

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2017

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

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор **Киселева Татьяна Петровна**

Официальные оппоненты:

Демидова Татьяна Юльевна доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, профессор кафедры эндокринологии терапевтического факультета

Смирнова Елена Николаевна доктор медицинских наук, профессор федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, заведующая кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации (г. Москва)

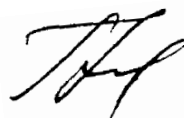
Защита состоится «__» _____ 2017 г. в «__» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, по адресу 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д.17, и на сайте университета www.usma.ru, а также с авторефератом на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: vak3.ed.gov.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2017 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета Д 208.102.02,
Доктор медицинских наук, профессор



ГРИШИНА
Ирина Федоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Актуальность проблемы лечения заболеваний щитовидной железы 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 (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Свириденко Н.Ю. и др., 2016). Распространенность гипотиреоза в популяции достигает 3,7% (Моргунова Т.Б., Фадеев В.В., 2015), большинство заболеваний щитовидной железы вследствие лечения или естественного исхода заболевания заканчивается гипотиреозом (Фадеев В.В., 2012).

Заместительная терапия при гипотиреозе, в настоящее время, проводится левотироксином (L-T4), который назначается под контролем уровня тиреотропного гормона (ТТГ) (Моргунова Т.Б., Фадеев В.В., 2015; Демидова Т.Ю., Дроздова И.Н., 2015). В случае хирургического лечения заболеваний щитовидной железы иногда назначается супрессивная терапия левотироксином (СТЛ), для подавления ТТГ-зависимого роста резидуальных клеток, которая проводится уже более 80 лет (Biondi V., Cooper D.S., 2006; Румянцев П.О., Коренев С.В., Румянцева У.В., 2013). Несмотря на большой опыт применения синтетического L-T4, существует множество дискутируемых вопросов при назначении заместительной (Моргунова Т.Б., Фадеев В.В., 2015; Демидова Т.Ю., Дроздова И.Н., 2015; Смирнова Е.Н., Русинова И.А., 2011) и СТЛ (Румянцев П.О., Коренев С.В., Румянцева У.В., 2013).

В настоящее время, уровень ТТГ (по нормативам для радиоиммунного анализа) считается нормальным в диапазоне 0,4-4,0 мМЕ/л, но обсуждается вопрос о сужении референсного интервала (Фадеев В.В., 2012; Смирнова Е.Н., Русинова И.А., 2011). При высоконормальном уровне ТТГ (более 2,0 мЕд/л) чаще наблюдаются дислипидемии (Liberopulos E.N., Elisaf M.S., 2002), неалкогольная жировая болезнь печени (Carulli L., Ballestri S., et al., 2013), ухудшается качество жизни (Подзолков А.В., Фадеев В.В., 2010), а также определяется более высокий риск развития других заболеваний щитовидной железы (Fiore E., Rago T., Provenzale M.A., 2009), чем при низконормальных значениях тиреотропина

Спорными остаются и 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 (Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et

al., 2016), особенно при различной соматической патологии (Румянцев П.О., Коренев С.В., Румянцева У.В., 2013 г.).

При назначении СТЛ достаточно изучены возможные осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (Biondi B., Fazio S., Carella C. et al., 1993; Bell R.J., Rivera-Woll L., Davison S.L. et al., 2007; Демидова Т.Ю., Дроздова И.Н., 2015 г.) и синдрома остеопении у женщин в постменопаузе (Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., 2007). Однако, противоречивы результаты исследований относительно влияния СТЛ и ЗТЛ на углеводный и липидный обмены, гематологические показатели и качество жизни пациентов с гипотиреозом, что требует изучения распространенности модифицируемых факторов, таких как избыточная масса тела, дислипидемии, нарушений углеводного обмена, изменений гематологических показателей, ухудшающих качество жизни при проведении терапии левотироксином, с целью обоснования и разработки алгоритма коррекции и профилактики данных нарушений с учетом целевого уровня ТТГ при СТЛ и ЗТЛ.

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 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 (уровня гемоглобина, лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, среднего корпускулярного объема эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), коэффициент анизоцитоза эритроцитов (RDW)) и биохимических параметров (аланинаминотрансферазы (АЛТ),

аспартатаминотрансферазы (АСТ), билирубина, гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), общего белка, креатинина, креатининфосфокиназы (КФК), мочевины, калия, натрия, железа 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 когортах 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 своевременного персонифицированного подхода к коррекции клинико-метаболических нарушений, состоящим из модификации образа жизни при нарушениях углеводного обмена (СД 2 типа, НТГ, НГН), использования статинов при дислипидемии, препаратов трехвалентного железа при железодефицитной анемии и удержании целевых уровней ТТГ на СТЛ и ЗТЛ (менее 0,4 мЕД/л и 0,4-4,0 мЕД/л соответственно).

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 персонафицированного подхода оптимизации качества жизни.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Проведение ЗТЛ не сопровождается изменением клинко-антропометрических показателей (ИМТ, ОТ, ИВО), в отличие от СТЛ (ТТГ менее 0,1 мЕд/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 мЕд/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: НГН, НТГ, СД 2 типа (по уровням гликемии натощак и HbA1C) 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 персонафицированного подхода к проведению заместительной терапии левотироксином с учетом ИВО, ИМТ, коррекции клинко-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 УГМУ Минздрава России, 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 кафедрах ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (циклы «Эндокринология» и «Паллиативная терапия») (2013, 2014, 2015, 2016, 2017 гг.), III-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Некоронарогенные заболевания сердца: диагностика, лечение, профилактика» (Санкт-Петербург, 2011 г.), VI национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2011 г.), I Междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи «Медицина XXI века – междисциплинарный подход к патологии органов головы и шеи. Опухоли головы и шеи» (Москва, 2013 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 УГМУ Минздрава России (2013, 2014, 2015, 2016 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 176 страницы компьютерного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 244 публикации, в том числе на русском языке - 44 и на иностранном - 200. Работа иллюстрирована 38 таблицами, 25 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

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). Проведено двухлетнее когортное наблюдательное проспективное исследование, включающее 90 женщин: первую группу составили 30 пациенток после радикального лечения заболеваний щитовидной железы, получающие СТЛ, во вторую группу включено 30 пациенток с компенсированным первичным гипотиреозом. Группу контроля составили 30 женщин с нормальной функцией щитовидной железы. Оценка параметров проводилась изначально, через 6 и 12 мес. и 24 мес. наблюдения.

Критерии включения/исключения в данное исследование:

Критерии включения в I группу (СТЛ): женщины в возрасте от 18 до 65 лет; стабильная супрессия ТТГ в группе пациентов на СТЛ более 3 месяцев до 0,4 мЕд/л после радикального лечения дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ); информированное согласие больного на участие в данном исследовании.

Критерии включения во II-ю группу (ЗТЛ): возраст пациенток от 18 до 65 лет; компенсированный первичный гипотиреоз на момент исследования ТТГ в пределах 0,4-4,0 мЕд/л; информированное согласие больного на участие в данном исследовании.

