

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ПАЦИЕНТОК С ГИПОТИРЕОЗОМ РАЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Мадиярова М.Ш., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В., Насимов Б.Т., Ипполитов Л.И.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Мадиярова М.Ш. — аспирант кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Моргунова Т.Б. — канд. мед. наук; Фадеев В.В. — доктор мед. наук, заведующий кафедрой эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Насимов Б.Т. — аспирант кафедры факультетской хирургии №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Ипполитов Л.И. — доцент кафедры факультетской хирургии №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

**Цель:** сравнить показатели липидного спектра, психоэмоционального статуса, когнитивных функций и качества жизни у пациенток с компенсированным первичным гипотиреозом разной этиологии.

**Пациенты и методы.** 121 пациентка репродуктивного возраста с компенсированным гипотиреозом (66 — как исход аутоиммунного тиреоидита, 55 — после резекции ЩЖ по поводу болезни Грейвса).

**Методы.** Уровень ТТГ, св.Т<sub>4</sub>, св.Т<sub>3</sub>, ОХС, ХС ЛПНП, симптомов гипотиреоза, госпитальная шкала тревоги и депрессии, опросник качества жизни, памяти и внимания.

**Результаты.** Группы пациенток не отличались по возрасту, ИМТ, уровням ТТГ, св.Т<sub>4</sub>, св.Т<sub>3</sub>. У пациенток с послеоперационным гипотиреозом уровень ОХС был значимо выше, чем при гипотиреозе в исходе АИТ ( $p = 0,041$ ). У пациенток с гипотиреозом в исходе АИТ показатели социального функционирования и психологического здоровья были значимо ниже по сравнению с пациентками с послеоперационным гипотиреозом ( $p = 0,038$ ,  $p = 0,019$ ), что свидетельствует о более низком уровне психического компонента здоровья. У пациенток с АИТ также был значимо выше уровень тревожности ( $p = 0,004$ ). Показатели памяти и внимания были сходными. У пациенток с гипотиреозом в исходе АИТ с низконормальным ТТГ (0,4–2,0 мЕд/л) уровень тревожности был выше по сравнению с пациентками с послеоперационным гипотиреозом ( $p = 0,016$ ). Также при низконормальном ТТГ уровень ОХС и распространенность гиперхолестеринемии в группе с послеоперационным гипотиреозом были выше по сравнению с гипотиреозом в исходе АИТ ( $p = 0,017$ ;  $p = 0,013$ ).

**Заключение.** У пациенток репродуктивного возраста с компенсированным гипотиреозом в исходе АИТ показатели психического компонента качества жизни ниже, уровень тревожности выше по сравнению с послеоперационным гипотиреозом. При компенсированном послеоперационном гипотиреозе у женщин сохраняется более высокий уровень холестерина по сравнению с гипотиреозом в исходе АИТ, и несмотря на поддержание низконормального уровня ТТГ, распространенность гиперхолестеринемии составляет 47%.

**Ключевые слова:** первичный гипотиреоз, заместительная терапия, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса.

## Comparative Effectiveness of Replacement Therapy with L-thyroxine in Women with Postoperative and Autoimmune Hypothyroidism

Madiyarova M.Sch., Morgunova T.B., Fadeyev V.V., Nasimov B.T., Ippolitov L.I.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Endocrinology

**Objective.** To compare the lipid profile, psychoemotional features, cognitive function, quality of life in women receiving adequate replacement therapy with levothyroxine for postoperative hypothyroidism and autoimmune (Hashimoto's) hypothyroidism.

**Methods.** 121 women (18–45 y.o.) with primary hypothyroidism receiving levothyroxine for more than one year participated in the study. 66 women with autoimmune hypothyroidism, 55 — with hypothyroidism after subtotal thyroidectomy for Graves' disease. The scores for the Short-Form 36, Hospital Anxiety and Depression Scale, symptoms of hypothyroidism, Inventory of memory and attention, TSH, freeT<sub>3</sub>, freeT<sub>4</sub> and lipid profiles were analyzed.

**Results.** There were no significant differences between groups in the age, BMI, TSH, fT<sub>3</sub>, fT<sub>4</sub> levels. The total cholesterol was higher in patients with postoperative hypothyroidism in comparison to autoimmune hypothyroidism ( $p = 0,041$ ). The levels of social functioning and mental health that reflect mental component of health were lower in patients with autoimmune hypothyroidism than with postoperative hypothyroidism ( $p = 0,038$ ,  $p = 0,019$ , respectively). The anxiety was higher in the same group ( $p = 0,004$ ). There was no difference in memory and attention levels. The anxiety level was higher in autoimmune hypothyroidism and “low-normal” TSH (0,4 – 2 μU/L) than in

postoperative hypothyroidism and the same TSH ( $p = 0,016$ ). Also in the group with postoperative hypothyroidism and “low-normal” TSH the cholesterol and prevalence of hypercholesterolemia were higher than in autoimmune hypothyroidism ( $p = 0,017$ ;  $p = 0,013$ ).

**Conclusion.** In young women with compensated autoimmune hypothyroidism the mental component of health is lower and the anxiety – higher than in postoperative hypothyroidism. Even in stable compensation of postoperative hypothyroidism the cholesterol level is higher comparing to the patients with autoimmune thyroiditis. And even in “low-normal” TSH level in this group the prevalence of hypercholesterolemia is 47%.

