

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГИПОТИРЕОЗА: ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА КАЧЕСТВО КОМПЕНСАЦИИ

Т.Б. Моргунова¹, Ю.А. Мануилова¹, В.В. Фадеев^{1,2}

¹ Кафедра эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова

² Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий

Обзор литературы посвящен медико-социальным аспектам компенсации гипотиреоза. В нем обсуждаются современные принципы заместительной терапии, частота и причины декомпенсации, а также методы улучшения комплаентности пациентов. Также затрагиваются вопросы качества жизни и самочувствия пациентов на заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов.

Social and Medical Aspects of Replacement Thyroxine Therapy: Factors of Compensation Quality

T. Morgunova¹, Yu. Manuilova¹, V. Fadeyev^{1, 2}

¹ Moscow Medical Academy, Department of Endocrinology

² Federal Endocrinological Research Centre of Russian Federation, Moscow

The review devotes to medicosocial aspects of the compensation in patients with primary hypothyroidism. Actual principles of the hormone replacement therapy, reasons for chronic decompensation and methods of compliance increasing are discussed. Also the authors pay attention to the questions of quality of life and well-being in patient's groups with compensated hypothyroidism.

Введение

Первичный гипотиреоз является одним из наиболее часто встречающихся эндокринных заболеваний. Распространенность его зависит от пола и возраста и, по данным разных исследователей, составляет от 0,1 до 10% в популяции. Согласно результатам Викгемского исследования гипотиреоз был диагностирован у 1,8 % женщин и у 0,1 % мужчин [68]. По данным Parle J. и соавт., среди людей старшей возрастной группы распространенность гипотиреоза у женщин составила 2,05%, у мужчин — 0,78 % [49]. В проведенном крупном популяционном исследовании G. Canaris и соавт. было показано, что распространенность гипотиреоза увеличивается с возрастом. Так, в группе женщин в возрасте 18–24 года гипотиреоз был выявлен у 4%, среди женщин старше 74 лет уже

у 21% обследованных. Та же закономерность прослеживается у мужчин: если среди мужчин в возрасте 18–24 года распространенность гипотиреоза составляла 3%, то в популяции старше 74 лет — 16% [13].

В качестве этиологии первичного гипотиреоза рассматривают три основные причины: 1) гипотиреоз, развившийся как исход аутоиммунного тиреоидита (АИТ); 2) гипотиреоз после операции по поводу токсического зоба или узлового эутиреоидного зоба; 3) гипотиреоз после терапии радиоактивным йодом по поводу различных заболеваний ЩЖ. Так, по данным J.J. Diez и соавт., среди пациентов старше 55 лет наиболее часто встречался гипотиреоз, развившийся как исход АИТ (в 47% случаев); далее — послеоперационный гипотиреоз, который составлял 26,7% случаев; терапия радиоактивным йодом соста-

вила в структуре причин гипотиреоза 9,6% пациентов [22]. Таким образом, распространенность гипотиреоза линейно увеличивается с возрастом и наибольшая — в старшей возрастной группе.

Значительная распространенность заболевания предполагает большие затраты на диагностику и лечение заболевания. Согласно данным Американской тиреологической ассоциации более 14 млн американцев имеют заболевания ЩЖ. Стоимость диагностики, лечения и наблюдения пациентов с гипотиреозом составляет примерно 81,5–167 млн долларов в год [45]. Для сравнения, по данным Американской диабетической ассоциации число пациентов с СД составляет 17 млн человек. При этом затраты здравоохранения на диагностику, лечение и наблюдение этих пациентов составляют 98 млн долларов в год. По данным Т. Muir и соавт., затраты на пациентов с СД составляют больше — 128 млн долларов в год [45].

Современные принципы заместительной терапии гипотиреоза

Манифестный гипотиреоз является абсолютным показанием для назначения заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов. На сегодняшний день L-T4 считается наиболее часто принимаемым гормональным лекарственным препаратом. По данным S.J. Mandell и соавт., в США ежегодно выписывается не менее 15 млн рецептов на этот препарат [42]. По данным P. Saravanan и соавт., в Великобритании заместительную терапию препаратами тиреоидных гормонов, причем преимущественно монотерапию L-T4, получают более 500 тыс. человек [56]. В большинстве случаев заместительная терапия тиреоидными гормонами назначается при гипотиреозе, развившемся как исход АИТ. Так, по данным С.Т. Sawin и соавт., среди людей старшего возраста (средний возраст — 68,6 года) 6,9% пациентов получали заместительную терапию препаратами тиреоидных гормонов [58].

Заместительная доза L-T4 обычно рассчитывается как 1,6 мкг на килограмм веса пациента. В связи с тем, что в 60-х годах прошлого столетия в клинической практике использовались методы определения уровня ТТГ, обладающие низкой чувствительностью в нижнем диапазоне значений, рекомендуемая в то время заместительная доза L-T4 при гипотиреозе составляла 200–400 мкг/сут [3]. Прием такой дозы L-T4 у большинства пациентов сопровождался значительным повышением уровня Т4 в сыворотке и развитием ятрогенного тиреотоксикоза [67]. В 70-х годах для заместительной терапии стали использовать L-T4 в гораздо меньших дозах. Предпосылками

этому послужили результаты нескольких исследований, продемонстрировавших эффективность терапии L-T4 в дозе 100–150 мкг/сут [23, 32, 64].

Следует отметить, что у пациентов с гипотиреозом разной этиологии заместительная доза препаратов тиреоидных гормонов может отличаться. По данным M.B. Gordon и соавт., у пациентов с гипотиреозом, развившимся как исход атрофической формы АИТ, доза L-T4 была меньше, чем у пациентов с гипертрофической формой АИТ и гипотиреозом, развившимся после терапии радиоактивным йодом [27].

Адекватность проводимой заместительной терапии гипотиреоза оценивается по уровню ТТГ. Принятым в настоящее время референсным интервалом для ТТГ является 0,4–4,0 мЕд/л, и именно в этом интервале рекомендуется поддержание уровня ТТГ на фоне заместительной терапии [55]. Тем не менее в последние годы на основании ряда популяционных работ, в которых было показано, что у большинства здоровых людей уровень ТТГ не превышает 2,0 мЕд/л, высказываются предположения о целесообразности поддержания относительно более низкого уровня ТТГ (менее 2,0 мЕд/л) [20].

