

ВЫСОКО- И НИЗКОНОРМАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ ТТГ: КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНАЯ СФЕРА И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ГИПОТИРЕОЗОМ

А.В. Подзолков¹, В.В. Фадеев²

¹ 1-й МГМУ им. И.М. Сеченова

² ФГУ “Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ”, Москва

В.В. Фадеев — доктор мед. наук, замдиректора ФГУ “Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ”, профессор кафедры эндокринологии 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова; А.В. Подзолков — ассистент кафедры эндокринологии 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова

В нашем исследовании была изучена динамика основных симптомов гипотиреоза, формирующих клиническую картину заболевания, уровень качества жизни и проявления тревожно-депрессивных состояний у женщин репродуктивного возраста на фоне минимальных изменений дозы L-T₄. Было обследовано шестьдесят женщин с диагнозом “первичный гипотиреоз”, находящихся на заместительной терапии левотироксином. Пациентки были разделены на две группы по 30 человек в зависимости от исходного уровня ТТГ. В 1-ю группу вошли женщины с низконормальными показателями ТТГ в пределах (0,4–2,0 мЕд/л), во 2-ю с высоконормальным диапазоном ТТГ (2,1–4,0 мЕд/л). Мы оценивали показатели основных симптомов гипотиреоза, а также уровня качества жизни, используя короткую форму опросника SF-36, госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HDRS), шкалу Гамильтона (HARS), шкалу Цунга. На старте исследования было показано, что выраженность симптомов гипотиреоза несколько выше в группе женщин с высоконормальным уровнем ТТГ. Изменение дозы L-T₄ существенно не повлияло на общую клиническую картину, однако, можно сказать об изменении степени выраженности отдельных симптомов гипотиреоза. Аналогичная картина наблюдалась при анализе результатов тревожно-депрессивных расстройств. Существенных изменений в состояниях уровней тревоги и депрессии выявлено не было, но более выраженные изменения в положительную сторону были отмечены при переходе из высоконормального интервала ТТГ в низконормальный. Показатели качества жизни изначально и после перекреста значений ТТГ находились в средневысоком сегменте. Однозначно оценивать полученные результаты сложно, но можно говорить о позитивной динамике в обеих исследованных группах. Минимальные изменения дозы тироксина выражено не изменяют общее состояние больных, клинической картины, тревожно-депрессивных состояний и уровня качества жизни, но позитивно отражаются на целом ряде отдельных симптомов и проявлений.

Ключевые слова: ТТГ, низконормальный диапазон ТТГ, высоконормальный диапазон ТТГ, качество жизни, SF-36, госпитальная шкала тревоги и депрессии, шкала Гамильтона для оценки тревоги.

The TSH dynamics in upper- and low-normal range in patients with primary hypothyroidism: clinical presentation, well-being and quality of life

A.V. Podzolgov, V.V. Fadeyev

In our study we try to determine whether small changes in thyroxine treatment is effective in patients with symptoms of hypothyroidism but with thyroid function tests within the reference range, and to investigate the effect of thyroxine treatment on psychological and physical well-being in healthy participants. Sixty ambulatory patients with primary hypothyroidism receiving levothyroxine (L-T₄) participated in the study. Patients were divided into 2 groups according to their TSH level. The first group was in TSH low-normal range (0.4–2.0 mU/l), the second in upper-normal (2.1–4.0 mU/l) range. We analyzed the results of several tests: “12 classical hypothyroidism symptoms”, SF36, HARS, HDRS, Zung scale at baseline and in 3 months. With a small-dose changes we cross the groups to compare the results. Results: At baseline analyze there was a small difference between two groups. Women with in the upper-normal TSH range had more expressed symptoms of hypothyroidism. After small changes in thyroxine treatment we could not say that the clinical picture of a hypothyroidism has changed cardinally, however, it is necessary to notice that there was dynamics of separate symptoms. The same picture was noticed with the depression and anxiety levels. The meanings were rather close and small dose changes in L-T₄ treatment were more expressed in group with upper-normal range. The positive dynamics of well-being after dose changing were registered in both groups. Conclusion: Small changes in T₄ dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life.

Key words: TSH, Low-normal TSH range, Upper-normal TSH range, well-being, SF36, HARS, HDRS.

Для корреспонденции: Фадеев Валентин Викторович — 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, 11, ФГУ “Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ”. E-mail: walfad@mail.ru

Введение

Заместительная терапия гипотиреоза подразумевает назначение препаратов левотироксина (L-T₄). Контрольным параметром, на основании которого делается вывод об ее адекватности, является уровень тиреотропного гормона (ТТГ). Компенсации гипотиреоза соответствует поддержание уровня ТТГ в пределах установленного референсного диапазона (0,4–4,0 мЕд/л). Одной из наиболее обсуждаемых тем современной тиреологии является вопрос целесообразности сужения референсного интервала для уровня ТТГ. Исходно эта проблема возникла в связи с тем, что в популяции уровень ТТГ в высокономальном интервале 2,0–4,0 мЕд/л определяется достаточно редко – около 5%. На основании этого было высказано предположение, что высокономальный диапазон ТТГ может являться предиктором развития гипотиреоза и его осложнений (сердечно-сосудистых заболеваний, когнитивных и психо-эмоциональных расстройств) [2, 6].

По аналогии с обсуждением референсного диапазона для уровня ТТГ у здоровых лиц, в последние годы стал все больше внимания уделяться целевому диапазону уровня ТТГ на фоне заместительной терапии гипотиреоза. Опять же, базируясь на данных популяционных исследований о низкономальном уровне ТТГ в общей популяции (0,4–2,0 мЕд/л), стали высказываться предположения о том, что и целевой уровень ТТГ на фоне заместительной терапии целесообразно также поддерживать низкономальным. Тем не менее до настоящего времени единого консенсуса в этом плане достигнуто не было. Опубликованы единичные клинические исследования, демонстрирующие некоторые преимущества поддержания низкономального уровня ТТГ по сравнению с высокономальным [12, 11].

Материал и методы

В исследование были включены 60 женщин с диагнозом “первичный гипотиреоз”, находящихся в состоянии компенсации (в соответствии с принятым в настоящее время референсным диапазоном для уровня ТТГ 0,4–4 мЕд/л). Возраст исследуемых составил 17–50 лет. Критериями исключения явились тяжелые хронические соматические заболевания, беременность, лактация, наличие в анамнезе заболевания ЩЖ, сопровождавшихся синдромом тиреотоксикоза, пери- и постменопауза. Дизайн соответствовал простому проспективному, перекрестному исследованию, с контрольными точками на старте и через 3 мес после изменения дозы L-T₄ (рис. 1). После первичного обследования пациенток в обеих группах доза L-T₄ либо уменьшалась, либо увеличивалась (как правило, на 25 мкг) таким образом, чтобы уровень ТТГ изменился с высокономального на низкономальный и наоборот. Повторное исследование проводилось через 3 мес.