**Key words:** primary hypothyroidism, replacement therapy, autoimmune thyroiditis, Graves' disease.

## Введение

По современным представлениям, лечение манифестного гипотиреоза подразумевает назначение заместительной монотерапии левотироксином (L-T<sub>4</sub>), что в ситуации адекватно подобранной дозы обеспечивает поддержание компенсации заболевания, оцениваемой по уровню тиреотропного гормона (ТТГ). Хорошо известно, что развитие гипотиреоза сопровождается появлением различных симптомов, выраженность которых зависит прежде всего от длительности и тяжести дефицита тиреоидных гормонов. Кроме того, дефицит тиреоидных гормонов приводит к снижению качества жизни пациентов. При достижении компенсации заболевания в большинстве случаев отмечается улучшение самочувствия больных и, как следствие, повышение качества жизни. Однако, по данным ряда авторов, несмотря на адекватную заместительную терапию, ряд показателей качества жизни этих больных остается сниженным, а у определенного числа пациентов, несмотря на компенсацию, сохраняются жалобы, характерные для гипотиреоза. Наиболее частые из них – повышенная утомляемость, боли в мышцах, пониженное настроение, снижение памяти и внимания. Причем результаты объективной оценки по ряду параметров нейрокогнитивных функций также свидетельствуют о более низких по сравнению с референсными показателями памяти как немедленного, так и отсроченного воспроизведения и внимания у пациентов с компенсированным гипотиреозом [6, 2].

Остается не вполне понятным, являются ли результаты проведенных исследований специфичными для гипотиреоза, либо речь идет о снижении общего самочувствия у лиц с любой хронической патологией, при этом порой вне зависимости от ее компенсации, зачастую просто от одного осознания пациентом себя больным [3].

Исходя из данных о том, что наиболее часто причинами гипотиреоза у взрослых являются хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ) и резекция щитовидной железы (ЩЖ), а у ряда пациентов с гипотиреозом на фоне стойкой компенсации заболевания сохраняются также неспецифические симптомы

дислипидемии, нами была проведена работа, цель которой – сравнительная оценка показателей липидного спектра, качества жизни, психоэмоционального статуса и когнитивных функций у пациенток с компенсированным гипотиреозом, развившимся как исход АИТ и после резекции ЩЖ по поводу болезни Грейвса.

## Материалы и методы

В исследование была включена 121 пациентка с первичным манифестным гипотиреозом: 66 – с гипотиреозом, развившимся как исход хронического АИТ, и 55 – с послеоперационным гипотиреозом (после резекции ЩЖ по поводу болезни Грейвса). В исследовании приняли участие женщины репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет). Длительность заболевания составила не менее 1 года, доза L-T<sub>4</sub> не менялась на протяжении предшествующих 3 мес. Критериями исключения из исследования были сопутствующая соматическая патология, экзогенно-конституциональное ожирение (индекс массы тела (ИМТ) > 30), беременность и ее планирование, перименопауза. Характеристика пациенток, включенных в исследование, приведена в табл. 1.

Всем пациенткам проведено обследование: осмотр с измерением роста, веса, уровня артериального давления (АД), ИМТ, определение уровней ТТГ, свободного тироксина (св.Т<sub>4</sub>), свободного трийодтиронина (св.Т<sub>3</sub>), показателей липидного спектра (общий холестерин (ОХС) и холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП)), оценка выраженности симптомов гипотиреоза (модифицированная версия опросника Thyroid Symptom Questionnaire, TSQ), психоэмоционального статуса: уровней тревожности и депрессии (госпитальная шкала тревоги и депрессии, HADS), качества жизни (русская версия опросника Medical Outcomes Study Short Form Health Survey – 36, MOS SF-36) и когнитивных функций.

**Методика оценки качества жизни SF-36.** Опросник включает в себя 36 вопросов о физических, физиологических и социальных сферах жизни. Вопросы формируют 8 шкал качества жизни. Различные

**Таблица 1.** Общая характеристика пациенток с гипотиреозом разной этиологии (медиана и интерквартильный размах)

Показатель	Гипотиреоз как исход АИТ	Послеоперационный гипотиреоз	<i>p</i>
Возраст, лет	30 [26; 37]	35 [28; 41]	0,06
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22 [20,4; 24,4]	23,2 [20,6; 25,7]	0,079
ТТГ, мЕд/л	2,0 [0,97; 2,85]	1,7 [0,78; 2,45]	0,237
св.Т <sub>4</sub> , пмоль/л	14,8 [13,1; 16]	15 [13; 16,1]	0,65
св.Т <sub>3</sub> , пмоль/л	4,1 [3,7; 4,35]	4 [3,75; 4,75]	0,75
Соотношение св.Т <sub>4</sub> /св.Т <sub>3</sub>	3,53 [3,08; 4,15]	3,59 [3,18; 3,85]	<b>0,01</b>
Доза L-Т <sub>4</sub> , мкг	75 [75; 100]	100 [75; 125]	0,067
Доза L-Т <sub>4</sub> , мкг на кг веса	1,35 [0,99; 1,53]	1,53 [1,37; 1,68]	<b>0,013</b>

шкалы включают от 2 до 10 пунктов. Каждый пункт используется только одной определенной шкалой. В соответствии со стандартной процедурой обработки значение каждой шкалы выражается в нормированных баллах и колеблется в диапазоне от 0 до 100, где 0 – наихудшее, а 100 – наилучшее качество жизни.

**Оценка выраженности симптомов гипотиреоза.**

Выраженность основных 12 симптомов гипотиреоза оценивалась пациенткой самостоятельно по 4-балльной шкале от 0 до 3 (0 – отсутствие признака; 1 – слабо выражен; 2 – умеренно выражен; 3 – сильно).

**Оценка когнитивных функций** проводилась при помощи психологических тестов по методике Мюнстерберга, которая направлена на определение избирательности и концентрации внимания. С целью оценки кратковременной зрительной памяти, ее объема и точности использовалась методика “память на числа”. Для изучения образной памяти использовалась методика “память на образы” [1].