Вместе с тем до настоящего времени практически не проводились работы, сравнивающие преимущества и недостатки поддержания низко- и высоко- нормального уровней ТТГ на фоне заместительной терапии. В 2006 г. были опубликованы результаты первого двойного слепого контролируемого исследования, в котором изучалось психоэмоциональное состояние пациентов, когнитивные функции и ряд биохимических параметров компенсации гипотиреоза на фоне разных доз L-T4 [71]. В исследование было включено 56 женщин с гипотиреозом, получающих заместительную терапию L-T4 и компенсированных на момент включения. Пациентки получали L-T4 в малой, средней и большой дозах (доза менялась на 25 мкг) на протяжении 8 нед на каждом из этапов. По результатам исследования была выявлена статистически значимая динамика уровней биохимических маркеров эффектов тиреоидных гормонов: уровни глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), общего холестерина, щелочной фосфатазы и деоксипиридинолина. Уровни ГСПГ, щелочной фосфатазы и деоксипиридинолина на большой дозе L-T4 были статистически значимо выше, а уровень общего холестерина ниже по сравнению с показателями на малых дозах L-T4. Вместе с тем не было отмечено статистически значимой динамики показателей качества жизни, выраженности симптомов гипотиреоза и когнитивных функций при изменении дозы L-T4. По результатам исследования авторы сделали вывод об отсутствии явных преимуществ поддер-

жания низконормального уровня ТТГ на фоне приема L-T4 в плане влияния на психоэмоциональный статус пациентов и качество их жизни [71]. Однако следует отметить, что отсутствие динамики этих показателей может быть в определенной степени связано с неоднородностью группы: в исследование были включены женщины в возрасте $53,3 \pm 8,8$ года, то есть в пре-, пери- и постменопаузе). Кроме того, группы были неоднородны по этиологии гипотиреоза: в 80% случаев причиной гипотиреоза был АИТ, а в 20% — послеоперационный или после терапии радиоактивным йодом.

Таким образом, предложения о целесообразности поддержания уровня ТТГ в нижнем диапазоне нормальных значений не получили достаточной оценки в клинических исследованиях, хотя уже довольно широко используются в практике.

Интересные данные были получены в исследовании М.Т. McDermott и соавт. По результатам опроса, проведенного среди членов Американской тиреологической ассоциации (АТА) и врачей общей практики, было выявлено, что более 40% опрошенных членов АТА целевым уровнем ТТГ при подборе заместительной терапии L-T4 считали значения 0,5–2,0 мЕд/л, а для пациентов пожилого возраста — 1,0–4,0 мЕд/л. Врачи общей практики целевым уровнем ТТГ гораздо чаще обозначали интервал 0,5–5,0 мЕд/л [43].

Рекомендация о сужении целевого диапазона уровня ТТГ может существенно осложнить подбор заместительной терапии гипотиреоза и повысить вероятность передозировки L-T4. Трудности в подборе адекватной дозы L-T4 связаны в первую очередь с тем, что L-T4 является препаратом с узким терапевтическим диапазоном. И, как следствие, даже небольшое изменение дозы препарата может привести к его передозировке или дефициту. Так, по данным D. Sarr и соавт., у пациентов с компенсированным гипотиреозом увеличение дозы L-T4 всего лишь на 25 мкг в 55% случаев привело к развитию тиреотоксикоза, а уменьшение дозы L-T4 на те же 25 мкг сопровождалось развитием гипотиреоза у 89% больных [14]. На основании полученных данных авторы сделали вывод о целесообразности использования “шага” в 12,5 мкг при изменении дозы L-T4.

Согласно современным рекомендациям после подбора адекватной заместительной дозы препаратов тиреоидных гормонов контролировать компенсацию гипотиреоза целесообразно не реже 1 раза в год [74]. В ряде случаев могут потребоваться коррекция дозы препаратов и, как следствие, дополнительная оценка адекватности проводимой терапии. Так, необходимость в увеличении дозы L-T4 может возникнуть при применении медикаментов, повы-

шающих его клиренс (фенобарбитал, карбамазепин, рифампицин, фенитоин, сертралин, хлорохин), а также препаратов, мешающих всасыванию L-T4 в кишечнике (холестирамин, сукральфат, гидроксид алюминия, сульфат железа, волокнистые пищевые добавки); при повышении концентрации тироксина связывающего глобулина, обусловленного беременностью или приемом эстрогенов; при мальабсорбции или целиакии [5, 31, 62].

Частота и причины декомпенсации гипотиреоза

По данным различных исследований значительная часть пациентов с установленным диагнозом “гипотиреоз”, получающих заместительную терапию препаратами тиреоидных гормонов, вопреки тому, что речь идет о заболевании, лечение и контроль компенсации которого достаточно просты, по не вполне понятным причинам находятся в состоянии декомпенсации. По данным разных авторов, доля таких пациентов колеблется от 32,5 до 62% [13, 22, 25, 38, 40, 49].

В работе, проведенной J.J. Diez были обследованы пациенты старше 55 лет с гипотиреозом, получающие заместительную терапию L-T4. Из 385 пациентов гипотиреоз был компенсирован только у 67,5%, а декомпенсирован — у 32,5%. Степень компенсации гипотиреоза зависела от длительности заболевания, но не зависела от возраста, пола, этиологии гипотиреоза и его исходной тяжести [22].

В крупном Колорадском популяционном исследовании, в которое было включено 25 862 человека, было показано, что из 1525 пациентов, принимающих L-T4, в состоянии компенсации находились только 916 человек (60,1%). Из 609 пациентов в состоянии декомпенсации у 11 пациентов (0,7%) был выявлен манифестный гипотиреоз, у 269 больных (17,6%) — субклинический гипотиреоз, у 13 (0,9%) — тиреотоксикоз и у 316 пациентов (20,7%) — субклинический тиреотоксикоз [13]. Интересен тот факт, что 92% пациентов посетили врача менее чем за год до включения в исследование.

В небольшом исследовании, проведенном J. Parle и соавт., из 97 пациентов с первичным гипотиреозом, получавших монотерапию L-T4, 46,8% пациентов были в состоянии декомпенсации. Из них у 26,8% (26 пациентов) ТТГ был повышен, причем у 13 из 26 человек (50%) выше 10 мЕд/л, а у 21% (20 пациентов) снижен [49].

В одной из проведенных работ Н. Frey и соавт. было показано, что из 65 обследованных пациентов в возрасте от 25 до 90 лет гипотиреоз был компенсирован у 60% (39 человек), у 20% (13 человек) уровень ТТГ был повышен и еще у 20% (13 человек) подавлен

($\leq 0,1$ мЕд/л). Закономерно отличались и дозы L-T4: в группе с компенсированным гипотиреозом средняя доза L-T4 составляла 119 мкг, в группе с подавленным ТТГ — 140 мкг и в группе с повышенным ТТГ — 111 мкг [25].

Еще одна небольшая работа была проведена в Финляндии К. Liewendahl и соавт. В исследование были включены 50 пациентов с гипотиреозом, получающих заместительную терапию L-T4 (длительность приема L-T4 от 0,8 до 30 лет), и 56 пациентов, прооперированных по поводу рака ЩЖ и получающих супрессивную терапию. Из 50 пациентов с гипотиреозом уровень ТТГ был в пределах нормальных значений только у 58% (29 человек); в 32% случаев (16 пациентов) уровень ТТГ был снижен, а в 10% (5 человек) повышен [40].