Для проведения гормонального обследования у пациенток в утренние часы – с 8.30 до 10.30 – проводился забор крови из кубитальной вены. Исследование ТТГ, св. Т₄, и св. Т₃ проводилось с использованием метода усиленной хемилюминесценции на автоматизированном иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Германия–США).

Для оценки психоэмоциональной сферы и когнитивных функций применялись широко используемые шкалы и опросники. Качество жизни пациентов определяли с помощью опросника SF 36 (The MOS 36-item Short Form Health Survey). Для оценки выраженности у пациентов тревожно-депрессивных состояний были использованы несколько шкал, дополняющих друг друга. Наиболее общее представление

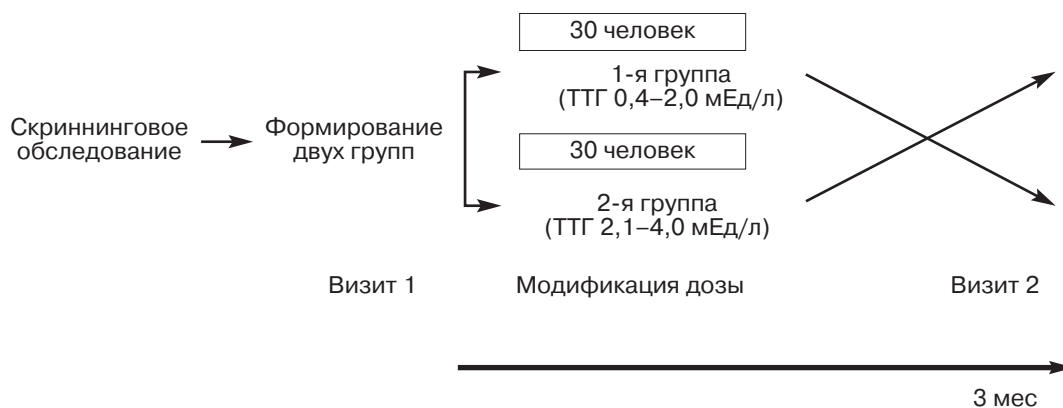


Рис. 1. Дизайн исследования.

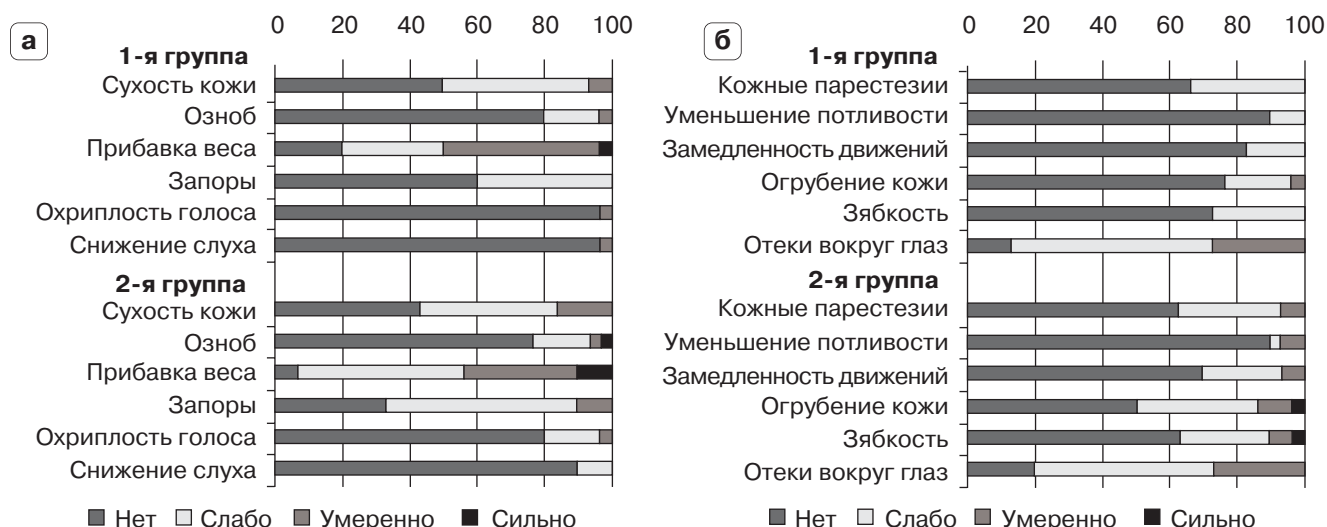


Рис. 2. а, б — сравнительная оценка клинической картины на начальном этапе исследования.

о наличии тревожно-депрессивных нарушений у пациента дает госпитальная шкала тревоги и депрессии (HDRS), которая была разработана A.S. Zigmond и R.P. Snaithe в 1983 г. для выявления и оценки тяжести тревоги и депрессии в условиях общемедицинской практики. Преимущества обсуждаемой шкалы заключаются в простоте применения и обработки (заполнение шкалы не требует продолжительного времени и не вызывает затруднений у пациентов), что позволяет рекомендовать ее к использованию в общесоматической практике для первичного выявления тревоги и депрессии у пациентов (скрининга). Для более детальной квалификации состояния и отслеживания его дальнейшей динамики рекомендованы к использованию более чувствительные шкалы (например, шкала Гамильтона для оценки тревоги (HARS) и депрессии, шкала депрессии Бека или Цунга). Нами были использованы шкалы Гамильтона и Цунга для оценки тревожных расстройств.

Помимо психоэмоционального статуса у пациентов проводилась оценка клинической симптоматики, свойственной первичному гипотиреозу. Учитывая тот факт, что у большинства пациентов с субклиническим гипотиреозом имеется от одного до нескольких классических симптомов гипотиреоза, нами была использована анкета, включающая в себя 12 наиболее распространенных симптомов гипотиреоза (сухость кожи, прибавка массы тела, запоры, озноб и т. д.). В анкете была произведена градация степени проявления того или иного симптома от его полного отсутствия до максимальной выраженности.

Статистический анализ осуществлялся с помощью статистического пакета программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc., USA) версия 14.0, русифицированная.

Для описания всего массива данных производился расчет средних величин, стандартных отклонений, стандартных ошибок, минимума, максимума, 95% доверительных интервалов, относительных величин. Для оценки значимости различий данных в группах применялись метод Манна–Уитни (для двух независимых групп), тест Вилкоксона (для двух зависимых групп). Для изучения взаимосвязи между признаками использовали непараметрический метод ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Для оценки специфики клинических проявлений основного заболевания применена шкала симптомов гипотиреоза, включающая 12 определяющих показателей: сухость кожи, озноб, прибавка массы тела, склонность к запорам, охриплость голоса, снижение остроты слуха, чувство «ползания мурашек» по коже, уменьшение потливости, замедленность движений, огрубение кожи, похолодание кожи и плохая переносимость холода, отечность лица и периорбитальной области (рис. 2).

