niepomniszcze H., Rezzonico M. The association of insulin subclinical resistance with thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2011 Sep; 21 (9): 945-949.
200. Roberts L.M., Pattison H., Roalfe A., Franklyn J., Wilson S., Hobbs F.D., Parle J.V. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med*, 2006, 145:573–581.
201. Rosen H.N., Moses A.C., Garber J., Ross D.S., Lee S.L., Ferguson L., Chen V., Lee K., Greenspan S.L. Randomized trial of pamidronate in patients with thyroid cancer: bone density is not reduced by suppressive doses of thyroxine, but is increased by cyclic intravenous pamidronate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: P. 2324–2330.
202. Samuels M.H., Kolobova I., Smeraglio A., Peters D., Janowsky J.S., Schuff K.G. The effect of levothyroxine replacement or suppressive therapy on health status, mood, and cognition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Mar; 99(3): 843-51.

203. Samuels M.H., Schuff K.G., Carlson N.E. et al. Health status, mood, and cognition in experimentally induced subclinical thyrotoxicosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93 (5): 1730-1736.
204. Saverymuttu S.H., Joseph A.E., Maxwell J.D. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 Jan 4; 292 (6512):13-15.
205. Sawin C.T., Geller A., Wolf P.A., Belanger E., et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N. Engl. J. Med.*, 1994; V. 331: 1249-1252.
206. Schlote B., Schaaf L., Schmidt R., Pohl T., Vardarli I., Schiebeler H., Zober M.A., Usadel K.H. Mental and physical state in subclinical hyperthyroidism: investigations in a normal working populations. *Biol Psych.*, 1992; 32: 48–56.
207. Schneider R., Reiners C. The effect of levothyroxine therapy on bone mineral density: a systematic review of the literature. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet*, 2003; V.111: 455-470.
208. Schroeder P.R., Haugen B.R., Pacini F., Reiners C., Schlumberger M., Sherman S.I., Cooper D.S., Schuff K.G, Braverman L.E., Skarulis M.C., Davies T.F., Mazzaferri E.L., Daniels G.H., Ross D.S., Luster M., Samuels M.H., Weintraub B.D., Ridgway E.C., Ladenson P.W. A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91: 878–884.
209. Shapiro L.E., Sievert R., Ong L., Ocampo E.L., Chance R.A. Lee M., Nanna M., Ferrick K., Surks M.I. 1997 Minimal cardiac effects in asymptomatic athyreotic patients chronically treated with thyrotropin-suppressive doses of L-thyroxine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* V. 82: 2592–2595.

210. Shargorodsky M., Serov S., Gavish D., Leibovitz E, Harpaz D, Zimlichman R. Long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine impairs small and large artery elasticity and increases left ventricular mass in patients with thyroid carcinoma. *Thyroid* 2006, 16 (4): 381-386.
211. Sheu J.J., Kang J.H., Lin H.C., Lin H.C. Hyperthyroidism and risk of ischemic stroke in young adults: a 5-year follow-up study. *Stroke* 2010; 41(5): 961-966.
212. Shiraishi M., Yamamoto Y., Hirooka N., Obuchi Y., Tachibana S., Makishima M., Tanaka Y. A high concentration of triiodothyronine attenuates the stimulatory effect on hemin-induced erythroid differentiation of human erythroleukemia K562 cells. *Endocr J.* 2015; 62 (5): 431-40.
213. Silva N. O., Ronsoni M.F., Colombo B. S., Corrêa C.G., Hatanaka S.A., Canalli M.H., Schiavon L. L., Narciso-Schiavon J.L. Clinical and laboratory characteristics of patients with thyroid diseases with and without alanine aminotransferase levels above the upper tertile - Cross-sectional analytical study. *Arch Endocrinol Metab.* 2016 Apr;60(2):101-107.
214. Singh S., Duggal J., Molnar J., Maldonado F., Barsano C.P., Arora R. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *International J. of Cardiology* 2008; 125 (1): 41-48.
215. Soylu A., Taskale M.G., Ciltas A., Kalayci M., Kumbasar A.B. Intrahepatic cholestasis in subclinical and overt hyperthyroidism: two case reports. *J. Med. Case Reports.* 2008; 2: 116.
216. Steven I. Sherman, Matthev D. Ringel, Michele J. Smith, Helen A. Kopelen, William A. Zoghbi, Paul W. Ladenson. Augmented hepatic and skeletal thyromimetic effects of tiratricol in comparison with levothyroxine. *J. Clinical endocrinology & metabolism* 1997; 82 (7): 2153-2158.