Так каковы же причины декомпенсации гипотиреоза у столь большого числа пациентов? Хорошо известно, что достижение компенсации любого хронического заболевания, в том числе гипотиреоза, во многом зависит от **комплаентности пациента**. Под комплаентностью (от англ. *compliance* — добросовестность, приверженность) подразумевается соблюдение пациентом рекомендаций врача. По мнению ряда авторов, именно низкая комплаентность пациентов является основной причиной декомпенсации гипотиреоза [30, 34]. По данным Е. Schifferdecker и соавт., 17% пациентов, получающих заместительную терапию L-T4 после резекции ЩЖ по поводу эутиреоидного зоба, самостоятельно отменили терапию без постановки в известность врача [63].

В исследовании, проведенном G.P. Leese и соавт., выявлено, что из 1180 пациентов, получавших заместительную терапию L-T4, у 58,5% было отмечено снижение ТТГ, у 3,5% — повышение ТТГ, и только у 38% уровень ТТГ был в пределах нормальных значений. В группе пациентов с подавленным ТТГ рекомендованная доза L-T4 была закономерно выше, чем в группе с нормальным ТТГ ($114,2 \pm 56,9$ мкг по сравнению с $100,4 \pm 45,9$ мкг; $p < 0,01$). В группе с повышенным ТТГ ситуация была другой: причиной декомпенсации пациентов, получавших меньшую дозу препарата, была недостаточная доза L-T4, в то время как в группе пациентов, получавших большую дозу препарата ($137,1 \pm 58,8$ мкг), по мнению авторов, декомпенсация гипотиреоза была обусловлена низкой комплаентностью [38].

Существует ряд методов, способствующих повышению качества компенсации: обучение пациентов; создание регистров (пациенты однократно вносятся в базу данных, когда они и биохимически, и лабораторно находятся в состоянии эутиреоза, затем ежегодно оценивается их статус). Вместе с тем создание регистров, несмотря на их возможную эконо-

мическую выгоду, на сегодняшний день остается затруднительным [30].

Одним из примеров эффективности использования регистров с целью улучшения компенсации гипотиреоза могут служить результаты работы, проведенной в Шотландии. В своем исследовании D.J. Cuthbertson и соавт. оценивали компенсацию гипотиреоза у 6205 пациентов, внесенных в электронный регистр. В базу данных вводили следующие параметры: этиология гипотиреоза, уровни ТТГ и св.Т4 исходно и данные о проводимой терапии. Каждые 18 мес пациентам, внесенным в регистр, определяли уровень ТТГ. В случае коррекции дозы L-T4 больные приглашались на контрольное обследование через 6 мес. Изменение дозы L-T4 проводилось в соответствии с уровнем ТТГ: если уровень ТТГ был выше 4 мЕд/л, то суточную дозу увеличивали на 25 мкг; если уровень ТТГ был нормальным или сниженным (в пределах 0,03–0,4 мЕд/л), дозу препарата не меняли; если уровень ТТГ был ниже 0,03 мЕд/л, то дозу уменьшали на 50 мкг (при дозе L-T4 225–300 мкг) или на 25 мкг (при дозе L-T4 175–200 мкг). При дозе меньше 150 мкг снижение рекомендовалось лишь при уровне св.Т4 выше 24 пмоль/л. По результатам обследования показано, что до 1991 г. с подавленным ТТГ ($< 0,03$ мЕд/л) было 58,5% пациентов. В дальнейшем, после создания регистра, к 1993 г. отмечено уменьшение числа пациентов с подавленным ТТГ до 4,9%, и дальше этот показатель составлял $9,2 \pm 3,8\%$. Доля пациентов с повышенным ТТГ (> 4 мЕд/л) составляла к 1991 г. 3,5%, а в дальнейшем, с 1993-го по 2001 г., таких пациентов было уже $6,5 \pm 0,7\%$. Таким образом, отмечено уменьшение доли пациентов в состоянии декомпенсации с 62% в 1991 г. до $15,7 \pm 3,6\%$ в период с 1993-го по 2001 г. В целом в результате применения регистра очевидно улучшение компенсации гипотиреоза [17].

Кроме того, было проведено исследование R.W. Flynn и соавт., в котором авторы сравнивали качество компенсации гипотиреоза в 2 группах пациентов: у 514 пациентов с гипотиреозом, внесенных в регистр, и у 986 пациентов из группы сравнения. После создания регистра, на протяжении 4 лет, в динамике было обследовано 416 пациентов из основной группы и 758 пациентов из группы сравнения. В группе пациентов, внесенных в регистр, исходно нормальный уровень ТТГ за предшествующие 18 мес был у 32,7% пациентов, а прирост числа пациентов с компенсированным гипотиреозом составлял 0,15% в месяц. После внесения в регистр прирост числа компенсированных пациентов в этой группе составлял 0,42% в мес. В группе сравнения исходно было 36,7% компенсированных пациентов за предшествующие 18 мес, а увеличение числа пациентов с нор-

мальным ТТГ составляло 0,18% в мес. По окончании 4-летнего периода наблюдения в группе пациентов, внесенных в регистр, гипотиреоз был компенсирован у 64,3%, в то время как в группе сравнения ТТГ был в пределах нормальных значений в предшествовавшие 18 мес только у 47%. На основании полученных данных авторы делают вывод о том, что внесение пациентов в регистр способствует регулярному контролю ТТГ и, как следствие, улучшению компенсации заболевания [24].

Помимо приверженности пациента лечению, на уровень компенсации любого заболевания влияют характер и особенности **рекомендаций специалиста**. Интересное исследование было проведено в госпитале Веллингтона. Рассматривались достижения компенсации при изменении дозы L-T4 в течение 3 мес, сделанные различными специалистами (врачами общей практики, эндокринологами и врачами, ведущими амбулаторный прием). Как ни странно, наилучшие показатели компенсации были получены у врачей первичного звена (52% пациентов с нормальным ТТГ), у врачей-эндокринологов было 50% компенсированных пациентов, врачи общей практики достигли компенсации в 43%. Повышенный уровень ТТГ был выявлен в 32, 33 и 43% соответственно, а подавленный ТТГ — в 15, 17 и 15% пациентов (отличия статистически не значимы) [11].