Симптом сухости кожи и плохой переносимости холода с одинаковой частотой и выраженностью встречался среди пациенток обеих групп ($p = 0,411$) и ($p = 0,711$). Более чем у 80% обследованных женщин данный симптом отсутствовал или носил слабо-выраженный характер.

В большей степени от запоров страдали пациентки из группы с высоконормальным диапазоном значений ТТГ ($p = 0,021$). У женщин, включенных в 1-ю группу (низконормальный интервал ТТГ), данный симптом отсутствовал в 60% наблюдений,

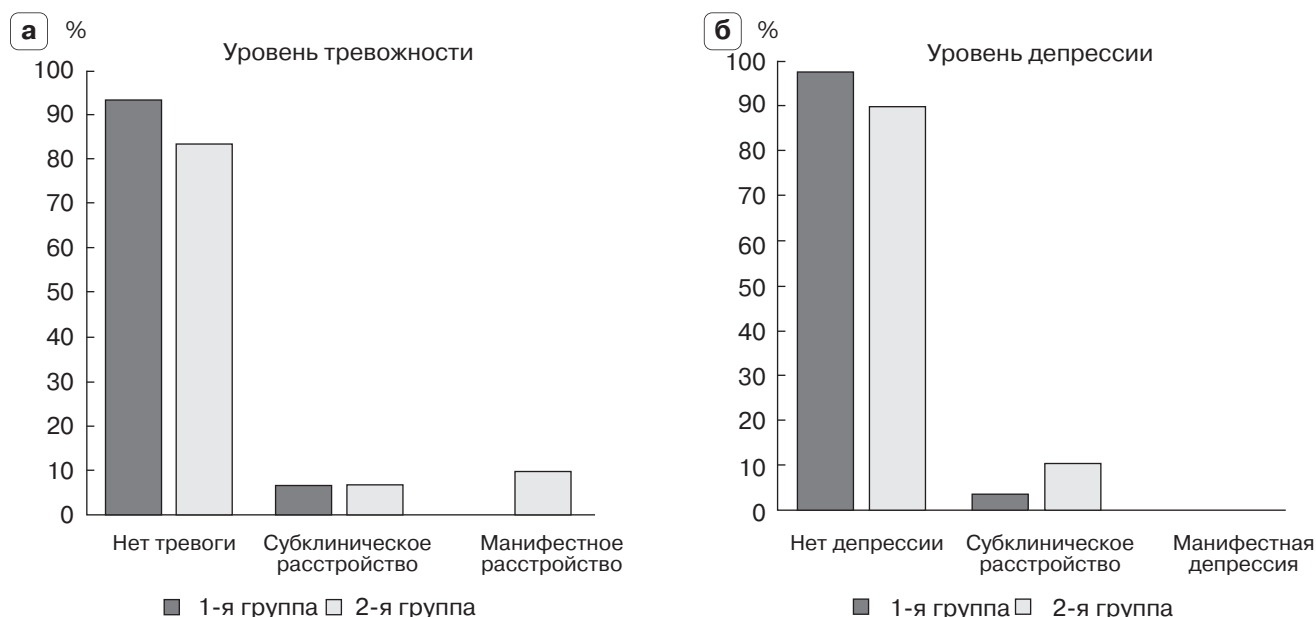


Рис. 3. Уровень тревожности (а) и депрессии (б) на начальном этапе исследования по данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HDRS).

тогда как у 66,7% больных 2-й группы он присутствовал в слабовыраженной или умеренной степени.

Симптом охриплости голоса крайне редко встречался в обеих группах. В слабой форме в 1-й группе у 3,3% опрошенных, во 2-й — у 16,7%. В обеих группах не было отмечено сколь-нибудь значимого снижения слуха; 96,7 и 90% женщин из двух групп ответили отрицательно в отношении появления данного симптома ($p = 0,3$).

Схожая картина наблюдалась также в отношении двух других симптомов: чувства “ползания мурашек” по коже и уменьшения потливости. В 1-й и 2-й группах 33,3 и 30,0% соответственно отмечали парестезии в слабой степени. У 90% опрошенных женщин симптом уменьшения потливости не был зафиксирован вовсе.

В равной степени в обеих группах констатировано наличие симптомов отека лица и периорбитальной области в утренние часы, а также похолодания кожи. Отечность периорбитальной области в слабой степени была отмечена у 60% опрошенных в 1-й группе и 53,3% во 2-й. Лишь в слабой степени присутствовало чувство зябкости и похолодания кожи у 16,7% женщин обеих групп.

Отдельно стоит отметить, что женщины во 2-й группе значительно чаще жаловались на чувство огрубения кожных покровов. Примечательно, что во 2-й группе степень выраженности данного симптома также носила более сильный характер. В слабой форме данный симптом в 2-й группе встречался у 36,7% опрошенных женщин, в то время как в 1-й лишь

у 20%. При статистической обработке было выявлено, что данный симптом достоверно чаще встречался в 2-й группе ($p = 0,027$).

Оценка психоэмоциональной сферы

Представленные на рис. 3 данные свидетельствуют о том, что уровень тревожных и депрессивных состояний был выше в группе с высоконормальным диапазоном ТТГ. Субклинические расстройства выявлялись как в 1-й, так и во 2-й группах, однако во 2-й группе было зафиксировано 3 случая (10%) манифестного тревожного расстройства, чего не выявлено в группе, где диапазон значений ТТГ соответствовал низконормальному интервалу. Статистический анализ показал отсутствие достоверного различия уровня тревожности и депрессии в обеих группах ($p = 0,203$ и $p = 0,305$).

Для более детального анализа полученных данных и оценки тревожных нарушений были использованы шкалы Гамильтона и Цунга для (рис. 4).