Статистический анализ осуществлялся с помощью статистического пакета программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc., USA). Данные в тексте и таблицах представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

**Результаты и обсуждение**

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

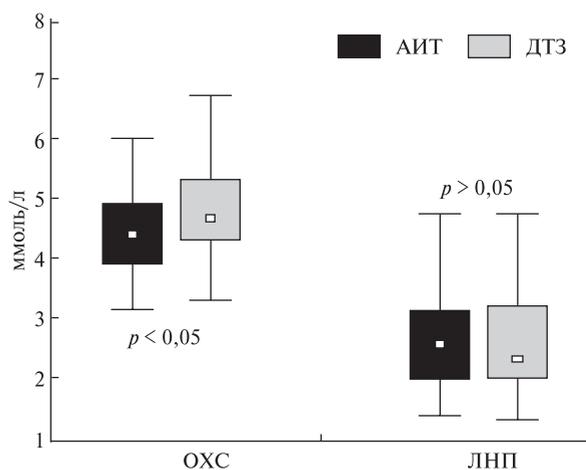
Характеристика пациенток с послеоперационным гипотиреозом и гипотиреозом, развившимся в исходе АИТ, представлена в табл. 1. Группы не отличались по возрасту, ИМТ, уровням ТТГ, св.Т<sub>4</sub>, св.Т<sub>3</sub>, заместительной дозе L-Т<sub>4</sub>. Доза L-Т<sub>4</sub> на 1 кг массы тела была значимо больше в группе пациенток с послеоперационным гипотиреозом по сравнению с дозой, назначенной пациенткам с гипотиреозом, развившимся как исход АИТ (*p* = 0,013). Указанные

отличия ожидаемы, поскольку в исследование были включены пациентки после резекции ЩЖ по поводу болезни Грейвса и во многих случаях проводилась предельно-субтотальная резекция. Следовательно, для достижения компенсации гипотиреоза требовалась большая доза L-Т<sub>4</sub>, чем пациенткам с гипотиреозом, развившимся как исход АИТ. Этим же можно объяснить и тот факт, что соотношение уровней св.Т<sub>4</sub>/св.Т<sub>3</sub> было значимо выше у пациенток с послеоперационным гипотиреозом (*p* = 0,01).

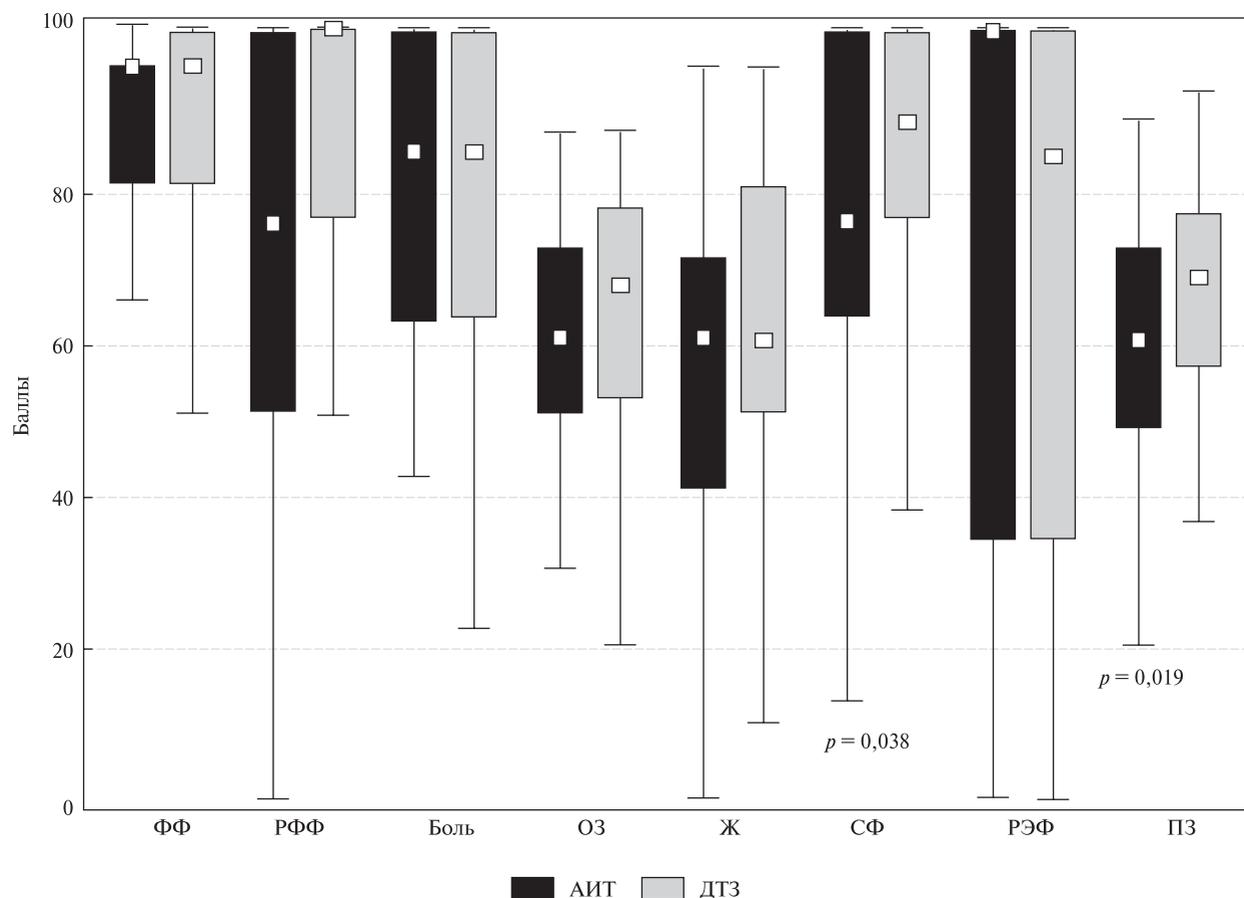
Таким образом, при включении в исследование пациентки были сопоставимы по основным антропометрическим показателям и критериям компенсации гипотиреоза.

**1.1. Липидный спектр**

Всем пациенткам определяли уровни ОХС и ХС ЛПНП. В группе с послеоперационным гипотиреозом уровень ОХС был значимо выше, чем у пациенток с гипотиреозом, развившимся как исход АИТ (*T* = 3654; *p* = 0,041). Значимых отличий уровней ХС ЛПНП не выявлено (рис. 1).



**Рис. 1.** Показатели липидного спектра у пациенток с гипотиреозом разной этиологии (медиана и интерквартильный размах).