Согласно наиболее распространенным рекомендациям контроль уровня ТТГ у пациентов, получающих постоянную дозу препаратов тиреоидных гормонов, целесообразно проводить 1 раз в год. Вместе с тем, например, по данным P. Saravanan и соавт., из 697 пациентов с гипотиреозом, получающих L-T4, у всех уровень ТТГ был в пределах нормальных значений в предшествовавшие 15 мес. Однако на момент обследования этих пациентов гипотиреоз был декомпенсирован у 32%: у 10 человек (1,4%) ТТГ был менее 0,01 мЕд/л, у 171 пациента (24,5%) — менее 0,3 мЕд/л и у 53 (7,6%) — выше 4,0 мЕд/л [56].

Следует отметить, что одной из причин декомпенсации гипотиреоза может служить **смена препарата L-T4**. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке представлено несколько препаратов L-T4 разных производителей. В связи с этим в последнее время в США и странах Европы все чаще обсуждается вопрос о биоэквивалентности и, соответственно, взаимозаменяемости препаратов L-T4. Препараты L-T4, производимые разными компаниями, могут быть недостаточно биоэквивалентны. Кроме того, даже препараты, выпускаемые одной компанией, при изменении технологии производства могут оказаться небиоэквивалентны.

Помимо названных причин, нередко высказывается предположение о том, что на качество ком-

пенсации может влиять **психологическое состояние пациентов**. В частности, пациенты в состоянии депрессии менее склонны регулярно и правильно принимать препараты [60]. Как известно, у пациентов с гипотиреозом депрессивные состояния регистрируются чаще, чем в общей популяции, при этом, независимо от качества компенсации заболевания. Иногда гипотиреоз может манифестировать симптомами депрессии [21, 35, 41, 52, 73]. Впервые сведения о взаимосвязи гипотиреоза и депрессии появились более 100 лет назад — в 1888 г. [47]. По данным ряда авторов, распространенность депрессии у пациентов с гипотиреозом может достигать 40% [7, 29], что нередко сопровождается психомоторной заторможенностью и умеренным снижением когнитивных функций [50]. Так, Munoz-Cruzado Росе и соавт. при обследовании 108 пациентов с депрессией выявили ранее не диагностированную патологию ЩЖ у 24,1%, гипотиреоз был установлен в 7,4% случаев [46]. В аналогичном исследовании, проведенном M.S. Gold и соавт., гипотиреоз был диагностирован у 20 из 250 пациентов с депрессией [26]. Кроме того, нередко депрессия может быть первым признаком субклинического гипотиреоза. По данным R.H. Nowland и соавт., примерно у 50% больных с рефрактерной депрессией был выявлен субклинический гипотиреоз [33].

Анализ качества компенсации хронического заболевания на примере сахарного диабета

При лечении пациентов с любыми хроническими заболеваниями необходимым условием достижения положительных результатов, и особенно компенсации заболевания, является соблюдение пациентом рекомендаций врача. Вместе с тем при лечении большинства хронических заболеваний количество пациентов, не соблюдающих рекомендации по приему лекарственных препаратов или изменению образа жизни, достигает 50% [18]. Среди всех эндокринных заболеваний причины длительной декомпенсации наиболее подробно изучены у пациентов с сахарным диабетом (СД). Как известно, необходимыми условиями для достижения компенсации при СД является не только прием лекарственных препаратов, но и регулярный самоконтроль гликемии, соблюдение диеты и режима физических нагрузок. Вместе с тем пациенты гораздо лучше соблюдают рекомендации по медикаментозной терапии, чем по изменению образа жизни [4]. В проведенном исследовании DAWN (Cross-National Attitudes, Wishes, and Needs Study) было показано, что среди пациентов с СД 2-го типа регулярно принимали сахароснижающие препараты 78%, среди пациентов с СД 1-го типа следовали ре-

комендациям врача по режиму инсулинотерапии 83%; регулярно контролировали уровень гликемии 70% пациентов с СД 1-го типа и 64% больных с СД 2-го типа. Диету соблюдали только 39% больных с СД 1-го типа и 37% с СД 2-го типа [18].

При анализе причин низкой комплаентности пациентов с СД были выявлены демографические, социальные, психологические факторы и факторы, связанные с заболеванием и проводимым лечением. Так, было показано, что в группе пациентов с низким социально-экономическим статусом и низким уровнем образования хуже комплаентность и, как следствие, выше частота осложнений СД. Среди психологических факторов, влияющих на приверженность пациента лечению, были выделены тревога, депрессия, нарушение пищевого поведения, недоверие к проводимой терапии [19]. Существенную роль в соблюдении пациентом рекомендаций врача играют взаимоотношения с членами семьи. Высокий уровень комплаентности отмечается у пациентов, имеющих понимание и поддержку в семье [18]. Не менее важную роль в повышении приверженности пациента к лечению играют его взаимоотношения с лечащим врачом. Было показано, что среди пациентов, доверяющих врачу, уровень комплаентности значительно выше.

Кроме того, непременным условием достижения компенсации СД является обучение пациентов. Так, в исследовании, выполненном W.Y. Lee Vivian и соавт., было показано, что после проведения обучения пациентов с СД уровень комплаентности повысился с 41 до 97,8% [37].

В проведенных исследованиях уровень комплаентности оценивали прямыми (подсчет препаратов) и косвенными методами (анкеты по физической нагрузке, диете и т. д., шкалы по оценке уровней тревоги и депрессии, опросники по качеству жизни и социально-экономическому статусу). Объективными критериями улучшения компенсации служили уровень гликированного гемоглобина, показатели липидного спектра, уровень артериального давления.

Качество жизни и самочувствие пациентов с компенсированным гипотиреозом

Качество жизни

Исследование качества жизни, связанного со здоровьем, позволяет изучить влияние заболевания и лечения на показатели качества жизни больного человека, оценивая все составляющие здоровья — физическое, психологическое и социальное функционирование [1]. Стандартным инструментом исследования качества жизни является опросник. Все опросники могут быть разделены на общие, предназна-

ченные для оценки качества жизни как здоровых, так и больных людей, и специальные, ориентированные на определенную группу болезней или одно заболевание.

Среди общих опросников наиболее распространенными являются: Опросник оценки качества жизни Европейской группы качества жизни (EuroQol EQ 5D), Общий опросник здоровья (Medical Outcomes Study — Short Form — MOS SF-36), Ноттингемский профиль здоровья (Nottingham Health Profile — NHP) [1]. Среди опросников, специфичных для гипотиреоза, на сегодняшний день в практике используются: Chronic Thyroid Questionnaire (CTQ) и Underactive Thyroid-Dependent Quality of Life (ThyDQoL) [44]. Опросники, специфичные для конкретного заболевания, обладают большей чувствительностью по сравнению с общими опросниками, в то время как использование общих опросников позволяет сравнивать качество жизни при различных заболеваниях с показателями в общей популяции, оценивать эффект от проводимого лечения [53, 72].