При анализе данных с использованием более чувствительной шкалы Гамильтона было выявлено, что в группе с высоконормальным диапазоном ТТГ зафиксирован один случай манифестного тревожного состояния. Помимо этого установлено, что субклинические расстройства встречались в среднем в 2 раза чаще у пациенток 2-й группы по сравнению с женщинами из группы с низконормальным интервалом ТТГ — 10 (33,3%) случаев против 5 (16,7%) — в 1-й группе. Данные шкал Гамильтона и HDRS были подтверждены и при использовании шкалы тре-

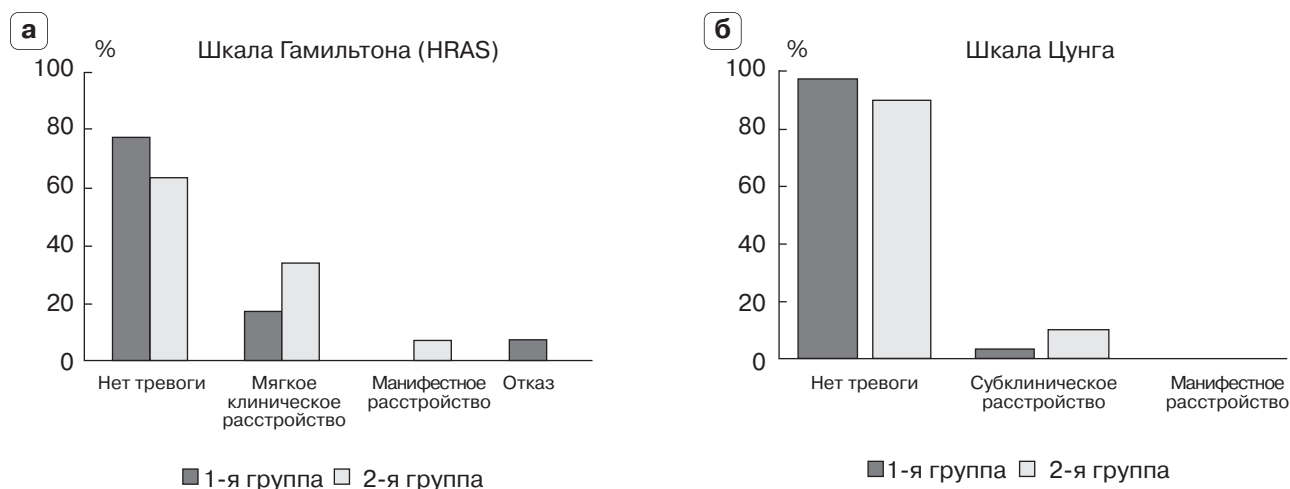


Рис. 4. Уровень тревожности на начальном этапе исследования по данным шкал Гамильтона (HARS) (а) и Цунга (б).

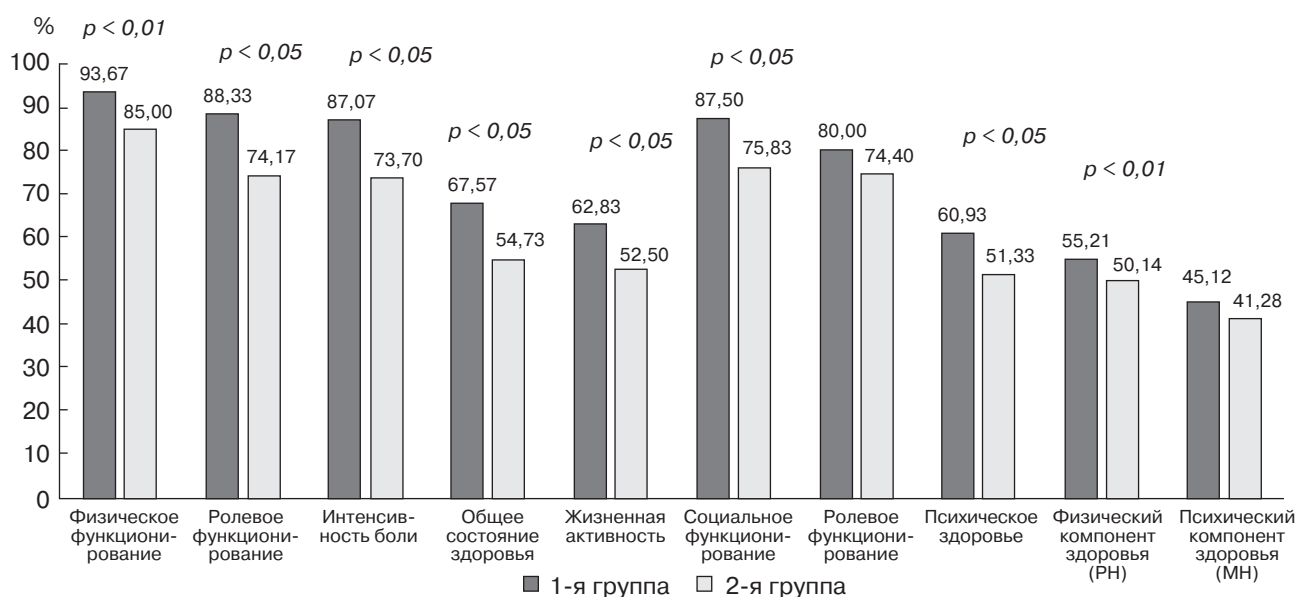


Рис. 5. Качество жизни в 1-й и 2-й группах на старте исследования.

возности Цунга. Однако достоверного различия частоты тревожных расстройств между исследуемыми группами получено не было ($p = 0,102$).

Оценка качества жизни проводилась с использованием короткой формы опросника SF-36. На рис. 5 представлены данные по основным анализируемым показателям.

В обеих группах показатели качества жизни по всем пунктам опросника были на средневысоком уровне. Углубленный статистический анализ выявил достоверное различие между полученными результатами практически по всем основным пунктам опросника за исключением ролевого функционирования ($p = 0,534$) и психологического компонента здоровья ($p = 0,17$).

В дальнейшем была выполнена модификация дозы принимаемого L-T₄ с целью перекреста значений ТТГ в исследуемых группах спустя 3 мес. В 1-й группе с изначально низконормальным диапазоном значений ТТГ удалось достичь среднего уровня ТТГ 3,35 мЕд/л, что позволило провести сравнительный анализ. Группа с высоконормальным диапазоном значений ТТГ на фоне модификации дозы L-T₄ получила индекс 1а.

На фоне модификации дозы L-T₄ была отмечена тенденция к изменению основных клинических проявлений гипотиреоза. По сравнению с исходными данными после снижения дозы L-T₄ больных группы 1а в большей степени беспокоили сухость кожных покровов, озноб (плохая переносимость холода), чувство “ползания мурашек” по коже, оте-