**Рис. 2.** Показатели качества жизни по опроснику SF-36 в группе пациенток с гипотиреозом разной этиологии (медиана и интерквартильный размах).

В группе пациенток с гипотиреозом вследствие АИТ гиперхолестеринемия ( $>5,0$  ммоль/л) диагностирована у 14 из 66 обследованных (21,2%), повышение ХС ЛПНП ( $>3,0$  ммоль/л) – у 19 из 66 (28,8%). В группе пациенток с послеоперационным гипотиреозом гиперхолестеринемия выявлена у 19 из 55 женщин (34,5%), повышение ХС ЛПНП – у 17 из 55 (30,9%). Распространенность дислипидемии не отличалась между группами пациенток (ОХС:  $\chi^2 = 2,059$ ,  $p = 0,15$ ; ХС ЛПНП:  $\chi^2 = 0,003$ ,  $p = 0,96$ ). Следует отметить, что в исследование не включались пациентки с ожирением, тяжелыми сопутствующими заболеваниями, декомпенсацией гипотиреоза, т.е. в исследуемую группу вошли только женщины репродуктивного возраста, у которых гипотиреоз был в большинстве случаев единственным хроническим заболеванием и L-T<sub>4</sub> – единственным препаратом, который пациентки получали постоянно. Вместе с тем, несмотря на стойкую компенсацию гипотиреоза, у трети женщин репродуктивного возраста без ожирения сохранялись атерогенные дислипидемии.

### 1.2. Показатели качества жизни, психоэмоционального статуса, когнитивных функций и выраженности симптомов гипотиреоза

По результатам оценки качества жизни показатели, отражающие физический компонент здоровья (шкалы физического функционирования, ролевого физического функционирования, боли), а также общее здоровье и жизнеспособность (отражающие в равной степени и физический, и психический компоненты здоровья), не отличались между группами (рис. 2). У пациенток с гипотиреозом, развившимся вследствие АИТ, показатели социального функционирования и психологического здоровья были значительно ниже по сравнению со значениями у пациенток с послеоперационным гипотиреозом ( $p = 0,038$ ,  $p = 0,019$  соответственно). У пациенток с гипотиреозом в исходе АИТ по сравнению с пациентками с послеоперационным гипотиреозом также был значительно выше уровень тревожности ( $p = 0,004$ ) и несколько выше уровень депрессии ( $p = 0,069$ ) (табл. 2).

**Таблица 2.** Показатели тревожности, депрессии и выраженности симптомов в группах пациенток с гипотиреозом разной этиологии, баллы (медиана и интерквартильный размах)

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

**Таблица 3.** Показатели памяти и внимания у пациенток с гипотиреозом разной этиологии (медиана и интерквартильный размах)

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

Ожидаемо у пациенток, перенесших тиреотоксикоз и прооперированных по поводу болезни Грейвса, должен быть более высоким уровень тревожности и, как следствие, низким качество жизни. Вместе с тем в клинической практике именно пациентки с гипотиреозом, развившимся как исход АИТ, чаще отмечают сохраняющиеся неспецифические симптомы, снижение памяти и работоспособности.

Оценка когнитивных функций проводилась с использованием ряда методик: для оценки избирательности и концентрации внимания использовалась методика Мюнстерберга, для изучения кратковременной зрительной и образной памяти – методики “память на числа” и “память на образы” соответственно. У обследуемых пациенток исходно не было выявлено отличий по изучаемым параметрам когнитивных функций (табл. 3).

Таким образом, при сравнении изучаемых показателей у пациенток молодого возраста с гипотиреозом разной этиологии отмечен более высокий уровень ОХС при послеоперационном гипотиреозе и в обеих группах – достаточно высокая распространенность (около 30%) дислипидемии, несмотря на стойкую компенсацию заболевания. Вместе с тем у пациенток с гипотиреозом, развившимся в исходе АИТ, по сравнению с больными с послеоперационным гипотиреозом были хуже показатели качества жизни, отражающие психический компонент здоровья, а также выше уровень тревожности.

В литературе нередко обсуждается вопрос о недостаточно хорошем самочувствии пациентов с компенсированным гипотиреозом. Первой работой, в которой оценивали самочувствие пациентов с гипотиреозом, было популяционное исследование, проведенное Р. Saravanan и соавт. в Великобритании. В этой работе был обследован 961 пациент с гипотиреозом 18–75 лет, получающие заместительную терапию L-T<sub>4</sub> [4]. Пациентам было выслано по почте два

опросника: “Анкета общего состояния здоровья” (General Health Questionnaire), направленная на оценку психологического благополучия, эмоциональной стабильности, и “Анкета симптомов заболеваний ЩЖ” (Thyroid Symptom Questionnaire). У пациентов с компенсированным гипотиреозом по сравнению с контрольной группой были хуже показатели общего самочувствия и выше выраженность симптомов гипотиреоза. Из сохраняющихся симптомов пациенты с гипотиреозом чаще отмечали снижение памяти, ощущение общей слабости, утомляемости, трудности при чтении и письме. Из опрошенных пациентов с гипотиреозом у 64,1% гипотиреоз развился вследствие АИТ, у 10,6 и 17,6% – после резекции ЩЖ и терапии радиоактивным йодом соответственно. При анализе между группами с гипотиреозом разной этиологии значимых отличий по шкалам не выявлено.

Полученные нами результаты отличаются от представленных данных. По-видимому, выявленные нами отличия психоэмоционального статуса и качества жизни между группами с гипотиреозом разной этиологии обусловлены однородностью групп: в проведенную нами работу включались только женщины репродуктивного возраста без сопутствующих хронических заболеваний.