В настоящее время опубликованы результаты нескольких работ по изучению качества жизни у пациентов с гипотиреозом. Наибольший интерес представляют результаты, полученные в исследовании E.M. Wekking и соавт. [69], где авторы оценивали нейрокогнитивные функции и качество жизни при гипотиреозе. В исследование был включен 141 пациент с компенсированным гипотиреозом в возрасте 18–70 лет. Для оценки качества жизни использовали опросник RAND-36 (Датская версия опросника MOS SF-36). Полученные результаты качества жизни сравнивали с показателями репрезентативной выборки населения Дании (n = 1063). Для оценки психологического и соматического благополучия была использована анкета Symptom Checklist — 90 (SCL-90). Полученные данные также сравнивали с данными репрезентативной выборки жителей Дании (n = 2368). В результате было выявлено, что показатели жизнеспособности и психологического здоровья по опроснику RAND-36 были статистически значимо ниже в группе пациентов, получающих L-T₄, по сравнению с нормальными значениями. Также показатели соматического и психологического благополучия по опроснику SCL-90 были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе. Интересен тот факт, что при сравнении оцениваемых показателей качества жизни в подгруппах пациентов с низко- (менее 2 мЕд/л) и высоконормальным (2–4 мЕд/л) уровнем ТТГ статистически значимых отличий выявлено не было [69].

В исследовании, проведенном G.P. Bianchi и соавт., оценивалось качество жизни у пациентов с на-

рушениями функции ЩЖ, в том числе у 81 пациента с гипотиреозом. Авторы использовали опросники качества жизни SF-36 и NHP. Выявлено ухудшение практически по всем параметрам опросника SF-36 (кроме боли), снижение физического и эмоционального благополучия и социального функционирования [6].

Сходные результаты были получены в исследовании, проведенном S. Gulseren и соавт. Авторы оценивали уровни качества жизни, тревоги и депрессии у пациентов с нарушениями функции ЩЖ. Из 160 пациентов, включенных в исследование, у 33 был манифестный и у 43 пациентов субклинический гипотиреоз. Качество жизни оценивали с помощью опросника SF-36. Уровень качества жизни (как физический, так и психический компоненты) у пациентов с субклиническим и манифестным гипотиреозом был статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой. При достижении компенсации гипотиреоза в обеих группах отмечено улучшение показателей качества жизни [28].

В целом, по данным разных авторов, развитие гипотиреоза сопровождается снижением качества жизни пациентов. При достижении компенсации заболевания в большинстве случаев отмечаются улучшение самочувствия больных и, как следствие, повышение качества жизни. Однако, по данным ряда авторов, несмотря на адекватную заместительную терапию, ряд показателей качества жизни этих пациентов остается сниженным [6, 69].

Самочувствие пациентов с компенсированным гипотиреозом

Хорошо известно, что в клинической практике у определенного числа пациентов с гипотиреозом, несмотря на компенсацию болезни тем не менее сохраняются жалобы, характерные для данного заболевания. Наиболее частые из них: повышенная утомляемость, боли в мышцах, пониженное настроение и снижение памяти [69]. Наличие подобных жалоб, несомненно, будет сказываться на общем самочувствии и качестве жизни пациента. Так, в ответ на статью о самочувствии пациентов с гипотиреозом, на протяжении длительного времени получающих L-T4, опубликованную в бюллетене British Thyroid Foundation (BTF), 204 респондента отметили сохраняющиеся психологические симптомы, и 54 человека — недостаточно хорошее самочувствие, несмотря на адекватную по данным гормонального исследования заместительную терапию препаратами тиреоидных гормонов [56].

В связи с этим наибольший интерес представляют результаты работы, выполненной P. Saravanan и соавт. в Великобритании [56]. В исследование был

включен 961 пациент с гипотиреозом в возрасте 18–75 лет, получавший препараты L-T4 как минимум на протяжении 4 мес. Контрольную группу составили здоровые люди того же возраста. Пациенты заполняли два опросника: Анкету общего состояния здоровья (General Health Questionnaire – GHQ-12), которая направлена на выявление минимальных психических расстройств, и специальную Анкету симптомов заболеваний ЩЖ (Thyroid symptom questionnaire – TSQ), состоящую из 12 вопросов. В итоге были сформированы 3 группы: общая группа пациентов ($n = 597$), подгруппа – с нормальным ТТГ ($n = 397$) и контрольная ($n = 551$). По результатам обследования было показано, что по 36-балльной шкале GHQ средний балл у пациентов, получающих L-T4, составил 12,1, в группе пациентов с компенсированным гипотиреозом тоже 12,1, тогда как в контрольной группе – 11,4 ($p = 0,03$ и $p = 0,01$ по сравнению с контрольной соответственно), что свидетельствует о большей неудовлетворенности своим самочувствием у пациентов, получающих L-T4. Аналогичным образом, по данным тестирования TSQ у пациентов, получающих L-T4, были выявлены худшие показатели (12,6; 12,8 и 11,5 баллов соответственно; $p < 0,001$). Эти различия сохранялись и после того, как при расчетах у пациентов основной и контрольной групп были учтены другие хронические заболевания, включая депрессии. Авторы сделали вывод о том, что у пациентов, получающих заместительную терапию L-T4, даже в ситуации, когда при этом достигается компенсация гипотиреоза, показатели общего самочувствия несколько ниже, чем в контрольной группе пациентов без гипотиреоза.

В дальнейшем были опубликованы результаты еще одного исследования, проведенного P. Saravanan и соавт., в котором авторы изучали связь между уровнями св.Т4, св.Т3, рТ3, ТТГ и показателями общего самочувствия (опросник GHQ-12), симптомов гипотиреоза (опросник TSQ) с наличием тревоги и депрессии (шкала HADS). С этой целью были обследованы 697 пациентов с первичным гипотиреозом, получающих заместительную терапию L-T4. В результате было показано, что у пациентов с более высоким уровнем св.Т4 и, соответственно, более низкими значениями ТТГ показатели психологического самочувствия были более высокими по сравнению с остальными пациентами. Сходные результаты были получены и по опроснику TSQ. Интересен тот факт, что не было выявлено корреляции между уровнями ТТГ и тиреоидных гормонов и результатами анкетирования по шкале тревоги и депрессии. По результатам исследования авторы сделали вывод о том, что для подбора адекватной заместительной

Таблица 1. Шкалы оценки выраженности симптомов гипотиреоза

Опросник	Кол-во вопросов	Заполняет пациент (П) или врач (В)	Как оценивать	Валидация
Индекс Billewicz	14	В	Осмотр пациента	Да
Шкала Zulewski	12	В	Осмотр пациента	Да
Анкета симптомов заболеваний ЩЖ	12	П	Ответы пациента	Нет
Опросник G. J. Canaris и соавт.	14	П	Ответы пациента	Да

дозы L-T4 целесообразно определять не только уровень ТТГ, но и св.Т4 [57].