Критерии включения в III группу (контроля): женщины в возрасте 18-65 лет; уровень ТТГ в пределах референсных значений 0,4-4,0 мЕд/л; информированное согласие на участие в данном исследовании.

Критерии исключения: возраст моложе 18 и старше 65 лет; наличие тиреотоксикоза до хирургического лечения по поводу ДРЩЖ, диффузного токсического зоба, многоузлового токсического зоба, тиреотоксической аденомы; указания на деструктивные тиреоидиты в анамнезе; диагностированный до исследования сахарный диабет; сердечно-сосудистые заболевания, являющиеся противопоказанием для назначения СТЛ (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь III стадии, кардиомиопатии, клапанные поражения сердца, гемодинамически значимые нарушения ритма, сердечная недостаточность); наличие выраженной почечной, печеночной, дыхательной недостаточности; хронические интоксикации (алкоголизм, наркомания); пациенты на гиполипидемической терапии до исследования; беременность и лактация, наличие других эндокринных заболеваний: синдрома гиперпролактинемии, гиперкортицизма, гормональноактивных образований надпочечников, надпочечниковой недостаточности, гипопитуитаризма.

Клинико-функциональные методы исследования: учитывались жалобы пациентов, исследовались антропометрические характеристики (масса тела, рост, вычислялся индекс массы тела по формуле Кетле - ИМТ = масса тела (кг)/рост (м²), окружность талии, окружность бедер с вычислением их соотношения - ОТ/ОБ) и ИВО (по формуле $ИВО = ОТ / (36,58 + (1,89 \times ИМТ)) \times (ТТГ / 0,81) \times (1,52 / ЛПВП)$), функциональные обследования (ЧСС, САД, ДАД, ЭКГ) были учтены при выявлении сопутствующих заболеваний.

Лабораторное обследование включало общий анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови (БАК), определение уровня гормонов щитовидной железы, ИРИ и глюкозы плазмы крови натощак, с последующим расчетом индекса НОМА-IR, HbA1C, исследований показателей электролитного обмена. Забор крови осуществлялся натощак с 8-00 до 9-00 часов утра.

ОАК определяли с помощью системы клеточного анализа UNICEL DXH 800 COULTER (производитель Beckman Coulter, США). БАК, включающий определение уровней билирубина, трансамина, ЩФ, ГГТП, ГПН, мочевины, креатинина, общего белка, общего кальция сыворотки крови, фосфора, железа,

КФК, ОХС, ТрГ, ХС ЛПВП проводился биохимическим автоматическим анализатором OLYMPUS AU400 (Япония). Концентрация ХС ЛПНП была рассчитана по формуле Friedwald: ХС ЛПНП (моль/л) = общий холестерин – (ХС ЛПВП+0,45×ТГ). Коэффициент атерогенности рассчитывали по формуле: КА = (Общий холестерин – ХС ЛПВП)/ ХС ЛПВП. Исследование уровня ТТГ, сТ4 в сыворотке крови выполнялось на автоматическом анализаторе «ADVIA Centaur» (фирма «Siemens») методом усиленной хемилюминесценции. За нормальные значения ТТГ взяты показатели 0,4-4 мЕд/л, сТ4 10,0-25,0 пмоль/л. Определение уровня HbA1C осуществлялась в цельной крови с ЭДТА на хроматографическом анализаторе D-10 фирмы «Bio-Rad» (NGSP).

На анализаторе Unicel DXI 800 (Beckman Coulter, США) в сыворотке крови методом электрохемилюминесцентного анализа определялись концентрации ИРИ. Для косвенной оценки инсулинорезистентности использовался индекс НОМА-IR, который рассчитывался по формуле: [ГПН (ммоль/л)]×[концентрация ИРИ натощак (мкЕд/л)/22,5 (норма менее 2,5)].

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

Показатели качества жизни оценивались с использованием опросника SF-36 (The MOS 36-item Short Form Health Survey, 1994) на втором году проводимого исследования (поперечный срез). Оценка психологического благополучия проводилась через 2 года наблюдения с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS, A.S. Zigmond, R.P. Snath, 1983).

Исходя из критериев включения/исключения, было отобрано 30 женщин в группу СТЛ из 48 человек, 30 женщин во вторую группу (ЗТЛ) из 42 пациентов, в группу контроля 30 женщин из 40 человек (рис. 1).



Рис. 1. Дизайн исследования

Средний возраст в I группе (табл. 1) составил 47,3(11,9) лет [95% ДИ: 42,76 – 51,78]. Стаж СТЛ в среднем составил от 3 мес. до 10 лет. Из I-й группы в процессе наблюдения сформировано 2 подгруппы: IA - пациенты с подавлением уровня ТТГ менее 0,1 мЕд/л (средний возраст 39,0 (10,1) лет), вторая подгруппа (IB) – пациенты с уровнем ТТГ от 0,1 до 0,4 мЕд/л (средний возраст 54,8 (8,7) лет, $t=-4,556$, $p=0,000$).

Таблица 1

Характеристика групп по исходным возрастным и антропометрическим показателям

Показатели	Группы	n	M(CO)	медиана	Min	Max	p
Возраст (годы)	СТЛ	30	47,3(11,9)	48,5	27	65	0,476
	ЗТЛ	30	50,8(12,1)	55	18	65	p1-2=0,263
	контроль	30	47,5(13,2)	48,5	23	65	p1-3=0,951 p2-3=0,316
Масса тела (кг)	СТЛ	30	73,4(16,0)	73	43	111	0,621
	ЗТЛ	30	72,6(12,1)	70,3	52	104	p1-2=0,828
	контроль	30	69,8(16,6)	65	43	115	p1-3=0,397 p2-3=0,459
Рост (см)	СТЛ	30	161,3(5,0)	162	152	172	0,438
	ЗТЛ	30	163,1(5,3)	164	152	173	p1-2=0,126
	контроль	30	161,8(6,0)	162	147	176	p1-3=0,728 p2-3=0,377
ИМТ (кг/м ²)	СТЛ	30	28,27(6,2)	27,9	18,5	40	0,563
	ЗТЛ	30	27,32(4,5)	26,9	20,8	38,2	p1-2=0,0,500
	контроль	30	26,7(6,2)	25,2	16,7	43,23	p1-3=0,329 p2-3=0,658
ОТ (см)	СТЛ	30	88,5(15,2)	88	62	116	0,536
	ЗТЛ	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	СТЛ	30	0,83(0,1)	0,84	0,69	0,94	0,277
	ЗТЛ	30	0,83(0,1)	0,82	0,7	0,93	p1-2=1,0
	контроль	30	0,8(0,1)	0,81	0,66	0,92	p1-3=0,058 p2-3=0,058

Примечания: p1-2 статистическая значимость полученного результата между группами СТЛ и ЗТЛ, p1-3 – статистическая значимость между группами СТЛ и контроля, p2-3 - между группами ЗТЛ и контроля.