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

Далее пациентки в каждой из групп (с послеоперационным гипотиреозом и гипотиреозом в исходе АИТ) были разделены на подгруппы в зависимости от уровня ТТГ: низкоконормальный (0,4–2,0 мЕд/л) и высококонормальный (2,1–4,0 мЕд/л). Основанием для данного сравнения послужили, во-первых, результаты популяционных исследований, показав-

**Таблица 4.** Основные параметры у пациенток с низко- и высоко нормальными уровнями ТТГ с гипотиреозом разной этиологии (медиана и интерквартильный размах)

Показатель	Послеоперационный гипотиреоз			Гипотиреоз как исход АИТ		
	Уровень ТТГ		Отличия (Т; р)	Уровень ТТГ		Отличия (Т; р)
	низко- нормальный	высоко- нормальный		низко- нормальный	высоко- нормальный	
Возраст, лет	37 [29,5; 43,5]	31 [27; 42]	464,5; 0,3	30 [25; 37,5]	31 [28,5; 37]	1115; 0,324
ТТГ, мЕд/л	1,0 [0,6; 1,55]	2,72 [2,3; 3,27]	928,0; <b>0,0</b>	1,0 [0,55; 1,65]	2,95 [2,52; 3,57]	1581; <b>0,0</b>
ОХС, ммоль/л	5,0 [4,3; 5,3]	4,45 [4,0; 4,9]	440,0; 0,05	4,35 [4,0; 4,8]	4,3 [3,9; 5,0]	1021,5; 0,837
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9 [2,1; 3,4]	2,1 [1,97; 2,5]	437,0; 0,06	2,5 [2,07; 3,14]	2,41 [1,96; 2,83]	927; 0,523
Симптомы гипотиреоза, баллы	9 [6; 14]	11 [8,75; 13,5]	623,5; 0,269	14 [9; 17]	11,5 [8; 17]	927,5; 0,659

**Таблица 5.** Параметры качества жизни и психоэмоционального статуса у пациенток с низко- и высоко нормальными уровнями ТТГ с гипотиреозом разной этиологии, баллы (медиана и интерквартильный размах)

Шкала	Послеоперационный гипотиреоз			Гипотиреоз как исход АИТ		
	Уровень ТТГ		Отличия (Т; р)	Уровень ТТГ		Отличия (Т; р)
	низко- нормальный	высоко- нормальный		низко- нормальный	высоко- нормальный	
Физическое функционирование	95 [85; 100]	90 [80; 95]	493,5; 0,304	90 [80; 95]	95 [82,5; 95]	1034,5; 0,418
Роль физическое функционирование	100 [75; 100]	100 [93,7; 100]	627,5; 0,121	100 [75; 100]	75 [50; 100]	872,0; 0,143
Боль	79 [61,2; 100]	84 [69,5; 100]	571,5; 0,696	84 [61; 100]	84 [65,5; 100]	1042,0; 0,356
Общее здоровье	67 [57; 77]	67 [50,7; 77]	519,0; 0,705	62 [50; 72]	58,5 [50; 70,75]	992,0; 0,824
Жизнеспособность	60 [50; 80]	62,5 [48,7; 76,2]	532,5; 0,897	60 [40; 73,75]	57,5 [45; 70]	963,5; 0,882
Социальное функционирование	87,5 [75; 100]	87,5 [71,8; 100]	498,5; 0,431	81,2 [53,1; 100]	75 [62,5; 100]	945,5; 0,69
Роль эмоциональное функционирование	100 [33,3; 100]	66,7 [58,3; 100]	540,5; 0,862	100 [41,7; 100]	83,3 [33,3; 100]	928,0; 0,55
Психологическое здоровье	68 [56; 76]	68 [57; 72]	503,0; 0,501	60 [49; 72]	56 [48; 70]	938,0; 0,622
Уровень тревожности, баллы	6 [4; 7]	6 [4; 8,5]	579,0; 0,607	8 [5; 9]	8 [6,75; 10]	904,0; 0,605
Уровень депрессии, баллы	5 [3; 7]	5 [3,75; 8]	566,0; 0,779	7 [5; 8]	7 [5; 8,25]	884; 0,821
Память на образы, N образов	6 [6; 7]	6 [6; 6]	512,0; 0,373	6 [5,75; 7]	6 [5,25; 6,75]	946,5; 0,988
Память на числа, N чисел	5 [4; 6]	5 [4; 6]	581,5; 0,706	5 [3; 5]	5 [4; 5]	1022,5; 0,26
Тест Мюнстерберга, N слов	22 [20,25; 24,75]	22 [19,75; 23,25]	517,5; 0,458	22 [18,75; 23]	22 [19; 23]	979,0; 0,632

ших, что в общей популяции у подавляющего большинства людей уровень ТТГ находится в пределах интервала 0,4–2,0 мЕд/л, и, во-вторых, результаты проведенных ранее работ, в которых оценивали преимущества поддержания ТТГ в нижнем диапазоне референсных значений.

Согласно полученным нами данным, практически ни по одному из изучаемых параметров, включая показатели качества жизни, уровни тревожности и депрессии, когнитивные функции, симптомы гипотиреоза, липидный спектр, отличий между паци-

ентками с разным уровнем ТТГ внутри каждой из групп выявлено не было (табл. 4, 5). Закономерно отличался только уровень ТТГ ( $p < 0,05$ ).

По литературным данным, на сегодняшний день нет достаточных оснований рекомендовать всем пациентам назначение заместительной дозы L-T<sub>4</sub>, обеспечивающей уровень ТТГ в нижнем диапазоне значений. Вместе с тем в отдельных работах были отмечены преимущества поддержания низкого нормального ТТГ по ряду периферических маркеров эффектов тиреоидных гормонов. Так, в работе

**Таблица 6.** Основные параметры у пациенток с гипотиреозом разной этиологии с низконормальным уровнем ТТГ (медиана и интерквартильный размах)