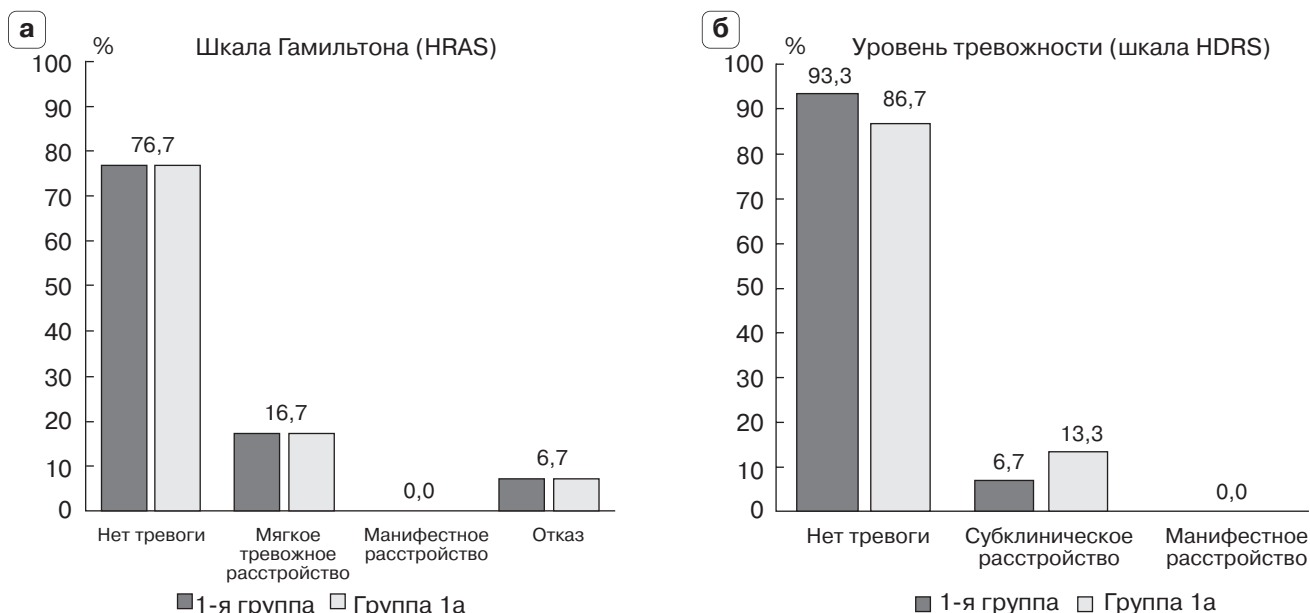


Рис. 6. Динамика показателей уровня тревожности по шкалам Гамильтона (а) и HDRS (б).

ность вокруг глаз. Вместе с тем женщины отмечали уменьшение массы тела, что субъективно оценивали как положительный эффект модификации дозы препарата. Однако полученные данные были статистически незначимы ($p > 0,05$).

Увеличилось число женщин, отметивших преобладание легкой формы симптома сухости кожных покровов (70 против 43,3% при фоновом обследовании).

В группе 1а каждая третья пациентка (33,3%) отметила появление симптома плохой переносимости холода, в то время как на старте исследования он наблюдался лишь у 16,6% опрошенных ($p = 0,05$). Схожая картина представительства и в отношении симптома кожных парестезий – после снижения дозы L-T₄ (группа 1а) отмечается практически двукратное увеличение значений по сравнению с фоновыми показателями (56,7 против 33,3% в 1-й группе) ($p = 0,05$).

Оценка динамики состояния психоэмоциональной сферы не выявила значительных изменений. В обеих группах был зафиксирован низкий (норма) уровень как тревожного, так и депрессивного расстройства. Существенного изменения в состоянии пациенток на фоне уменьшения дозы L-T₄ отмечено не было. Низкий уровень тревожности был зафиксирован в 1-й группе у 93,3% женщин, в группе 1а – у 86,7%. Схожие цифры были получены и по данным оценки частоты депрессивных расстройств – 96,7 и 93,3% соответственно (рис. 6, б). Статистически значимых различий в уровнях тревоги ($p = 0,157$) и депрессии ($p = 0,564$) получено не было. Анализ психологического компонента здоровья был проведен с использованием шкалы Гамильтона для оценки тревожных расстройств (HARS). На рис. 6, а пред-

ставлены гистограммы изучаемых показателей при исходном обследовании, а также после снижения дозы L-T₄ в 1-й группе. При статистической обработке полученных данных значимого различия между показателями уровней тревожности в 1-й группе и группе 1а не выявлено ($p = 1,00$). Более того, результаты тестирования по шкале Гамильтона продемонстрировали полную идентичность изучаемых параметров как на старте обследования, так и после модификации дозы препарата (см. рис. 6, а).

Только у 16,7% женщин в 1-й группе и группе 1а было выявлено субклиническое тревожное расстройство. В остальных наблюдениях (76,7%) уровень тревожности соответствовал нормальным значениям.

Сравнительная оценка показателей качества жизни в 1-й группе на старте исследования и группе 1а на фоне измененной дозы L-T₄ приведена на рис. 7.

При оценке средних значений уровней качества жизни в 1-й группе и группе 1а можно выделить статистически достоверные различия по двум показателям: физическое функционирование ($p = 0,01$), общее состояние здоровья ($p = 0,05$). Остальные показатели находятся на уровне выше среднего и мало различаются между группами. В группе 1а отмечено более высокое среднее значение по показателю “ролевое функционирование: эмоциональное состояние”, однако статистически значимой разницы с 1-й группой выявлено не было ($p = 0,089$).

Аналогично была произведена коррекция дозы L-T₄ в группе с изначально высоконормальным диапазоном значений ТТГ, что привело к перекресту по-

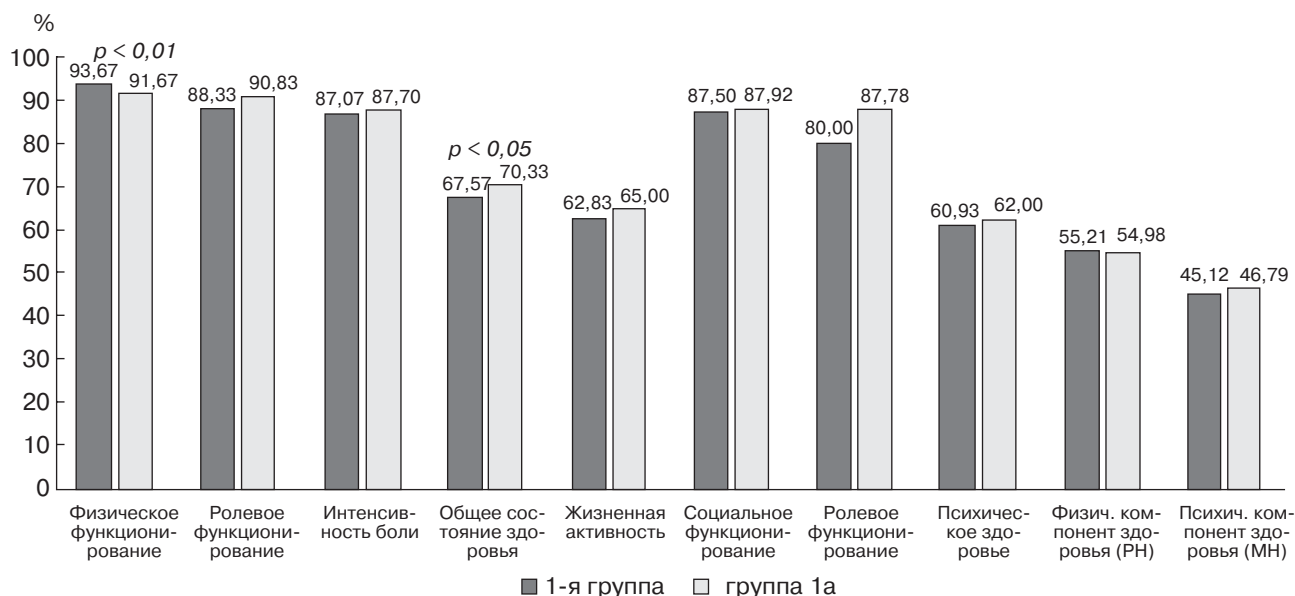


Рис. 7. Динамика показателей качества жизни по данным опросника SF-36.