Во II группу (ЗТЛ), включены пациентки с компенсированным первичным гипотиреозом (не менее 3 мес.), имеющие уровень ТТГ в пределах 0,4-4,0 мЕд/л (табл. 2), средний возраст 50,8(12,1) лет [95% ДИ: 46,2-55,4] (табл.1). Длительность приема L-T4 составил от 4 мес. до 31 года, в среднем 103,2±92,1 мес. (Ме 84 мес.).

Таблица 2

Показатели уровня ТТГ и сТ4 в группах

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

Примечания: n – число результатов исследований, [] – 95% ДИ, Ме – медиана; p1-2 статистическая значимость полученного результата между группами СТЛ и ЗТЛ, p1-3 – статистическая значимость между группами СТЛ и контроля, p2-3- между группами ЗТЛ и контроля.

Группы были сопоставимы по возрасту (p=0,476) (табл. 1) и возрастным категориям (p=0,874), антропометрическим показателям (табл. 1), сопутствующим заболеваниям (табл. 3).

Средние дозы L-T4 у пациентов в группе СТЛ 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.

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 (Ме), 95% доверительный интервал (95%ДИ), диапазон min-max. При сравнении изменчивости различных показателей вычислялся коэффициент вариации по формуле: КВ=(СО/среднее)×100%. Для сравнения трех групп по порядковым признакам использовался критерий Крускала-Уоллиса (критерий H).

Соматические заболевания у женщин в сравниваемых группах

Нозология	I группа СТЛ, n=30	II группа ЗТЛ, n=30	III группа (контроля), n=30	p
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
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
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
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
Желчно-каменная болезнь	-	16,7% (5/30)	10% (3/30)	p1-2 = 0,05*, p1-3 = 0,24 p2-3 = 0,7
Функциональные гипербилирубинемии (синдром Жильбера)	3,3% (1/30)	3,3% (1/30)	-	p1-2 = 1,0, p1-3 = 1,0 p2-3 = 1,0
Гемангиома печени	6,7% (2/30)	6,7% (2/30)	-	p1-2 = 1,0, p1-3 = 0,49 p2-3 = 0,49
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
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
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
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
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
Миома матки (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
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
Нарушение менструального цикла (у женщин в пременопаузе)	7,7% (1/13)	18,2% (2/11)	7,1% (1/14)	p1-2 = 0,58, p1-3 = 1,0 p2-3 = 0,56
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
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
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
Псориаз	3,3% (1/30)	-	3,3% (1/30)	p1-2 = 1,0, p1-3 = 1,0 p2-3 = 1,0
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 отличия между группами

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. Для сравнения 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 $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В начале исследования средние показатели ИМТ в трех группах составили 28,3(6,2), 27,3(4,5), 26,7(6,1) кг/м² соответственно, $p=0,563$. Через 6 месяцев в группе I группе 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) кг/м², $p=0,140$. Во II и III группах 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) кг/м², $p=0,528$ (рис. 2).

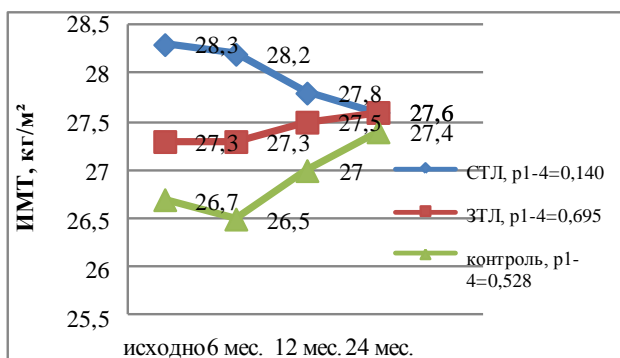


Рис. 2. Динамика изменения ИМТ в течение двух в группах наблюдения

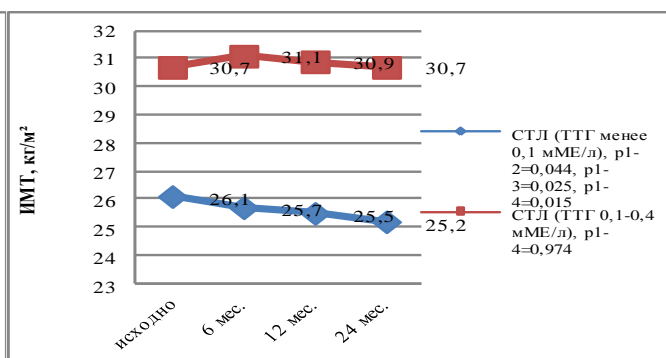


Рис. 3. Динамика ИМТ при различных летних режимах супрессии

При анализе ИМТ в подгруппах, наблюдалось его снижение в течение двух лет наблюдения в подгруппе IA ($\text{TГГ} \leq 0,1$ мЕд/л) соответственно с 26,1(6,6) до 25,2(6,0) кг/м², ($p=0,015$), в подгруппе IB остался без изменений 30,7(4,9) исходно против 30,7(6,6) кг/м² ($p=0,974$) (рис. 3).

Средние значения ОТ изначально были сопоставимы в трех группах ($p=0,563$) (табл. 1). В группе СТЛ составили: исходно 88,5(15,2) см, через 6 мес. 88,3(15,3) см ($p=0,487$), 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 IA и IB подгруппами изначально отличались 81,5(14,4) против 96,6(12,0) см, $p=0,004$, в дальнейшем в IA подгруппе ($\text{TГГ} \leq 0,1$ мЕд/л) показатели продолжали снижаться и через 2 года составили 70,9(13,6) см ($p=0,006$), в IB подгруппе значения существенно не изменились: 95,2(12,0) см ($p=0,482$). При этом, ИВО в подгруппе IA в течение 2-х лет статистически достоверно не изменился: исходно ИВО составил 1,55(1,05), через 6 мес. 1,32(0,56), через год 1,46(0,91), через 2 года 1,52(1,01), $p_{1-2}=0,299$, $p_{1-3}=0,585$, $p_{1-4}=0,898$ соответственно.

Исходно повышение уровня ОХС выше референсных значений обнаружено в I группе у 50% (15/30) пациенток, 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 I группе, во II и III группах показатели остались на прежнем уровне (табл. 4). 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, чаще наблюдалось во II и III группах в 66,7% (20/30) и 53,3% (16/30) случаев соответственно, в сравнении с группой I – 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 гиперхолестеринемии ЛПНП на 10% (МакНемара $\chi^2=1,333$, $p=0,248$), табл. 4.

Характеристика распространенности дислипидемии исходно и через 6 мес.

Показа- тели	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.

Снижение фракции ХС ЛПВП, 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 (табл. 4).