Показатель	Гипотиреоз как исход АИТ	Послеоперационный гипотиреоз	Отличия (Т; р)
Возраст, лет	30 [25; 37,5]	37 [29,5; 43,5]	1278; 0,086
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,2 [20,5; 25,5]	23,9 [20,8; 25,7]	1227; 0,19
ТТГ, мЕд/л	1,0 [0,55; 1,65]	1,0 [0,6; 1,55]	1244; 0,858
св.Т <sub>4</sub> , пмоль/л	14,2 [12,95; 15,75]	15 [12,8; 16,1]	587; 0,692
св.Т <sub>3</sub> , пмоль/л	4,1 [3,7; 4,3]	4,0 [3,9; 4,3]	558; 0,796
ОХС, ммоль/л	4,35 [4,0; 4,8]	5,0 [4,3; 5,3]	1388,5; <b>0,017</b>
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,5 [2,07; 3,14]	2,9 [2,1; 3,4]	1177,5; 0,49
Симптомы гипотиреоза, баллы	14 [9; 17]	9 [6; 14]	1312; 0,033

**Таблица 7.** Показатели качества жизни у пациенток с гипотиреозом разной этиологии с низконормальным уровнем ТТГ, баллы (медиана и интерквартильный размах)

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

**Таблица 8.** Показатели психоэмоционального статуса и когнитивных функций у пациенток с гипотиреозом разной этиологии с низконормальным уровнем ТТГ (медиана и интерквартильный размах)

Шкала	Гипотиреоз как исход АИТ	Послеоперационный гипотиреоз	Отличия (Т; р)
Уровень тревожности, баллы	8 [5; 9]	6 [4; 7]	1314; <b>0,016</b>
Уровень депрессии, баллы	7 [5; 8]	5 [3; 7]	1232,5; <b>0,032</b>
Память на образы, баллы	8 [6,75; 10]	8,5 [6,75; 10]	1061; 0,598
Память на числа, N чисел	5 [3; 5]	5 [4; 6]	999,5; 0,259
Тест Мюнстерберга, N слов	22 [18,75; 23]	22 [20,25; 24,75]	884,5; <b>0,04</b>

J. Walsh и соавт. назначение несколько большей дозы L-T<sub>4</sub> закономерно способствовало уменьшению ТТГ, а также снижению уровня ОХС у женщин с гипотиреозом [5]. В проведенной нами работе отличий между группами с разными уровнями ТТГ не было, однако наше исследование было когортным и не подразумевало оценку показателей липидного спектра в динамике.

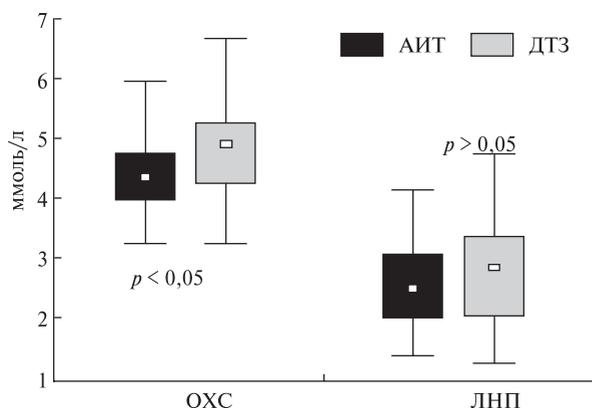
### 3. Сравнительная оценка изучаемых параметров у пациенток с низконормальным уровнем ТТГ между группами с гипотиреозом разной этиологии

В дальнейшем сравнение проводилось между пациентками с низконормальным уровнем ТТГ в группах с послеоперационным гипотиреозом и гипотиреозом в исходе АИТ (т.е. были выделены груп-

пы с более узким диапазоном значений ТТГ и сравнение проводилось между послеоперационным гипотиреозом и АИТ). Группы были сопоставимы по основным характеристикам: возрасту, ИМТ, уровням ТТГ и тиреоидных гормонов, выраженности симптомов гипотиреоза (табл. 6).

При сравнении показателей качества жизни, психоэмоционального статуса и когнитивных функций обращает внимание у пациенток с гипотиреозом вследствие АИТ более высокий уровень тревожности и депрессии и более низкие показатели по шкале Мюнстерберга, отражающей концентрацию внимания ( $p = 0,016$ ,  $p = 0,032$ ,  $p = 0,04$  соответственно) (табл. 7, 8, рис. 3). По остальным показателям отличий не выявлено.

Уровень общего холестерина был значимо выше у пациенток с послеоперационным гипотиреозом по



**Рис. 3.** Показатели липидного спектра у пациенток с гипотиреозом разной этиологии с низконормальным уровнем ТТГ (медиана и интерквартильный размах).

сравнению с пациентками с АИТ ( $p = 0,017$ ) (рис. 3). Также значимо выше была распространенность гиперхолестеринемии в группе с послеоперационным гипотиреозом – 16 из 34 по сравнению с гипотиреозом в исходе АИТ – 6 из 36 ( $\chi^2 = 6,151$ ,  $p = 0,013$ ). Таким образом, при сравнении изучаемых параметров в группах с более узким диапазоном ТТГ (0,4–2,0 мЕд/л) выявленные отличия между группами в целом сохранялись: у пациенток с АИТ были выше уровни тревожности и депрессии, а также несколько хуже концентрация внимания. В то же время у пациенток с послеоперационным гипотиреозом уровень ОХС был значимо выше по сравнению со значениями у пациенток с гипотиреозом вследствие АИТ. И несмотря на достижение и поддержание уровня ТТГ в нижнем диапазоне референсных значений, у пациенток с послеоперационным гипотиреозом распространенность гиперхолестеринемии составляла 47%.

Хорошо известно, что дефицит тиреоидных гормонов сопровождается развитием дислипидемий, характеризующихся повышением уровня ОХС и ХС ЛПНП, и в большинстве случаев при достижении компенсации гипотиреоза показатели липидного спектра нормализуются. Таким образом, уровень ОХС и других показателей липидного спектра может служить периферическим маркером эффектов тиреоидных гормонов. И в ситуации сохраняющейся дис-

липидемии у пациента молодого возраста причиной может служить недостаточная конверсия  $T_4$  в  $T_3$  на периферии. Возможно, этим обусловлена более высокая частота дислипидемии и более высокий уровень ОХС у пациенток с послеоперационным гипотиреозом, когда нет эндогенной продукции  $T_3$  щитовидной железой, по сравнению с гипотиреозом в исходе АИТ.