217. Sugitani I., Fujimoto Y. Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010 Oct; 95 (10): 4576-4583.
218. Sugitani I., Fujimoto Y. Effect of postoperative thyrotropin suppressive therapy on bone mineral density in patients with papillary thyroid cancer: A prospective controlled study. *Surgery.* 2011 Dec; 150 (6): 1250-1257.
219. Taillard V., Sardinoux M., Oudot C. Et al. Early detection of isolated left ventricular diastolic dysfunction in differentiated thyroid carcinoma patients on TSH-suppressive therapy. *J. Clin. Endocrinol. (Oxf)*, Nov. 2011; 75 (5): 709-714.
220. Tan K.C., Shiu W.M., Kung W.C. Effect of thyroid dysfunction on high-density lipoprotein subfraction metabolism: roles of hepatic lipase and cholesteryl ester transfer protein. *J. of Clinical Endocrinology And Metab.* 1998; 83 (8): 2921-2924.
221. Tanaka K., Sonoo H. Current trends in TSH suppression therapy for patients with papillary thyroid carcinoma in Japan: results of a questionnaire distributed to councilors of the Japanese Society of Thyroid Surgery. *Surg. Today* 2011; 42 (7): 633-638.
222. Tancevski I., Wehinger A., Demetz E. Et al. Reduced plasma high-density lipoprotein cholesterol in hyperthyroid mice coincides with decreased hepatic adenosine S'-triphosphate-binding cassette transporter 1 expression. *J. Endocrinol.* 2008; 149 (7): 3708-3712.
223. Tanda ML, Lombardi V., Genovesi M. Et. Al. Plasma total and acylated Ghrelin concentrations in patients with clinical and subclinical thyroid dysfunction. *J. Endocrinol. Invest*, 2009 Jan.; 32 (1): 74-78.

224. Tao Y., Gu H., Wu J., Sui J. Thyroid function is associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subject. *Endocr Res.* 2015; 40 (2): 74-78.
225. Theodoropoulou A., Psyrogiannis A., Metallianos I.C., et al. Ghrelin response to oral glucose load in hyperthyroidism, before and after treatment with antithyroid drugs. *J. Endocrinol. Invest.*, 2009 Feb; 32(2): 94-97.
226. Torlontano M., Durante C., Torrente I. et al Type 2 deiodinase polymorphism (Thr92A1a) predicts L-thyroxine dose to achieve target TSH levels in thyroidectomized patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 910-913.
227. Uzzan B., Campos J., Cucherat M. Et al. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996, 81: 4278-4289.
228. Verburg F.A., Mäder U., Grelle I., Visser T.J., Peeters R.P., Smit J.W., Reiners C. The thyroid axis 'setpoints' are significantly altered after long-term suppressive LT4 therapy. *Horm Metab Res.* 2014 Oct; 46(11): 794-799.
229. Vergani L. Lipid lowering effects of iodothyronines: In vivo and in vitro studies on rat liver. *World. J. Hepatol.* 2014; 6 (4): 169-177.
230. Vigário P.S., Chachamovitz D.S., Cordeiro M.F. Effects of physical activity on body composition and fatigue perception in patients on thyrotropin-suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2011 Jul; 21(7): 695-700.
231. Viguerie N., Millet L., Avizou S., Vidal H. Et al. Regulation of human adipocyte gene expression by thyroid hormone. *J. of Clinical Endocrinol. & Metab.* 2002; 87 (2): 630-634.
232. Völzke H., Ittermann T., Schmidt C.O. et al. Subclinical hyperthyroidism and blood pressure in a population-based prospective cohort study. *Europ. J. of Endocrinol.* 2009; 161 (4): 615-621.