казателей ТТГ через 3 мес наблюдений. Группа получила индекс 2а, и средний уровень ТТГ составил $1,63 \pm 0,73$ мЕд/л.

На фоне увеличения дозы L-T₄ был отмечен ряд изменений со стороны клинической симптоматики гипотиреоза. Так, практически вдвое уменьшилось число женщин, предъявлявших жалобы на нарушение дефекации. В количественном соотношении в группе 2а у половины опрошенных женщин (53,3%) против трети из 2-й группы отсутствовали жалобы на наличие запоров ($p = 0,02$).

На фоне увеличения дозы L-T₄ женщины отмечали положительную динамику со стороны массы тела. Если на старте исследования каждая 3-я женщина жаловалась на умеренно выраженную прибавку массы тела, то в группе 2а лишь у 10% женщин сохранился данный симптом. Была зафиксирована тенденция перехода от более выраженных симптомов нарушения массы тела (2-я группа) к более легким ее формам (группа 2а) ($p = 0,001$).

Установлено, что женщины в группе 2а значимо чаще отмечали чувство сухости кожных покровов ($p = 0,02$). В слабой форме данный симптом встречался у 70% обследованных против 40% на старте исследования.

Еще один параметр, который существенно изменился по сравнению с началом исследования, стал симптом “зябкости и плохой переносимости холода”. В группе 2а женщины реже жаловались на это проявление гипотиреоза, нежели во 2-й группе на старте исследования ($p = 0,05$).

Что касается других клинических симптомов, то существенных различий между двумя группами получено не было, хотя стоит отметить тот факт, что па-

циентки из группы 2а чувствовали себя несколько лучше. После повышения дозы L-T₄ большинство опрошенных женщин отмечали некоторое улучшение общего состояния.

При проведении оценки тревоги с использованием шкалы Цунга было отмечено некоторое улучшение со стороны симптомов тревожных расстройств, однако статистически значимого различия показателей между 2-й группой и группой 2а получено не было ($p = 0,157$).

При анализе данных установлено, что повышение дозы L-T₄ во 2-й группе привело к уменьшению числа женщин с манифестным уровнем тревожных расстройств и нормализации уровня последнего ($p = 0,05$). В то же время модификация дозы существенно не отразилась на уровне депрессивных нарушений у пациенток 2-й группы и группы 2а. Показатели нормы отмечались у 90% женщин во 2-й группе и у 93,3% в группе 2а. Статистически значимых различий между показателями этих двух групп получено не было ($p = 0,564$).

Использование шкалы Гамильтона для уточнения характера тревожных расстройств дало сходные с госпитальной шкалой тревоги и депрессии результаты. Статистически значимых различий между двумя исследуемыми группами зафиксировано не было ($p = 0,41$).

Сравнительная оценка показателей качества жизни во 2-й группе в начале исследования и группе 2а на фоне измененной дозы L-T₄ приведена на рис. 8.

При оценке средних значений качества жизни во 2-й группе и группе 2а можно говорить о достаточно высоких средних показателях качества жизни.

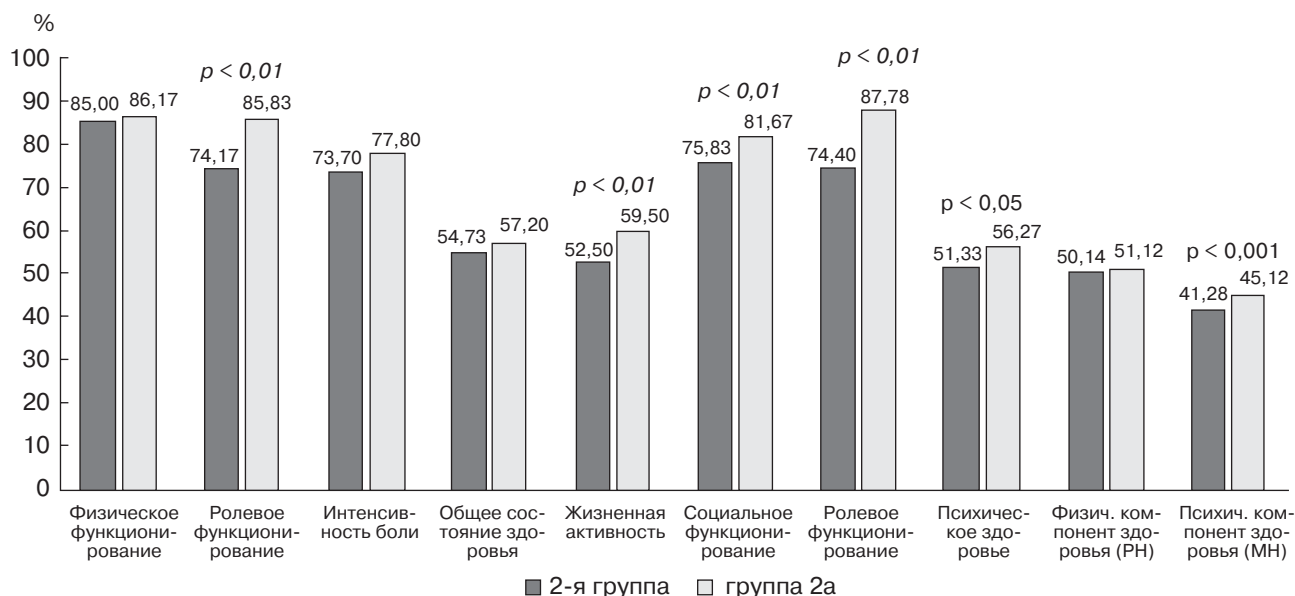


Рис. 8. Динамика показателей качества жизни на фоне увеличения дозы левотироксина.

Стоит отметить, что индивидуализация дозы принимаемого L-T₄ в целом изменила картину в лучшую сторону. Большинство показателей качества жизни увеличили свои первоначальные значения. Отдельно выделяются статистически значимые различия: физическое состояние ($p = 0,01$), жизненная активность ($p = 0,002$), социальное функционирование ($p = 0,006$), эмоциональное состояние ($p = 0,009$), психическое здоровье ($p = 0,05$), психологический компонент здоровья ($p = 0,001$). Остальные показатели находятся на уровне выше среднего и мало различаются между группами. При корреляционном анализе были выявлены две прямые умеренные связи между уровнем ТТГ и «жизненной активностью» ($r = 0,282$; $p = 0,03$) и «психическим здоровьем» ($r = 0,304$; $p = 0,01$).