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 от одного осознания пациента себя больным [36].

Кроме того, симптомы гипотиреоза вариабельны и неспецифичны, что затрудняет клиническую оценку компенсации этого заболевания. Для изучения выраженности симптомов гипотиреоза в литературе, посвященной изучению качества жизни пациентов с этим заболеванием, используются различные шкалы. Однако ни одна из предложенных на сегодняшний день шкал не получила широкого применения в клинической практике. Характеристика основных имеющихся шкал по оценке симптомов гипотиреоза приведена в табл. 1.

Индекс Billewicz — одна из первых шкал, рекомендованных для диагностики гипотиреоза. Шкала состоит из 21 симптома, наиболее часто встречающегося у пациентов с гипотиреозом. Результат оценивается по сумме баллов положительных и отрицательных ответов. Однако, по данным M.S. Seshadri и соавт., применение этой шкалы повышает вероятность постановки диагноза «гипотиреоз» только на 15–19% [61].

Шкала Zulewski была разработана на основе исследования, проведенного в Швейцарии Н. Zulewski и соавт. [75]. В исследование были включены 332 пациентки: 50 пациенток с манифестным гипотиреозом, 93 — с субклиническим, 67 — с гипотиреозом, получающих заместительную терапию L-T4, и 189 женщин без патологии ЩЖ. По результатам тестирования было выделено 14 симптомов, наиболее характерных для пациентов с гипотиреозом. Данные авторов о чувствительности, специфичности и прогностической ценности этих симптомов представлены в табл. 2.

Из них 12 симптомов были включены в шкалу: снижение потливости, охриплость голоса, парестезии, сухость кожи, запоры, снижение слуха, прибав-

ка в весе, замедление движений, замедление рефлекса ахиллова сухожилия, огрубение кожи, периорбитальные отеки, похолодание кожи. Наличие симптома оценивалось в 1 балл. Прогностическое значение положительного результата составляет 96,9% для суммы набранных баллов более 6, а прогностическое значение отрицательного результата составляет 94,2% для суммы 2 балла и менее. По данным Н. Zulewski и соавт., из пациентов, классифицированных по шкале Zulewski как гипотиреоз, у 62% больных был диагностирован манифестный гипотиреоз, а у 24% — субклинический. В этой же группе пациентов по шкале Billewicz таких пациентов было 42 и 6% соответственно [75].

Анкета симптомов заболеваний ЩЖ (Thyroid Symptom Questionnaire) была разработана Р. Saravanan и соавт. Анкета впервые была использована в крупном популяционном исследовании, проведенном в Великобритании. Опросник состоит из 12 вопросов, ответы на которые пациент дает по 4-балльной системе. Авторы включили в анкету вопросы, касающиеся наиболее часто встречающихся симптомов у пациентов, ответивших на статью, опубликованную в бюллетене British Thyroid Foundation. Эта анкета не была валидизирована до проведения популяционного исследования, однако в дальнейшем она использовалась дважды в исследованиях по сравнению монотерапии L-T4 и комбинированной терапии L-T4 и трийодтиреоном [57, 70].

В крупном Колорадском исследовании была использована **анкета G.J. Canaris и соавт.**, состоящая из вопросов, касающихся 14 наиболее часто встречающихся симптомов гипотиреоза. Из 14 вопросов 3 касались симптомов, «имеющихся на момент исследования», а 11 вопросов — симптомов, «появившихся в течение последнего года». По результатам исследования было показано, что у пациентов с манифестным гипотиреозом какие-либо симптомы встречались чаще, чем у пациентов с субклиническим гипотиреозом. Также у пациентов с гипотиреозом (и субклиническим, и манифестным) симптомы болезни встречались статистически значимо чаще, чем у здоровых. Все симптомы, за исключением низкого голоса, чаще встречались у пациентов с гипоти-

Таблица. 2. Шкала клинической диагностики гипотиреоза (Zulewski, 1997)

Симптомы	Чувствительность, %	Специфичность, %	Прогностическая ценность положительного результата, %	Прогностическая ценность отрицательного результата, %
Замедление сухожильных рефлексов	77	93,5	92,2	80,3
Сухость кожи	76	63,8	67,7	72,7
Непереносимость холода	64	65	64,6	64,4
Огрубение кожи	60	81,2	76,1	67
Периорбитальная отечность	60	96,3	94,2	70,7
Брадикардия	58	42,5	50,2	50,3
Снижение потоотделения	54	86,2	79,6	65,2
Прибавка в весе	54	77,5	70,6	62,8
Парестезии	52	82,5	74,8	63,2
Похолодание кожи	50	80	71,4	61,5
Запоры	48	85	76,2	62
Замедленные движения	36	98,7	96,5	60,7
Охриплость голоса	34	87,5	73,1	57
Снижение слуха	22	97,5	89,8	52,6

реозом по сравнению с людьми без нарушения функции ЩЖ [12]. Кроме того, у большинства пациентов с эутиреозом каких-либо симптомов выявлено не было. При этом пациенты с гипотиреозом отмечали наличие 4 и более симптомов. Однако в некоторых случаях (около 30%) пациенты с манифестным гипотиреозом не предъявляли никаких жалоб, а пациенты с эутиреозом в 20% случаев отмечали наличие 4 и более жалоб.

Описанные шкалы выраженности симптомов гипотиреоза потенциально могут быть использованы для оценки адекватности заместительной терапии преимущественно в научных исследованиях и, возможно, в качестве дополнительного метода для решения вопроса о целесообразности заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе [53].

Вместе с тем довольно часто основными жалобами пациентов с компенсированным гипотиреозом являются снижение памяти, внимания и работоспособности. В недавно проведенной работе Е.М. Wekking с соавт. оценивали нейрокогнитивные функции у 141 пациента в возрасте 18–70 лет с компенсированным гипотиреозом [69]. Авторы изучали скорость психомоторных реакций, внимание, рабочую память и способность запоминания. В результате было показано, что у пациентов с компенсирован-

ным гипотиреозом статистически значимо ниже по сравнению с референсными значениями показатели нейрокогнитивных функций, особенно внимания и вербальной памяти. Не менее чем у четверти пациентов были значимо снижены показатели теста на запоминание, причем как немедленного, так и отсроченного воспроизведения. Сходные результаты были получены и в ранее проведенных исследованиях [10, 48]. При оценке скорости психомоторных реакций у пациентов с компенсированным гипотиреозом было отмечено более “медленное начало” выполнения тестов по сравнению с референсными значениями, но во всем остальном результаты не отличались от нормы [69].