233. Völzke H., Wallaschofski H., Wolff B., Berger K., John U., Dörr M. Thyroid function and serum ferritin levels: the study of health in Pomerania. *Thyroid*. 2006;16 (7): 681-686.
234. Walsh J.P., Ward L.V. et al. Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or a double-blind, randomized clinical trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 2624-2630.
235. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual – The Health Institute, New England Medical Center. Boston. Mass. 1994.
236. Weinreb J.T., Yang Y., Braunstein G.D. Do patients gain weight after thyroidectomy for thyroid cancer? *Thyroid*. 2011 Dec; 21 (12): 1339-1342.
237. Weinstein S.P., O'Boyle E., Fisher M., Haber R.S. Regulation of GLUT2 glucose transporter expression in liver by thyroid hormone: evidence for hormonal regulation of the hepatic glucose transport system. *J. Endocrinology*. 1994; 135(2): 649–654.
238. Wilson G.R., Carry R W., JR. Subclinical thyroid disease. *J. Am. Fam. Physician*. 2005; 72 (8): 1517-1524.
239. Xu L., Ma H., Miao M., Li Y. Impact of subclinical hypothyroidism on the development of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective case-control study. *J. Hepatol*. 2012 Nov; 57 (5): 1153-1154.
240. Yang L., Jiang D., Qi W., Zhang T., Feng Y., Gao L., Zhao J. Subclinical hyperthyroidism and the risk of cardiovascular events and all-cause mortality: an updated meta-analysis of cohort studies. *Eur. J. Endocrinol*. 2012, Apr 24., 167(1): 75-84.
241. Yaturu S., Prado S., Grimes SR. Changes in adipocyte hormones leptin, resistin, and adiponectin in thyroid dysfunction. *J. Cell Biochem*. 2004; 93 (3): 491-496.

242. Yavuz D.G., Yüksel M., Deyneli O. Ozen Y., Aydin H., Akalin S. Association of serum paraoxonase activity with insulin sensitivity and oxidative stress in hyperthyroid and TSH-suppressed nodular goiter patients. *J. Clin. Endocrinol.* 2004; 61(4): 515-521.
243. Zhu X., Cheng S.Y. New insights into regulation of lipid metabolism by thyroid hormone. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 2010; 17 (5): 408-413.
244. Zafon C. TSH treatment – review. Suppressive in thyroid cancer of differentiated. *A dogma under.* *Endocrinol Nutr.* 2012; 59 (2): 125-130.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.
(ТАБЛИЦЫ)

Таблица 1. Прил.1

Показатели качества жизни в группах СТЛ, ЗТЛ и контроля

Показатели	СТЛ (n=28)				ЗТЛ (n=28)				Группа контроля (n=28)				F	p
	Среднее значение (CO), КВ, %	Min; max	Me (интерпроцентильная ширина)	95% ДИ	Среднее значение (CO), КВ, %	Min; max	Me (интерпроцентильная ширина)	95% ДИ	Среднее значение (CO), КВ, %	Min; max	Me (интерпроцентильная ширина)	95% ДИ		
Возраст (годы)	48,1(11,5), 23,9%	28; 66	49,5 (21,0)	43,7; 52,6	52,1(11,2), 21,5%	19; 66	56,0 (17,0)	47,8; 56,5	49,8(12,4), 24,9%	24; 66	52,0 (21,8)	45,0; 54,6	0,823	0,443
Физическое функционирование	80,4(18,2), 22,6%	35,0; 100	87,5 (22,5)	73,3; 87,4	85,2(11,1), 13,0%	50,0; 100	85,0 (15,0)	80,9; 89,5	80,5(20,0), 24,8%	30,0; 100	85,0 (20,0)	72,8; 88,3	0,724	0,488
Роловое функционирование, обусловленное физическим состоянием	60,7(37,5), 61,8%	0; 100	62,5 (75,0)	46,2; 75,3	81,3(26,9), 33,1%	0; 100	100 (25,0)	70,8; 91,7	73,2(34,0), 46,4%	0; 100	87,5 (50,0)	60,0; 86,4	2,753	0,070
Интенсивность боли	74,8(27,4), 36,6%	22,0; 100	84,0 (56,5)	64,2; 85,5	80,3(19,2), 23,9%	41,0; 100	82,0 (35,5)	72,9; 87,8	82,1(22,8), 27,8%	22,0; 100	92,0 (26,0)	73,3; 91,0	0,741	0,480
Общее состояние здоровья	61,5(12,6), 20,5%	30,0; 87,0	63,5 (17,0)	56,6; 66,4	60,7(14,8), 24,4%	30,0; 82,0	61,0 (29,5)	55,0; 66,5	61,8(18,8), 30,4%	25,0; 92,0	60,0 (36,5)	54,5; 69,1	0,037	0,964
Жизненная активность	60,7(16,3), 26,9%	25,0; 85,0	62,5 (30,0)	54,4; 67,0	63,9(19,2), 30,0%	5,0; 95,0	65,0 (27,5)	56,5; 71,4	64,5(18,6), 28,8%	30,0; 85,0	70,0 (25,0)	57,2; 71,7	0,358	0,700
Социальное функционирование	77,7(17,8), 22,9%	37,5; 100	75,0 (25,0)	70,8; 84,6	79,0(20,1), 25,4%	12,5; 100	75,0 (37,5)	71,2; 86,8	82,6(17,1), 20,7%	37,5; 100	87,5 (34,4)	75,9; 89,2	0,534	0,588
Роловое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	60,8(40,6), 66,8%	0; 100	66,7 (66,7)	45,0; 76,5	77,4(30,2), 39,0%	0; 100	100 (33,3)	65,7; 89,1	70,3(26,2), 37,3%	0; 100	66,7 (33,3)	60,1; 80,4	1,806	0,171
Психологическое здоровье	64,9(16,5), 25,4%	36,0; 96,0	68,0 (27,0)	58,5; 71,3	68,0(17,4), 25,6%	28,0; 96,0	68,0 (27,0)	61,3; 74,7	70,6(17,0), 24,1%	36,0; 100	72,0 (19,0)	64,0; 77,2	0,792	0,457
Физический компонент здоровья	49,0(8,8), 17,9%	28,7; 59,3	51,5 (15,5)	45,6; 52,5	51,6(6,3), 12,2%	36,4; 59,9	52,7 (8,42)	49,1; 54,0	50,7(9,2), 18,1%	29,4; 61,4	55,3 (14,8)	47,1; 54,3	1,278	0,284
Психический компонент здоровья	45,1(8,3), 18,4%	23,7; 57,8	46,8 (7,6)	41,9; 48,3	48,1(9,3), 19,3%	22,8; 62,4	49,0 (10,4)	44,4; 51,7	48,4(8,9), 18,4%	31,4; 61,2	49,6 (10,3)	44,9; 51,8	0,083	0,920