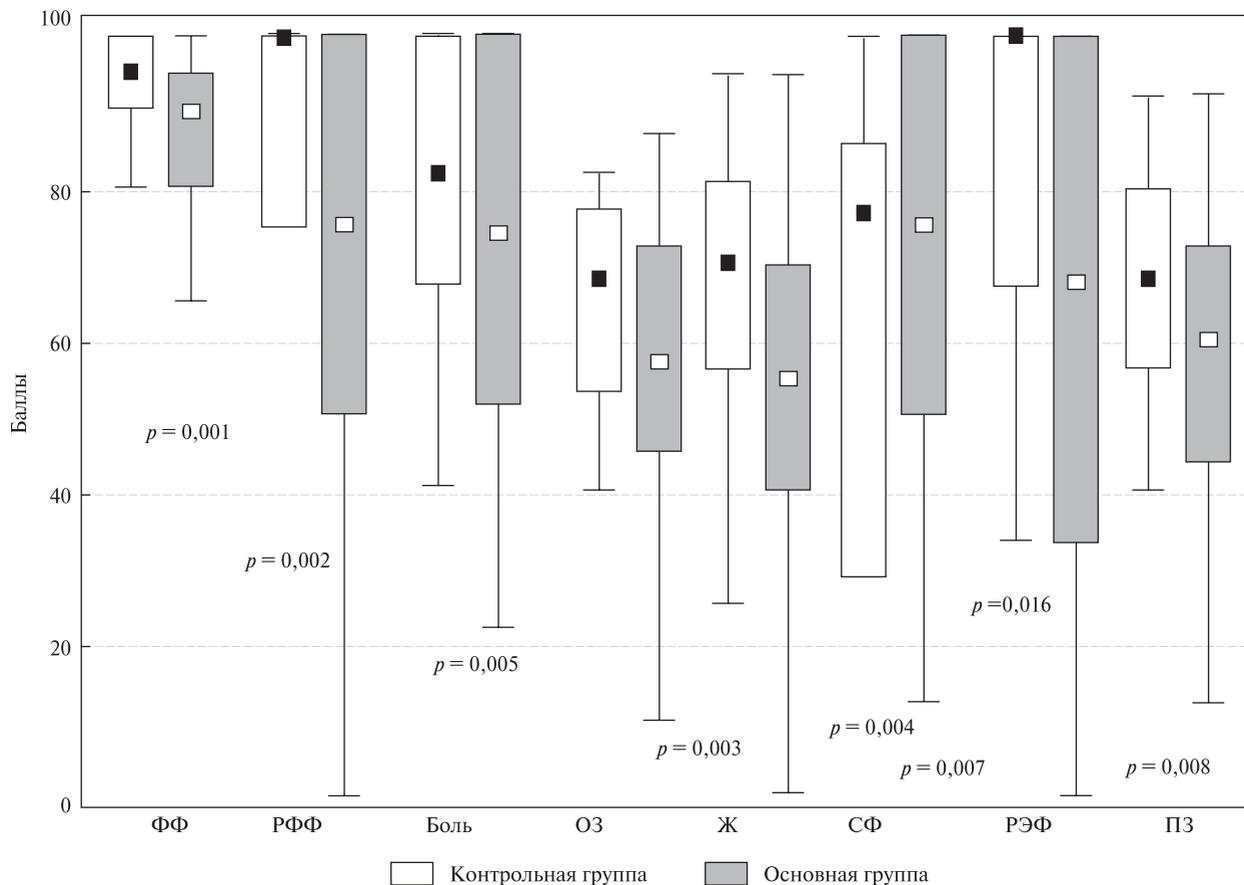
К настоящему времени опубликованы результаты ряда работ по изучению качества жизни у пациентов с гипотиреозом. Полученные нами данные совпадают с результатами ряда проведенных ранее исследований. Так, в работе E. Wekking и соавт. у 141 пациента с гипотиреозом, развившимся как исход хронического АИТ, поддержание низко- или высоко нормального уровня ТТГ на фоне монотерапии L- $T_4$  не привело к значимым отличиям показателей когнитивных функций или самочувствия (общего самочувствия и качества жизни) [6]. Также в работе J. Walsh и соавт. не было отмечено явных преимуществ поддержания низконормального уровня ТТГ на фоне приема L- $T_4$  в плане влияния на психоэмоциональный статус пациентов и их качество жизни [5].

#### 4. Сравнительная оценка изучаемых параметров у пациенток с сохраняющимися симптомами гипотиреоза и контрольной группы

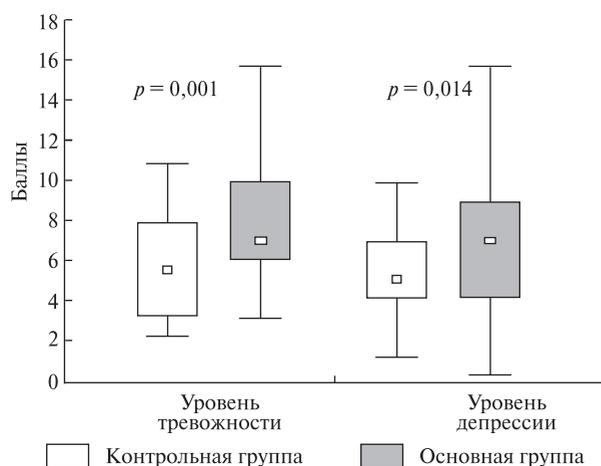
Поскольку у части пациенток, несмотря на компенсацию заболевания, сохранялись жалобы и неудовлетворенность своим самочувствием, мы отдельно проанализировали показатели качества жизни, психоэмоционального статуса и когнитивных функций у пациенток с симптомами гипотиреоза и без них. Основная группа – пациентки с сохраняющимися симптомами ( $n = 68$ ) на адекватной заместительной терапии L- $T_4$ , контрольная группа – пациентки, не предъявляющие активно жалоб на момент включения ( $n = 53$ ). Разделение пациенток на основную и контрольную группы проводилось на основании суммы баллов по опроснику TSQ: основная группа – 10 баллов и более, контрольная – менее 10 баллов. Характеристика пациенток, включенных в данную часть работы, представлена в табл. 9. Группы не отличались по возрасту, уровням ТТГ и тиреоидных гормонов.