Исходно средние показатели уровня ОХС статистически достоверно не отличались (табл. 5) и составили в I группе 5,4(1,27) [95% ДИ 4,92-5,88], во II группе 5,74(1,08) [95%ДИ 5,33-6,15], 5,51(1,36) [95%ДИ 4,99-6,02] ммоль/л в группе контроля ($p=0,563$). Через 6 мес. показатели ОХС составили 5,36(1,14) [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] соответственно, $p=0,314$. Не обнаружено статистически достоверной разницы исходно и через 6 мес. наблюдения по показателям ХС ЛПНП и ХС ЛПВП (табл.5). Соответственно показатели ХС ЛПНП через 6 мес. в I группе 3,37(0,96) [95%ДИ 2,99-3,74], во II - 3,75(0,97) [95%ДИ 3,38-4,12] и группе контроля 3,57(1,19) [95%ДИ 3,12-4,02] ммоль/л ($p=0,376$). Уровень ХС ЛПВП в группе на СТЛ имел 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) [95%ДИ 1,32-1,6], на ЗТЛ 1,46(0,34)

[95%ДИ 1,33-1,58], 1,5(0,33) [95%ДИ 1,38-1,63] ммоль/л в группе контроля (p=0,853). Через 6 мес. значения ХС ЛПВП составили соответственно 1,38(0,35) [95%ДИ 1,25-1,52], 1,49(0,34) [95%ДИ 1,36-1,62], 1,5(0,26) [95%ДИ 1,4-1,6] ммоль/л, p=0,316. Показатели сывороточного уровня ТрГ и также оставались стабильными у пациентов на СТЛ и ЗТЛ в сравнении с группой контроля: исходно 1,38(0,84) [95%ДИ 1,06-1,7], 1,3(0,69) [95%ДИ 1,04-1,56] и 1,28(0,57) [95%ДИ 1,06-1,49] ммоль/л (p=0,854), в динамике соответственно 1,35(0,99) [95%ДИ 0,96-1,73], 1,36(0,7) [95%ДИ 1,09-1,62] и 1,25(0,6) [95%ДИ 1,02-1,48] ммоль/л (p=0,851).

Через 6 мес. наблюдения потребовалось назначение статинов в I группе 3 женщинам (у одной уровень ТТГ менее 0,1 мЕд/л, у двух – в пределах 0,4 мЕд/л, из них у одной в период наблюдения манифестировал СД 2 типа), во II группе 5 участницам исследования, в группе контроля 4 женщинам. Препаратом выбора гиполипидемической терапии стал розувастатин. Следует отметить, при СТЛ (I группа) доза препарата была меньше и составила 5-10 мг в сутки, в отличие от средней дозы в группах ЗТЛ и контроля (10-20 мг в сутки). В группе ЗТЛ статины назначены 5 участницам исследования, в группе контроля – 4 женщинам.

Таблица 5

Показатели липидного спектра в группах в процессе наблюдения

Показатели липидного спектра	Годы наблюдения	I группа (СТЛ, ТТГ 0,4 мЕд/л) n=30		II группа (ТТГ 0,4-4,0 мЕд/л) n=30		III (группа контроля, ТТГ 0,4-4,0 мЕд/л) n=30		p
		М(СО)	95% ДИ	М(СО)	95% ДИ	М(СО)	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 на фоне наблюдения и терапии статинами, 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-max 7,6], во II-й группе 5,61(0,89) [min 3,83-max 8,15], в группе контроля 5,76(1,09) [min 4,1-max

8,6] ммоль/л ($p=0,044$). Однако достоверных различий в группах по ХС ЛПНП в конце исследования не получено ($p=0,250$). Снижение уровня ОХС при СТЛ происходило за счёт фракции ХС ЛПВП. Средние показатели этой фракции липидов через 2 года исследования в группе СТЛ достоверно были ниже, чем в группах сравнения: $p=0,026$ (табл. 5, рис. 4). Наибольшая разница наблюдалась между группами СТЛ и контроля соответственно медианы 1,36 и 1,5 ммоль/л ($t=-2,484$, $p=0,016$).

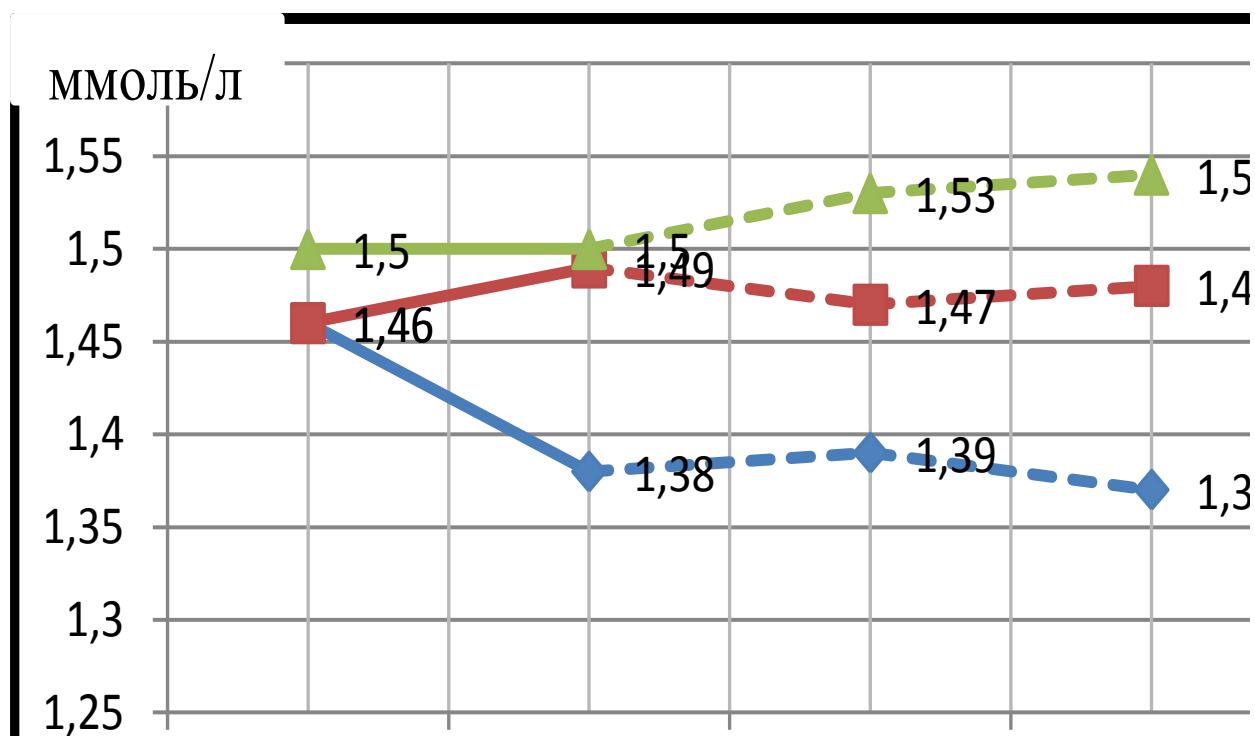


Рис. 4. Динамика показателей ХС ЛПВП

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

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 в I группе 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 СТЛ не наблюдается нормализации показателей ОХС и ХС ЛПНП в течение 6 мес., что требует назначения липидкорректирующей терапии.