Таблица 2. Прил.1

Показатели качества жизни у пациентов с ДРЦЖ на СТЛ с высоким (группа IA) и умеренным (группа IB) уровнями супрессии ТТГ

Показатели	IA (ТТГ \leq 0,1 мМЕ/л) n=17					IB (ТТГ 0,1-0,4 мМЕ/л) n =11					t	p
	Среднее значение (СО)	КВ, %	Min-max	95% ДИ	Me	Среднее значение (СО)	КВ, %	Min-max	95% ДИ	Me		
Возраст (годы)	44,8 (11,3)	25,2	28-63	38,9-50,6	42,0	53,4 (10,1)	18,9	35-66	46,6-60,2	55,0	-2,045	0,051
Физическое функционирование (баллы)	81,5 (18,5)	22,7	25-100	71,9-91,0	90	78,6 (18,7)	23,8	35-100	66,3-90,9	80	0,407	0,688
Роловое функционирование, обусловленное физическим состоянием (баллы)	61,8 (36,5)	59,1	0-100	42,9-80,5	75	59,1 (40,7)	68,9	0-100	31,7-86,4	50	0,182	0,857
Интенсивность боли (баллы)	76,1 (25,9)	34,0	22,0-100	62,7-52,1	84	72,8 (30,7)	42,2	22,0-100	89,4-93,4	84	0,305	0,763
Общее состояние здоровья (баллы)	62,6 (9,8)	15,7	45,0-77,0	57,6-67,6	65	59,7 (16,4)	27,5	30,0-87,0	48,7-70,7	57	0,589	0,561
Жизненная активность (баллы)	60,0 (16,1)	26,8	35,0-85,0	51,7-68,2	65	61,8 (17,2)	27,8	25,0-85,0	50,2-73,3	60	-0,281	0,781
Социальное функционирование (баллы)	80,1 (14,7)	18,4	50,0-100	72,5-87,7	87	73,9 (21,98)	29,7	37,5-100	59,0-88,6	75	0,903	0,375
Роловое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (баллы)	68,6 (38,1)	55,5	0-100	49,0-88,2	100	44,5 (43,5)	97,7	0-100	16,9-72,1	50	1,574	0,128
Психологическое здоровье (баллы)	67,3 (17,6)	26,2	36,0-96,0	58,2-76,3	68	63,0 (15,6)	24,8	36,0-84,0	53,1-72,8	66	0,669	0,509
Физический компонент здоровья (баллы)	49,5 (8,2)	16,6	35,2-59,3	45,2-53,7	52,6	48,7 (9,6)	19,7	28,7-57,8	42,5-54,8	51,5	0,239	0,813
Психический компонент здоровья (баллы)	46,7 (8,8)	18,8	31,0-57,8	42,1-53,8	48,5	42,9 (6,8)	15,9	23,6-47,5	37,8-47,1	45,3	1,214	0,236

Примечание: КВ – коэффициент вариации, ДИ – доверительный интервал, (СО) – стандартное отклонение, Me - медиана