В клинической практике для улучшения самочувствия пациентов с сохраняющимися неспецифическими симптомами потенциально могут использоваться несколько подходов. Если говорить о модификации заместительной терапии – это увеличение дозы L-T4 и назначение комбинированной терапии L-T4 и трийодтиреоном. Так, в работе D. Carr и соавт. [14] было продемонстрировано, что показатели самочувствия по данным визуальных аналоговых шкал самые высокие у пациентов с более низким уровнем ТТГ (<0,2 мЕд/л), то есть на фоне приема дозы L-T4 на 50 мкг больше “оптимальной” замести-

тельной. Однако увеличение дозы L-T4 у таких пациентов нередко сопровождается развитием тиреотоксикоза и, как следствие, риском осложнений.

До 70-х годов прошлого столетия для заместительной терапии гипотиреоза широко использовалась комбинированная терапия синтетическими препаратами L-T4 и трийодтиреонина. В дальнейшем было установлено, что, во-первых, основная доля циркулирующего в крови T3 образуется путем дейодирования T4 на периферии [8, 65], и во-вторых, препараты L-T3 имеют не вполне благоприятную фармакокинетику: после приема L-T3 его уровень на короткий период может достигать пикового нефизиологического уровня, после чего быстро метаболизируется [2, 8, 65, 66]. Таким образом, была сформирована концепция преимущественного использования монотерапии L-T4 при гипотиреозе.

Интерес к использованию комбинированной терапии L-T4 + L-T3 возрос после публикации результатов исследования R. Bunevicius и соавт. [9]. В исследование было включено 33 пациента с первичным гипотиреозом, развившимся как исход АИТ (16 больных) или после тиреоидэктомии по поводу рака ЩЖ (17 пациентов). Пациенты получали на протяжении 5 нед монотерапию L-T4 или комбинированную L-T4 + L-T3, затем производилась смена варианта терапии. (При этом дозу L-T4 уменьшали на 50 мкг и добавляли 12,5 мкг L-T3.) Оценка когнитивных функций и настроения проводилась по 17 шкалам. Из проведенных 17 тестов результаты 16 у пациентов обеих групп были в пределах нормы. Однако из этих 16 тестов в 6 результаты были лучше, или пациенты отмечали субъективно улучшение настроения на фоне комбинированной терапии L-T4 и L-T3 по сравнению с монотерапией L-T4. Эти результаты были подтверждены данными визуально-аналоговых шкал. На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что у пациентов с гипотиреозом применение комбинированной терапии L-T3 и L-T4 сопровождается улучшением психологических и нейрофизиологических показателей [9]. Однако в исследованиях, проведенных несколько позже, не было отмечено явных преимуществ комбинированной терапии по сравнению с монотерапией L-T4 [15, 16, 39, 59]. В клинической практике при переводе пациентов с сохраняющимися неспецифическими симптомами с монотерапии L-T4 на комбинацию L-T4 + L-T3 в ряде случаев больные отмечают улучшение самочувствия и уменьшение выраженности симптомов. Вместе с тем у некоторых пациентов, несмотря на смену варианта терапии, жалобы сохраняются [54].

В целом нередко препараты тиреоидных гормонов назначаются пациентам без нарушения функ-

ции ЩЖ по поводу неспецифических симптомов, сохраняющихся на протяжении длительного времени. Даже в группе старшего возраста нередко препараты тиреоидных гормонов пациенты принимают не по показаниям. Так, по данным С.Т. Sawin и соавт., из 178 пациентов пожилого возраста (средний возраст — 69,6 года), получавших препараты тиреоидных гормонов, 12% женщин и 29% мужчин принимали тиреоидные гормоны “по поводу” общей слабости, ожирения или гиперхолестеринемии. Причем спустя 6,9 года динамического наблюдения 58% пациентов данной группы все еще продолжали принимать препараты тиреоидных гормонов. Следует отметить, что чаще больные принимали экстракты ЩЖ скота, чем синтетические препараты L-T4 [58].

Интересные данные были получены в работе М.А. Pollock и соавт., в которой авторы оценивали эффективность препаратов L-T4 у пациентов с эутиреозом и неспецифическими симптомами, схожими с симптомами гипотиреоза. В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с перекрестным дизайном были включены 25 пациентов с неспецифическими жалобами и группа контроля, состоящая из 19 здоровых людей. В течение 12 нед все участники исследования получали 100 мкг L-T4 или плацебо, через 12 нед препараты менялись. Не было отмечено различий влияния L-T4 и плацебо на когнитивные, психологические и физиологические показатели у пациентов с симптомами, сходными с симптомами при гипотиреозе. Также не было динамики этих показателей и в контрольной группе [51].

Заключение

Гипотиреоз, являясь одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний, имеет важное социальное значение не только из-за своего отрицательного влияния на организм, и в первую очередь на сердечно-сосудистую систему, приводя к инвалидизации и повышению смертности, но и из-за больших финансовых затрат на диагностику и лечение этого заболевания. Как было отмечено, достаточно большое число пациентов, получающих заместительную терапию препаратами тиреоидных гормонов, на протяжении длительного времени находятся в состоянии суб- и декомпенсации. Причины частой декомпенсации гипотиреоза остаются до конца не выясненными. В связи с этим в настоящее время целесообразно проведение исследований, направленных на выявление причин недостижения компенсации гипотиреоза, с последующей разработкой методов решения этих проблем.