При исследовании показателей углеводного обмена средние значения ИРИ составили в I группе 11,2 [95%ДИ 7,85-14,49], во II группе 9,8 [95%ДИ

7,77-11,86] и в III - 8,4 мкЕд/мл [95%ДИ 7,32-9,53], $p=0,232$ (рис 5). Через 6 мес. наблюдения показатели ИРИ составили соответственно: 12,0 [95%ДИ 8,32-15,74], 10,0 [95%ДИ 8,06-11,98] и 9,0 [95%ДИ 7,55-10,51] ($p=0,221$). 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 ($\chi^2=0,667$, $p=0,42$).

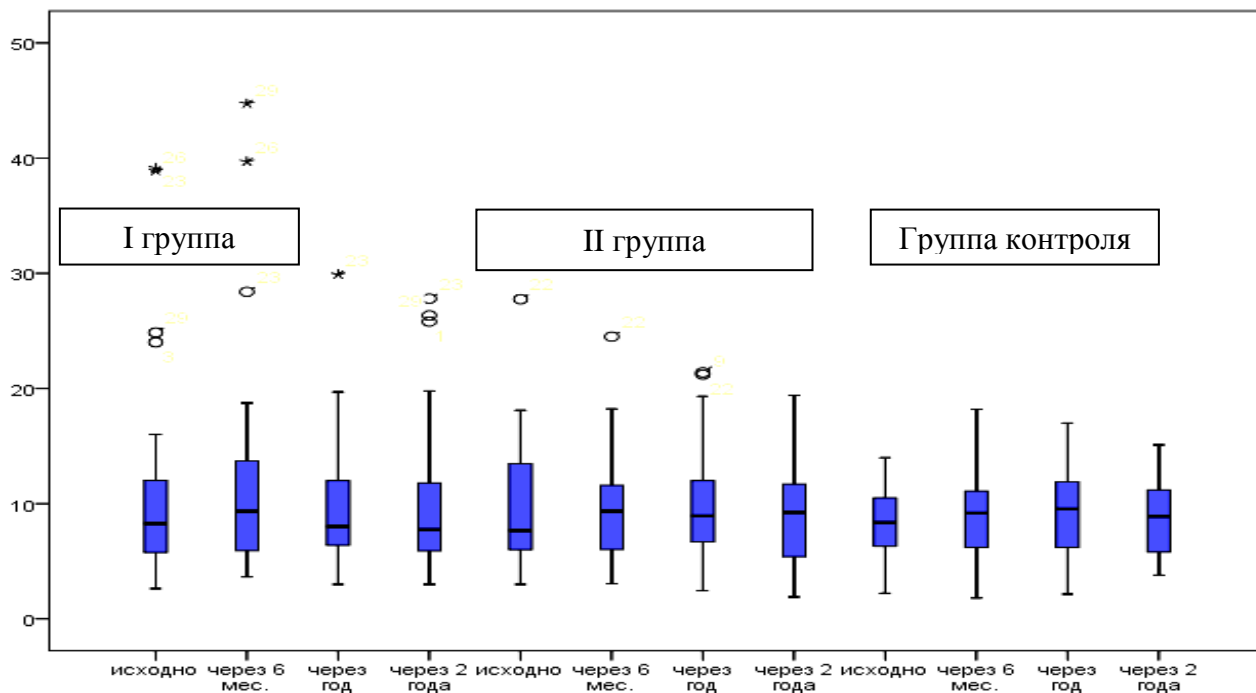


Рис. 5. Динамика показателей ИРИ в группах в течение двух лет наблюдения.

Средний уровень ГПН 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 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 [95%ДИ 1,79-3,56], на ЗТЛ – 2,26 [95%ДИ 1,66-2,85], 1,92 [95%ДИ 1,63-2,2] ($p=0,223$), через 6 мес. 2,87 [95%ДИ 1,89-3,86], 2,26[95%ДИ 1,75-2,76] и 2,1 [95%ДИ 1,71-2,48], $p=0,202$.

В течение двух лет наблюдения в I группе у 8 женщин (26,7%) выявлены нарушения углеводного обмена, из них у 2- СД 2 типа, у 2-НТГ, НГН - у 4 пациенток (OR 1,45 [95%ДИ 0,43-4,86]. Во II 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), рис. 7, 8.

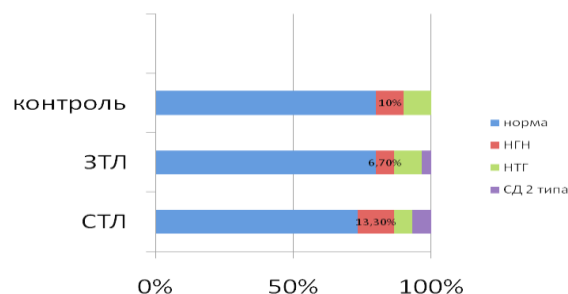
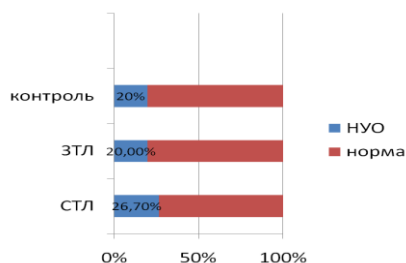


Рис. 5. Нарушения углеводного обмена

Рис. 6. Структура НУО

Наличие у пациенток нарушений углеводного обмена 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 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 ($\tau=0,234$, $p=0,187$). Корреляция между показателями углеводного обмена и антропометрическими данными представлена в табл. 6.

Таблица 6

Корреляция между показателями углеводного обмена и антропометрическими данными

Показатели	ИМТ	ОГ	ТТГ
Глюкоза	0,304(p=0,004)*	0,307(p=0,003)*	-0,040(p=0,705)
ИРИ	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: коэффициент корреляции Спирмена (измеряет линейные соотношения между двумя переменными при распределении данных одной или обеих ненормально); * - статистически достоверные корреляции.

Не получено статистически значимых отличий во всех группах по распространенности артериальной гипертензии: в начале исследования $\chi^2=0,726$, $p=0,696$, в конце исследования $\chi^2=0,072$, $p=0,965$.

ЖДС при включении в исследование наблюдались в группе I у 40% женщин (12/30), во II группе у 16,7% (5/30), в группе контроля в 23,3% случаев (7/30) ($p_{1-2}=0,086$; $p_{1-3}=0,270$; $p_{2-3}=0,747$) (табл. 7, рис. 7). Во всех группах из ЖДС преобладал ЛДЖ, его доля 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) на СТЛ

(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 (и был менее 30 мкг/л у женщин с ЖДС) и не брался в статистический анализ.