Итоговое сравнение двух групп после изменения дозы L-T₄ позволило проследить динамику дозозависимых эффектов терапии и сопоставить их с временным фактором.

Результаты исследования симптомов гипотиреоза в двух группах после модификации дозы L-T₄ подтвердили общую тенденцию. Существенной динамики изменения симптоматики зафиксировано не было. Сохранилась общая картина, которая наблюдалась в начале исследования при стартовом анализе значений изучаемых симптомов. Стоит обратить внимание на факт значимого различия двух групп по двум симптомам — отечность периорбитальной области ($p = 0,01$) и сухость кожных покровов ($p = 0,04$).

Ожидаемо не было получено сколь-нибудь значимых изменений в показателях уровней тревожности и депрессии. При оценке значений, полученных с использованием госпитальной шкалы тревоги и

депрессии, значимых различий по параметрам тревожности ($p = 0,69$) и депрессии ($p = 1,00$) получено не было. Более точная и чувствительная шкала Гамильтона для определения тревожных расстройств также не выявила значимых различий между двумя исследуемыми группами ($p = 0,182$). Стоит отметить тот факт, что в целом картина тревожно-депрессивных состояний продолжала придерживаться общей тенденции слабых колебаний клинических проявлений тревоги и депрессии.

При оценке средних значений качества жизни в обеих группах после модификаций доз L-T₄ можно говорить о высоких и средних показателях. Стоит отметить, что индивидуализация дозы принимаемого L-T₄ в целом изменила картину в лучшую сторону и позволила улучшить показатели качества жизни в группе 2а. Показатели большинства параметров возросли по сравнению с первоначальными значениями и практически сравнялись с данными группы 1а, которые исходно были выше. Однако сохранились статистически значимые различия в значениях: физического функционирования ($p = 0,48$), физического компонента здоровья ($p = 0,009$), психического здоровья ($p = 0,05$), общего состояния здоровья ($p = 0,04$) и интенсивности боли ($p = 0,03$). Остальные показатели находятся на уровне выше среднего и мало различаются между группами.

Проведенный нами сравнительный анализ клинической картины заболевания на начальном этапе исследования позволил сделать вывод, что пациентки, находящиеся в эутиреозе и разделенные на группы по принципу высоконормального и низконормального уровней ТТГ, имеют в целом схожие клинические проявления за исключением ряда симпто-

мов. Было бы неверно говорить, что те или иные симптомы встречались чаще, скорее речь идет о степени выраженности определенных нарушений, будь то запоры, осиплость голоса и т. д.

На фоне модификации дозы принимаемого препарата был отмечен ряд изменений в обеих группах. При снижении дозы L-T₄ женщины стали обращать больше внимания на “кожные” симптомы гипотиреоза. Некоторые обследованные отмечали снижение общего жизненного тонуса, по субъективным ощущениям им стало несколько сложнее выполнять привычную работу. Можно полагать, что перевод женщин из низконормального интервала ТТГ в высоконормальный послужил причиной возникновения определенного соматического дискомфорта, ухудшения восприимчивости к температурным колебаниям, нарастания ряда кожных симптомов.

Обратная картина наблюдалась в группе, где происходило увеличение принимаемой дозы L-T₄. Пациентки стали более активны, отметили, что их общее состояние несколько изменилось в лучшую сторону, стали реже возникать проблемы с запорами и избыточным весом. На фоне увеличения дозы L-T₄ женщины отмечали положительную динамику массы тела. Если на старте исследования каждая 3-я женщина жаловалась на умеренно выраженную прибавку массы тела, то при переходе в низконормальный интервал уровня ТТГ лишь у 10% женщин сохранился данный симптом.

При сопоставлении двух групп обследованных нами были получены результаты, во многом схожие с данными М.А. Pollock и соавт. Авторы отмечают, что изменение дозы L-T₄ у пациенток с имеющимися симптомами гипотиреоза, но находящимися в эутиреозе, не устраняет их наличие, но видоизменяет их выраженность [8].

В нашем исследовании прослеживается та же тенденция. При итоговом сравнении клиническая картина и симптоматика основного заболевания у пациенток в двух группах несколько поменялись, однако, как уже говорилось выше, скорее всего изменилась выраженность отдельных симптомов, нежели клиническая картина заболевания в целом.

Вместе с тем результаты нашего исследования в некоторой степени подтвердили более ранние наблюдения [10]. Если попытаться разобраться в противоречивых на первый взгляд данных, то можно предположить наличие нескольких факторов, которые могли стать причиной столь неоднозначных результатов. Во-первых, известно, что чувствительность тканей к тиреоидным гормонам у каждого человека индивидуальна, так же как и установочная точка продукции ТТГ [1, 7]. Во-вторых, можно предположить, что мы получили краткосрочные эффекты те-

рапии, поскольку дизайн исследования не предполагал длительного периода наблюдения за клинической симптоматикой. В-третьих, мы согласны с тем, что существует определенная закономерность положительного эффекта плацебо и роли врача при заместительной терапии гипотиреоза [9]. В-четвертых, можно предположить недостаточную информативность и чувствительность используемых тестов, что в сочетании с малым периодом наблюдений также может некорректно сказываться на результатах исследований.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что тонкая модификация дозы L-T₄ у наблюдавшихся пациентов кардинально не изменила общую клиническую картину, однако повлияла на целый ряд симптомов гипотиреоза в отдельности.

Известно, что головной мозг чрезвычайно чувствителен к дефициту тиреоидных гормонов в организме, что приводит к нарушениям в психоэмоциональной сфере. Чаще это проявляется подавленным настроением, необъяснимой тоской, выраженной или маскированной депрессией [3–5]. Для максимально полного анализа психоэмоциональной сферы в наше исследование были включены различные психологические опросники и тесты, которые могут быть использованы не только профессиональными психологами и психиатрами, но и врачами других специальностей без специальной подготовки.

Основанием для столь детального анализа послужил целый ряд работ, которые не давали однозначного ответа на вопрос о степени и силе происходящих изменений в психоэмоциональной сфере на фоне терапии L-T₄. Имеется ли четкая взаимосвязь выраженности тревожно-депрессивных состояний от уровня ТТГ? Существует мнение, что у пациентов, находящихся в состоянии эутиреоза и принимающих L-T₄ в связи с установленным диагнозом “гипотиреоз”, некоторые параметры психоэмоциональной сферы не могут считаться полностью восстановившимися, несмотря на правильно подобранную дозу препарата [13].