**Таблица 9.** Общая характеристика пациенток с сохраняющимися симптомами гипотиреоза и контрольной группы (медиана и интерквартильный размах)

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	T, p
Возраст, лет	32 [27; 41,5]	30 [28; 38,5]	2484, 0,78
ТТГ, мЕд/л	1,95 [0,75; 2,66]	1,7 [0,87; 2,9]	3155, 0,612
св. $T_4$ , пмоль/л	14,1 [12,9; 15,5]	15,4 [13,4; 16,3]	2132,5, 0,151
св. $T_3$ , пмоль/л	4,05 [3,7; 4,7]	4,1 [3,9; 4,45]	2057,5, 0,223



**Рис. 4.** Показатели качества жизни у пациенток с сохраняющимися симптомами гипотиреоза и контрольной группы (медиана и интерквартильный размах).



**Рис. 5.** Показатели тревожности и депрессии у пациенток с сохраняющимися симптомами гипотиреоза и контрольной группы (медиана и интерквартильный размах).

Показатели качества жизни представлены на рис. 4. По результатам опросника SF-36, по всем параметрам качество жизни пациенток с сохраняющимися симптомами было ниже по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

При сравнении психоэмоционального статуса отмечен более высокий уровень тревожности и депрессии у пациенток из основной группы по сравнению с контрольной ( $p < 0,001$ ) (рис. 5).

Также в этих группах сравнивали параметры когнитивных функций: в основной группе в тесте “память на числа” показатели были ниже, чем в контрольной. По остальным двум тестам – без существенных отличий (табл. 10).

#### Пациентки с сохраняющимися симптомами гипотиреоза, подгруппа HADS < 8

Хорошо известно, что повышенные уровни тревожности и депрессии могут оказывать существенное влияние как на самочувствие, так и на показате-

**Таблица 10.** Показатели памяти и внимания у пациенток с сохраняющимися симптомами гипотиреоза и контрольной группы (медиана и интерквартильный размах)

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

**Таблица 11.** Показатели качества жизни у пациенток с сохраняющимися симптомами гипотиреоза и контрольной группы, подгруппа HADS < 8, баллы (медиана и интерквартильный размах)

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

**Таблица 12.** Показатели когнитивных функций у пациенток с сохраняющимися симптомами гипотиреоза и контрольной группы, подгруппа HADS < 8 (медиана и интерквартильный размах)

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

ли качества жизни и когнитивные функции пациенток. При интерпретации результатов по шкале HADS учитывается суммарный показатель по каждой подшкале, при этом выделяются три области его значений: 0–7 баллов – норма, 8–10 – субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога/депрессия. Исходя из этого, из основной группы пациенток с сохраняющимися симптомами и контрольной группы мы выделили женщин, у которых сумма баллов тревожности и депрессии по шкале HADS была менее 8. В этих подгруппах пациентки из основной и контрольной групп не отличались по возрасту (31 [25; 38] и 32 [29; 41] лет соответственно;  $T = 997$ ,  $p = 0,238$ ) и уровню ТТГ (2,0 [1,0; 2,4] и 1,67 [0,8; 2,9] мЕд/л соответственно;  $T = 993,5$ ,  $p = 0,808$ ).

Сравнение показателей психоэмоционального статуса между этими подгруппами показало, что сохранялся более высокий уровень тревожности у пациенток из основной группы по сравнению с контрольной (6 [5; 7] и 5 [3; 6] баллов соответственно;  $T = 827$ ,  $p = 0,009$ ); уровень депрессии не отличался между группами (5 [3; 6] и 4 [3; 5] баллов соответственно;  $T = 960$ ,  $p = 0,399$ ).

При сравнении параметров качества жизни по шкалам боли, жизнеспособности, социального функционирования и психологического здоровья показатели в группе пациенток с сохраняющимися симптомами были хуже по сравнению с контрольной группой (табл. 11).

По результатам тестов памяти и внимания отличий между группами выявлено не было (табл. 12).

Таким образом, у пациенток с сохраняющимися симптомами уровни тревожности и депрессии были выше, а показатели качества жизни по всем шкалам ниже по сравнению с женщинами без каких-либо жалоб на фоне адекватной компенсации гипотиреоза. Более того, у женщин с нормальными показателями по шкалам тревоги и депрессии и сохраняющимися симптомами, тем не менее, качество жизни по ряду шкал было хуже, чем в группе сравнения. В литературе обсуждается вопрос о ведении таких пациенток. Суммируя литературные данные, можно выделить следующие подходы: рекомендуется прежде всего исключить наличие других хронических заболеваний, в том числе аутоиммунных, и депрессии. В дальнейшем при недостаточной эффективности заместительной монотерапии левотироксином сле-

дует рассмотреть вопрос о целесообразности перевода на комбинированную терапию препаратами левотироксина и трийодтиронина.

### Список литературы

1. *Карелин А.* Большая энциклопедия психологических тестов. М.: Эксмо, 2007.
2. *Bianchi P, Zaccheroni V, Solaroli E et al.* Health-related quality of life in patients with thyroid disorders. *Quality of Life Research.* 2004;13(1):45-54.
3. *Ladenson P.* Psychological wellbeing in patients. *Clin Endocrinol.* 2002;57:575-576.
4. *Saravanan P, Chau WF, Roberts N et al.* Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of L-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57:577-585.
5. *Walsh J, Ward L, Burke V et al.* Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being or quality of life: results of a double blind, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2624-2630.
6. *Wekking E, Appelhof B, Fliers E et al.* Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2005;153(6):747-753.