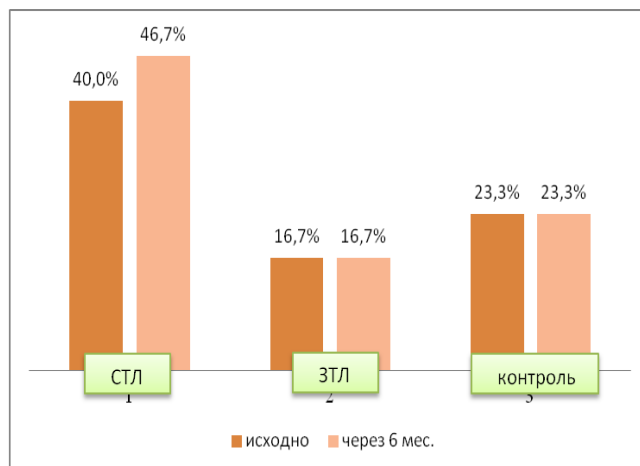


Рис. 7. Распространенность ЖДС исходно и через 6 мес.

В12-дефицитная анемия выявлена у одной женщины во II группе (3,3%). Исходно и в дальнейшем в группах мегалобластных анемий не наблюдалось.

Таблица 7

Распространенность ЖДС в сравниваемых группах

Анемии	Динамическое наблюдение	I группа (СТЛ)	II группа (ЗТЛ)	Группа контроля	p
Железодо-фицитные 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)	$p_{1-2}=0,026$ $p_{1-3}=0,104$ $p_{2-3}=0,747$

Через 6 мес. в группе I (СТЛ) ЖДС выявлены ещё у двух пациенток в виде ЛДЖ. В других группах новых случаев в течение 6 мес. не наблюдалось. В целом ЖДС 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. 7, рис. 7), $OR=2,9$ [95%ДИ 0,6-8,7].

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), $p=0,019$.

Статистически достоверных различий средних показателей ОАК в трех группах не выявлено (табл. 8). Однако в группе СТЛ наблюдалась большая тенденция к преобладанию микроцитарных форм эритроцитов и анизоцитозу, эти показатели в сочетании с определением уровня сывороточного железа и ферритина говорит о большей распространенности ЖДС у женщин на СТЛ. ЖДА наблюдались как у женщин в менопаузе, так и в пременопаузе в группе СТЛ. Во II группе ЖДА наблюдалась у одной женщины в менопаузе (в анамнезе было маточное кровотечение более года до взятия в исследование) и одной пациентки в пременопаузе. В группе контроля все 3 женщины с ЖДА были фертильного возраста.

Таблица 8

Показатели периферической крови в сравниваемых группах

Показатели	Динамическое наблюдение	I группа (СТЛ) (n=30) M(CO)	II группа (ЗТЛ) (n=30) M(CO)	Группа контроля (n=30) M(CO)	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
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)	88,85(3,82)	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: *- статистически значимые различия между группами.

Всем пациенткам с выявленными ЖДС назначались препараты трехвалентного железа на 3 мес. Отмечалась положительная динамика на фоне лечения, однако через год в группе СТЛ наблюдалось незначительное снижение средних показателей сывороточного железа соответственно с 12,24(4,46) до 11,5(4,78) мкмоль/л, но без статистической достоверности (p=0,468).

По уровню гемоглобина группы достоверно не отличались (табл. 9). В тоже время через два года наблюдения по уровню эритроцитов выявлены наибольшие значения в I группе: $4,66(0,48) \times 10^{12}/л$, в сравнении с группами ЗТЛ – $4,41(0,27) \times 10^{12}/л$ и контроля $4,45(0,26) \times 10^{12}$ ($p=0,027$, $p_{1-2}=016$, $p_{1-3}=039$).

Таблица 9

Сравнительная характеристика средних значений уровня эритроцитов крови и гемоглобина в 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 (CO)	95% ДИ	Min- max	M (CO)	95% ДИ	min- max	M (CO)	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- 5,28	0.027 $p_{1-2}=016$ $p_{1-3}=039$
Гемоглобин (г/л)	Исходно	132,6 (11,0)	128,4- 136,7	107- 156	133,7 (10,5)	129,8- 137,6	111- 165	132,3 (13,6)	127,2- 137,3	106- 158	0.921
	Через 1 год	130,4 (11,9)	125,9- 134,9	102- 154	130,9 (9,2)	127,5- 134,4	113- 150	130,7 (11,3)	126,5- 134,9	102- 155	0.911
	Через 2 года	133,5 (10,3)	129,6- 137,3	110- 148	132,2 (9,8)	128,6- 135,8	109- 150	131,6 (10,1)	127,8- 135,3	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

При этом коэффициент вариации (КВ) количества эритроцитов в конце исследования в группе женщин на СТЛ был выше: 10,3% (min-max 3,91-5,8 $\times 10^{12}/л$), в сравнении со II группой - 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 среднего корпускулярного объема эритроцитов (MCV), следует отметить различие между группами в начале исследования, с преобладанием микроцитемии эритроцитов в группе СТЛ – 84,93(5,78) мкм³, и большего MCV у женщин во II группе – 88,4(3,52) мкм³, в сравнении с группой контроля 85,96(2,68) мкм³, $p_{1-2}=0,007$, $p = 0,207$, $p_{2-3}=0,004$. При этом через год наблюдения показатели достоверно отличались только между группой СТЛ и ЗТЛ: 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 признака тканевого дефицита ТГ. 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 биохимических тестов статистически не отличались, табл. 10.

Таблица 10

Некоторые биохимические показатели в сравниваемых группах

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. билирубин (мкмоль/л)	I	11,5(4,9)	10,7(4,0)	11,54(5,9)	0,762
	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
ЩФ (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 и 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 качества жизни в группах СТЛ, ЗТЛ и контроля статистически достоверно не отличались (табл. 11). Сравнительный анализ уровня качества жизни у пациентов с разным уровнем супрессии ТТГ показан в таблице 12. В группе IA (ТТГ ≤ 0,1 мЕд/л) показатели социального функционирования и психического здоровья положительно коррелировали с длительностью СТЛ, соответственно $\rho = 0,577$ ($\pi = 0,015$) и $\rho = 0,533$ ($p = 0,027$) соответственно,

отмечалась положительная корреляция суммарного психического компонента здоровья с продолжительностью СТЛ: $\rho = 0,552$ ($p = 0,022$).

Таблица 11

Показатели качества жизни в группах СТЛ, ЗТЛ и контроля

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

Таблица 12

Показатели качества жизни у пациентов в подгруппах IA и IB

Показатели	IA (ТТГ ≤ 0,1 мЕд/л) n=17		IB (ТТГ 0,1-0,4 мЕд/л) n=11		t	p
	M(CO)	KB, %	M(CO)	KB, %		
Возраст (годы)	44,8 (11,3)	25,2	53,4 (10,1)	18,9	-2,045	0,051
Физическое функционирование (баллы)	81,5 (18,5)	22,7	78,6 (18,7)	23,8	0,407	0,688
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (баллы)	61,8 (36,5)	59,1	59,1 (40,7)	68,9	0,182	0,857
Интенсивность боли (баллы)	76,1 (25,9)	34,0	72,8 (30,7)	42,2	0,305	0,763
Общее состояние здоровья (баллы)	62,6 (9,8)	15,7	59,7 (16,4)	27,5	0,589	0,561
Жизненная активность (баллы)	60,0 (16,1)	26,8	61,8 (17,2)	27,8	-0,281	0,781
Социальное функционирование (баллы)	80,1 (14,7)	18,4	73,9 (21,98)	29,7	0,903	0,375
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (баллы)	68,6 (38,1)	55,5	44,5 (43,5)	97,7	1,574	0,128
Психологическое здоровье (баллы)	67,3 (17,6)	26,2	63,0 (15,6)	24,8	0,669	0,509
Физический компонент здоровья (баллы)	49,5 (8,2)	16,6	48,7 (9,6)	19,7	0,239	0,813
Психический компонент здоровья (баллы)	46,7 (8,8)	18,8	42,9 (6,8)	15,9	1,214	0,236