Результаты нашей работы в целом соответствуют складывающейся в последнее время в мире концепции. Попытки получить достоверные различия в уровнях тревоги и депрессии в исследуемых группах как на начальном этапе, так и по его окончании не привели к успеху. Наиболее распространенные и менее чувствительные шкалы наподобие использовавшихся нами госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HDRS) или шкалы Цунга практически не показывали различия между группами женщин с высоко- и низконормальным уровнем ТТГ. У большинства обследованных женщин не было выявлено значимых патологических отклонений в уровнях тре-

возно-депрессивных состояний. Лишь у некоторых пациенток присутствовали субклинические проявления тревожности, а депрессивные расстройства не отмечались вовсе. На этом основании для оценки тревожных нарушений нами была выбрана более объемная и чувствительная шкала Гамильтона, которая могла бы помочь внести большую ясность в полученные результаты. Следует отметить, что общая картина практически не поменялась в группе пациенток, находящихся в высоконормальном диапазоне ТТГ; удалось выявить, что субклинические нарушения тревоги встречались на 35–45% чаще. Однако статистической достоверности наших результатов получено не было ($p = 0,102$). Модификация дозы L-T₄ также не внесла сколь-нибудь значимых изменений, что и прогнозировалось в связи с достаточно хорошими показателями уровней тревожности депрессии на начальном этапе исследования.

Проблема качества жизни (КЖ) пациентов изучается в настоящее время во множестве работ и многоцентровых исследований во всем мире. Уровень КЖ уверенно выходит на лидирующие позиции по количеству разрабатываемых шкал и опросников, что неминуемо ведет к расширению возможностей врачей для более точной оценки состояния здоровья больных. Нами была использована так называемая короткая форма стандартизированного опросника качества жизни — SF-36, широко применяемая как в странах Европы и США, так и в Российской Федерации.

Одной из задач нашего исследования была оценка КЖ у женщин репродуктивного возраста на постоянной терапии L-T₄, находящихся в эутиреозе. Нами была предпринята попытка оценить КЖ пациенток репродуктивного возраста с уровнем ТТГ в пределах референсного интервала исходя из деления на группы с высоконормальным и низконормальным диапазонами значений ТТГ. Проведенный на старте исследования опрос выявил различия между сформированными группами. Было показано, что средние показатели качества жизни обследованных женщин находятся на среднем и высоком уровне. Однако существуют значимые различия показателей КЖ между женщинами из группы с высоко- и низконормальными интервалами ТТГ. Несмотря на то что суммарные уровни КЖ между двумя группами были достаточно близки, установлено, что пациентки из группы с высоконормальным ТТГ имели худшие показатели. В ходе настоящего исследования выявлена статистически значимая разница между несколькими параметрами, такими как жизненная активность, физическое функционирование, общее состояние здоровья и т. д. Эти данные косвенно

подтверждаются оценкой клинической симптоматики, проведенной на первом этапе исследования.

При модификации дозы L-T₄ зафиксированы изменения, которые нельзя трактовать однозначно. Показатели КЖ в группе женщин с изначальным диапазоном ТТГ 2,0–4,0 мЕд/л при переходе в низконормальный интервал действительно стали несколько лучше. Вместе с тем отмечена тенденция к улучшению показателей КЖ и в группе с изначально низконормальным диапазоном значений ТТГ. На наш взгляд, в данном случае значительную роль сыграла ситуация врачебного вмешательства и продолжительного контроля. Тот самый вариант, когда эффект личного контакта с врачом и более внимательного отношения к существующей проблеме проявился в улучшении общего самочувствия и некоторых показателей качества жизни. Возможно, что имели место и другие механизмы воздействия, но описанный выше вариант развития событий нам представляется наиболее вероятным.

Итоговое сравнение выявило максимальное сближение показателей качества жизни в обеих группах. Уровни КЖ по-прежнему имели средневысокий общий показатель и более яркий ответ, зафиксированный в группе с изначально более высоким показателем уровня ТТГ, которые практически позволили нивелировать разницу между группами. Опять же, стоит отметить, что изучаемые уровни КЖ изначально были достаточно высоки и разница между группами была относительно небольшой.

Заключение

По нашему мнению, проблема верхнего интервала референсного диапазона ТТГ является одной из наиболее актуальных в современной клинической тиреодологии. Безусловно, рано ставить точку и говорить о сохранении действующих нормативов. Требуется проведение длительных проспективных исследований на базе нескольких медицинских центров и разработка клинических рекомендаций с привлечением как специалистов-эндокринологов, так и кардиологов, психиатров, гинекологов.

Список литературы

1. Andersen S., Pedersen K.M., Bruun N.H., Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. V. 87. N3. P. 1068–1072.
2. Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B. et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease // Thyroid. 2003. V. 13. N1. P. 3–126.
3. Custro N., Scafidi V., Lo Baido R. et al. Subclinical hypothyroidism resulting from autoimmune thyroiditis in female patients with

- endogenous depression // J. Endocrinol. Investigat. 1994. V. 17. N8. P. 641–646.
4. Haggerty J.J., Jr., Garbutt J.C. et al. Subclinical hypothyroidism: a review of neuropsychiatric aspects // Internat. J. Psychiatr. Med. 1990. V. 20. N2. P. 193–208.
5. Haggerty J.J., Jr., Stern R.A., Mason G.A. et al. Subclinical hypothyroidism: a modifiable risk factor for depression? // Am. J. Psychiatr. 1993. V. 150. N3. P. 508–510.
6. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. V. 87. N2. P. 489–499.
7. Meier C.A., Maisey M.N., Lowry A. et al. Interindividual differences in the pituitary-thyroid axis influence the interpretation of thyroid function tests // Clin. Endocrinol. 1993. V. 39. N1. P. 101–107.
8. Pollock M.A., Sturrock A., Marshall K. et al. Thyroxine treatment in patients with symptoms of hypothyroidism but thyroid function tests within the reference range: randomised double blind placebo controlled crossover trial // Br. Med. J. 2001. V. 323. N7318. P. 891–895.
9. Saravanan P., Simmons D.J., Greenwood R. et al. Partial substitution of thyroxine (T4) with tri-iodothyronine in patients on T4 replacement therapy: results of a large community-based randomized controlled trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. V. 90. N2. P. 805–812.
10. Skinner G.R., Thomas R., Taylor M. et al. Thyroxine should be tried in clinically hypothyroid but biochemically euthyroid patients // Br. Med. J. 1997. V. 314. N7096. P. 1764.
11. Volzke H., Alte D., Kohlmann T. et al. Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area // Thyroid. 2005. V. 15. N 3. P. 279–285.
12. Volzke H., Robinson D.M., Spielhagen T. et al. Are serum thyrotropin levels within the reference range associated with endothelial function? // Eur. Heart. J. 2009. V. 30. N2. P. 217–224.
13. Wekking E.M., Appelhof B.C., Fliers E. et al. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. European journal of endocrinology / Eur. Fed. Endocr. Soc. 2005. V. 153. N6. P. 747–753.