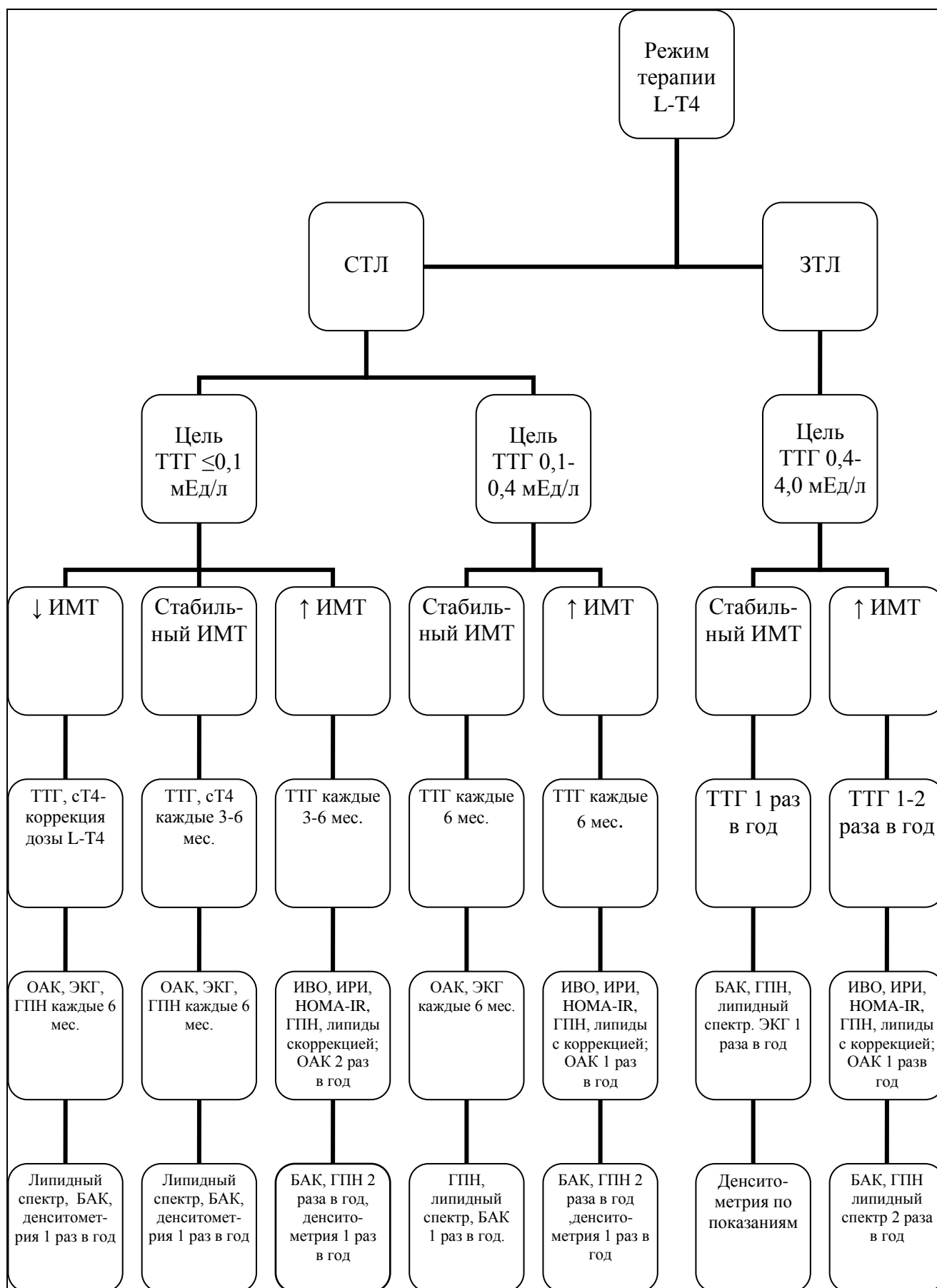


Рис. 8. Алгоритм наблюдения и обследования женщин при проведении заместительной терапии гипотиреоза в зависимости от динамики ИМТ

В I группе выявились отрицательные корреляции уровня физического функционирования с ИВО ($\rho=-0,472$, $p=0,011$) и наличием ЖДС ($\tau=-0,343$, $p=0,029$), а также в целом показателя физического компонента здоровья и ЖДС ($\tau=-0,336$, $p=0,036$). В группе ЗТЛ выявлена взаимосвязь ИВО и снижения общего состояния здоровья: $\rho=-0,376$, $p=0,047$. В контрольной группе висцеральное ожирение отразилось только на психическом компоненте ($\rho=-0,352$, $p=0,033$). Т.о., коррекция соматических состояний при лечении гипотиреоза может улучшить, качество жизни женщин, связанное с физическим компонентом здоровья.

Следует отметить, что при СТЛ депрессивные расстройства встречались реже: депрессия отсутствовала в 91% случаев, в сравнении со II группой (ЗТЛ) – 63,6%, $p=0,025$, но женщины, получающие ЗТЛ были менее подвержены тревожным состояниям: отсутствие тревожности наблюдалось у 77% женщин, в сравнении с группами СТЛ (52%) и контроля (59%), $p=0,393$.

Длительность проводимой СТЛ с уровнем супрессии ТТГ $\leq 0,1$ 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 СТЛ, а уровень ТГ поддерживается на уровне верхней границы референсного диапазона.

В результате исследования разработан алгоритм наблюдения (рис. 8).

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), $p=898$.

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 $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 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 персонифицированного 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, $\text{HbA}_{1\text{C}}$, 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, МСV) 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Соколова А.Ю. Отдаленные результаты лечения и исходы рака щитовидной железы в регионе йодного дефицита / Киселева Т.П., Сентюрин Л.Б. Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», Москва, 14-18 апреля, 2008 г.
2. Соколова А.Ю. Нарушения углеводного обмена у пациентов, получающих супрессивную терапию левотироксином после первичного лечения дифференцированного рака щитовидной железы. / Киселева Т.П. Материалы I-ой научно-практической конференции эндокринологов Уральского Федерального округа «Актуальные проблемы современной эндокринологии», Екатеринбург, 18 июня, 2011 г., с. 68-70
3. Соколова А.Ю. Нарушение ритма у пациентов с экзогенным субклиническим тиреотоксикозом / Киселева Т.П. Тезисы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: «Некоронарогенные заболевания сердца: диагностика, лечение, профилактика», сентябрь 2011 г., Санкт-Петербург, с. 45-46
4. Соколова А.Ю. Характер нарушений сердечного ритма при супрессивной терапии левотироксином (ретроспективный анализ) / Сборник тезисов. VI национальный конгресс терапевтов, Москва, 2011 г., с. 206
5. Соколова А.Ю. Супрессивная терапия левотироксином при дифференцированном раке щитовидной железы / Киселева Т.П. Материалы II-ой научно-практической конференции эндокринологов Уральского Федерального округа «Актуальные проблемы современной эндокринологии», Екатеринбург, 23 июня 2012 г., стр. 85-89.
6. **Соколова А.Ю.** Супрессивная терапия левотироксином и углеводный обмен у пациентов с раком щитовидной железы в анамнезе (обзор литературы) / Киселева Т.П. **Вестник Уральской Медицинской академической науки**, №1(43), 2013, г. Екатеринбург, с. 88-95
7. Соколова А.Ю. Нарушения углеводного обмена у пациентов, получающих ТТГ-подавляющую терапию после первичного лечения по поводу рака щитовидной железы (ретроспективный анализ)/ Киселева Т.П. Материалы VI Всероссийского диабетологического конгресса, 19-22 мая, Москва, с. 374
8. Соколова А.Ю. Спорные вопросы супрессивной терапии левотироксином при дифференцированном раке щитовидной железы. / Киселева Т.П. Материалы Евразийского конгресса «Медицина, фармация и общественное здоровье», Екатеринбург, 21-23 мая, 2013 с.346-352
9. Соколова А.Ю. Дискутируемые вопросы ТТГ-супрессивной терапии при дифференцированном раке щитовидной железы / Киселева Т.П. Материалы I Междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи «Медицина XXI века – междисциплинарный подход к патологии органов головы и шеи. Опухоли головы и шеи» 27-29 мая, 2013 г., с. 155-158
10. Соколова А.Ю. Показатели углеводного обмена у пациентов, получающих супрессивную терапию левотироксином после первичного лечения по поводу рака щитовидной железы. Материалы I Междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи «Медицина XXI века – междисциплинарный подход к патологии органов головы и шеи» Опухоли головы и шеи. 27-29 мая, 2013 г., с. 158-159
11. Соколова А.Ю. Показатели углеводного обмена при супрессивной терапии левотироксином / Киселева Т.П., Глинских А.А. Материалы III Научно-практической конференции эндокринологов Уральского Федерального Округа «Актуальные проблемы современной эндокринологии», Екатеринбург, 15 июня 2013 г., с. 100-101
12. Соколова А.Ю. Динамика антропометрических данных и показателей липидного спектра при супрессивной и заместительной терапии левотироксином / Киселева Т.П. Сборник тезисов II Всероссийского конгресса «Инновационные технологии в эндокринологии» с участием стран СНГ, 25-28 мая 2014 г., Москва, с.324
13. Соколова А.Ю. К вопросу о супрессивной терапии левотироксином при дифференцированном раке щитовидной железы / Киселева Т.П. Сборник тезисов II Всероссийского конгресса «Инновационные технологии в эндокринологии» с участием стран СНГ, 25-28 мая 2014 г., Москва, с.325

14. Соколова А.Ю. Супрессивная и заместительная терапия левотироксином: влияние на липидный и углеводный обмен. Материалы конференции «Фармация и общественное здоровье», Екатеринбург, 22 мая, 2014 г.: 164-171
15. **Соколова А.Ю.** Нарушения липидного обмена при супрессивной и заместительной терапии левотироксином / **Киселева Т.П.** Вестник Уральской медицинской академической науки. 2014; 1(47): 26-31
16. Соколова А.Ю. Динамика некоторых показателей метаболического синдрома при супрессивной терапии левотироксином у женщин с дифференцированным раком щитовидной железы / Киселева Т.П., Вязников В.Г., Сентюрина Л.Б. Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий», 25-27 февраля 2015 г., Москва, с. 347-348.
17. Соколова А.Ю. Факторы риска, влияющие на развитие нарушений углеводного обмена у пациентов после первичного лечения по поводу дифференцированного рака щитовидной железы / Киселева Т.П. Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий», 25-27 февраля 2015 г., Москва, с. 349
18. **Соколова А.Ю.** Качество жизни при разных уровнях супрессии тиреотропина у пациентов после хирургического лечения дифференцированного рака щитовидной железы / Киселева Т.П. Вестник уральской академической медицинской науки. №1, 2015: с.50-57.
19. Соколова А.Ю., Киселева Т.П. Сравнительная оценка показателей качества жизни при супрессивной и заместительной терапии левотироксином Материалы VII Всероссийского конгресса эндокринологов, Москва 2-5 марта, 2016 г.
20. Киселева Т.П., Соколова А.Ю. Клинические аспекты супрессивной терапии левотироксином (краткий обзор литературы) / Терапия №4(8), 2016: 34-42.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза	ТТГ – тиреотропный гормон
АСТ – аспартатаминотрансфераза	сТ4 – свободный тироксин
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения	ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ГППТ – гамма-глутамилтранспепти-даза	ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ГПН – глюкоза плазмы натощак	ЩФ – щелочная фосфатаза
ДИ – доверительный интервал	ЭКГ – электрокардиограмма
ДРЩЖ – дифференцированный рак щитовидной железы	НАДС – Hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии)
ИМТ – индекс массы тела	НbA1C – гликированный гемоглобин
ИРИ – иммунореактивный инсулин	НОМА-IR – Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance (математическая модель оценки гомеостаза глюкозы)
ЖДА - железодефицитная анемия	L-T4 – левотироксин натрия
ЖДС – железодефицитные состояния	М – среднее значение
ЗТЛ – заместительная терапия левотироксином	MCV – средний корпускулярный объем эритроцитов
КА – коэффициент атерогенности	OR – oddis ratio (отношение шансов)
КВ – коэффициент вариации	Т – критерий Манна-Уитни
КФК – креатинин-фосфокиназа	р – статическая значимость полученного результата между переменными
ЛДЖ – латентный дефицит железа	г – критерий Пирсона при корреляции между двумя переменными
НГН – нарушение гликемии натощак	t – критерий Стьюдента между двумя средними значениями
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе	ρ – коэффициент ранговой корреляции Спирмена
ОАК – общий анализ крови	τ – коэффициент ранговой корреляции Кендалла
ОБ – окружность бедер	χ ² - критерий хи-квадрат
ОТ – окружность талии	
ОХС – общий холестерин	
СД – сахарный диабет	
СО – стандартное отклонение	
СТЛ – супрессивная терапия левотироксином	
СКТ – субклинический тиреотоксикоз	
ТГ – тиреоидные гормоны	
ТрГ – триглицериды	

СОКОЛОВА АНАСТАСИЯ ЮРЬЕВНА

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

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета Д 208.102.02
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от 14 июля 2017 г.