Список литературы

1. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в медицине: Учеб. пособие; Под ред. Ю.Л. Шевченко. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.
2. Петунина Н.А. Использование препаратов гормонов щитовидной железы в клинической практике // Клиническая тиреология. 2003. № 2.
3. Фадеев В.В. Современные концепции диагностики и лечения гипотиреоза у взрослых // Проблемы эндокринологии. 2004. Т. 50, № 2.
4. Anderson R.M., Fitzgerald J.T., Oh M.S. The relationship of diabetes-related attitudes and patients' self-reported adherence // Diabetes Educ. 1993. V. 19. P. 287–292.
5. Arafah B. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy // The New England Journal of Medicine. 2000. V. 344(23). P. 1743–1749.
6. Bianchi G.P., Zaccheroni V., Solaroli E. et al. Health-related quality of life in patients with thyroid disorders // Qual Life Res. 2004. V. 13(1). P. 45–54.
7. Biondi B., Palmieri E.A., Lombardi G., Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart // Ann. Intern. Med. 2002. V. 137. P. 904–914.
8. Braverman L.E., Ingbar S.H., Sterling K. Conversion of thyroxine (T4) to triiodothyronine (T3) in athyreotic human subjects // The Journal of clinical investigation. 1970. V. 49, N 5. P. 855–864.
9. Bunevicius R., Ka anavičius G., alinkevičius R., Prange A.J. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism // The New England Journal of Medicine. 1999. V. 340, N 6. P. 424–429.
10. Burmeister L.A., Ganguli M., Dodge H.H. et al. Hypothyroidism and cognition: preliminary evidence for a specific defect in memory // Thyroid. 2001. V. 11 P. 1177–1185.
11. Burnett J.R., Cooke R., Crooke M.J., Feek C.M. A study of L-thyroxine replacement // N. Z. Med. J. 1992. V. 105(930). P.105–106.
12. Canaris G., Manowitz N., Mayor G., Ridgway E. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? // J. of Gen. Intern. Med. 1997. V. 12. P. 544–550.
13. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado thyroid disease prevalence study // Arch. Internal Med. 2000. V. 160. P. 526–534.
14. Carr D., McLeod D.T., Parry G., Thornes H.M. Fine adjustment of thyroxine replacement dosage: comparison of the thyrotropin releasing hormone test using a sensitive thyrotropin assay with measurement of free thyroid hormones and clinical assessment // Clin Endocrinol. 1988. V. 28. P. 325–333.
15. Cassio A., Cacciari E., Cicognani A. et al. Treatment for congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? // Pediatrics. 2003. V. 111, N. 5. P. 1055–1060.
16. Clyde P.W., Harari A. E., Getka E. J., Shakir K.M. Combined Levothyroxine Plus Liothyronine Compared With Levothyroxine Alone in Primary Hypothyroidism // JAMA. 2003. V. 290, N. 22. P. 2952–2958.
17. Cuthbertson D.J., Flynn R.W., Jung R.T., Leese G.P. Optimisation of thyroid hormone replacement using an automated thyroid register // Int. J. Clin. Pract. 2006. V. 60(6). P. 660–664.
18. Delamater A.M. Improving patient adherence // Clin. Diabetes. 2006. V. 24(2). P. 71–77.
19. Delamater A.M., Jacobson A.M., Anderson B.J. et al. Psychosocial therapies in diabetes: report of the Psychosocial Therapies Working Group // Diabetes Care. 2001. V. 24. P. 1286–1282.
20. Demers Laurence M., Spencer Carole A. NACB: Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. National Academy of Clinical Biochemistry, 2002. www.nacb.org
21. Demet M., Ozmen B., Deveci A. et al. Depression and anxiety in hypothyroidism // West Indian Med. J. 2003. V. 52(3). P. 233–237
22. Diez J.J. Hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and assessment of the effectiveness of therapy // J.Gerontol a boil sci med sci. 2002. V. 57(5)/ P. 315–320.
23. Evered D., Young E., Ormston B. et al. Treatment of hypothyroidism: a reappraisal of thyroxine therapy // BMJ. 1973. V. 3, N 5872. P. 131–134.
24. Flynn R.W., Morris A.D., Jung R.T. et al. Does an automated thyroid register improve the clinical management of hypothyroid patients? An observational study // Clin Endocrinol. 2005. V. 63. P. 116–118.
25. Frey H., Johannesen O., Kapelrud H., Sand T. Appropriate replacement dose of thyroxine in primary hypothyroidism // Acta Med. Scand. 1987. V. 222. P. 163–167.
26. Gold M.S., Pottash A.L., Extein I. Hypothyroidism and depression. Evidence from complete thyroid function evaluation // JAMA. 1981. V. 15, 245(19). P. 1919–1922.
27. Gordon M.B., Gordon M.C. Variations in adequate levothyroxine replacement therapy in patients with different causes of hypothyroidism // Endocrine Practice. 1999. V. 5(5). P. 233–238.
28. Gulseren S., Gulseren L., Hekimsoy Z. et al. Depression, anxiety, health-related quality of life, and disability in patients with overt and subclinical thyroid dysfunction // Arch. Med. Res. 2006. V. 37, N 1. P. 133–139.
29. Haggerty J.J.Jr., Prange A.J. Borderline hypothyroidism an depression // Ann. Rev. of Med. 1995. V. 46. P.37–46.
30. Hanna F., Lazarus H., Scanlon M. Controversial aspects of thyroid disease // Brit. Med. J. 1999.V. 319. P. 894–898.
31. Havrankova J., Lahaie R. Levothyroxine binding by sucralfate // Ann. of Intern. Med. 1992. V. 117. P. 445–446.
32. Helfand M., Crapo L. Monitoring therapy in patients taking levothyroxine // Ann. of Intern. Med. 1990. V. 113, N 6. P. 450–454.
33. Howland R.H. Thyroid dysfunction in refractory depression: implication for pathophysiology and treatment // J. Clin. Psychiatry. 1993. V. 54 (2). P. 47–54.
34. Hueston W. Treatment of hypothyroidism // American family physician. 2001. V. 64. P. 1717–1724.
35. Joffe R.T., Levitt A.J. Major depression and subclinical (grade 2) hypothyroidism // Psychoneuroendocrinology. 1992. V. 17(2–3). P. 215–221.
36. Ladenson P. Psychological wellbeing in patients // Clin. Endocrinol. 2002. V. 57. P. 575–576.
37. Lee Vivian W.Y., Leung Pak Yug. Glycemic control and medication compliance in diabetic patients in a pharmacist-managed clinic in Hong Kong // Am. J. Health-Syst. Pharm. 2003. V. 60, N 24. P. 2593–2596.
38. Leese G.P., Jung R.T., Scott A. et al. Long-term follow-up of treated hyperthyroid and hypothyroid patients // Health bull (Edinburg). 1993. V. 51(3). P. 177–183.

39. Levitt A., Silverberg J. T4 plus T3 treatment for hypothyroidism: a double-blind comparison with usual T4: 74th Annual Meeting of the American Thyroid Association, October 10-13. Los Angeles, California, 2002.
40. Liewendahl K., Helenius T., Lamberg B.A. et al. Free thyroxine, free triiodothyronine, and thyrotropin concentrations in hypothyroid and thyroid carcinoma patients receiving thyroxine therapy // *Acta Endocrinol.* 1987. V. 116(3). P. 418–424.
41. Lindsay R.S., Toft A.D. Hypothyroidism // *Lancet.* 1997. V. 349, N 9049. P. 413–417.
42. Mandell S.J., Brent G.A., Larsen P.R. Levothyroxine Therapy in Patients with Thyroid Disease // *Ann. of Intern. Med.* 1993. V. 119(6). P. 492–502.
43. McDermott M.T., Haugen B.R., Lezotte D.C. Management practices among primary care physicians and thyroid specialists in the care of hypothyroid patients // *Thyroid.* 2001. V. 11(8). P. 757–764.
44. McMillan C., Bradley C., Woodcock A., Razvi S., Weaver J. Design of new questionnaires to measure quality of life and treatment satisfaction in hypothyroidism // *Thyroid.* 2004. V. 14(11). P. 916–925.
45. Muir T., Zegarac M. Societal costs of exposure to toxic substances: economic and health costs of four case studies that are candidates for environmental causation // *Environmental health perspectives.* 2001. V. 109 (S. 6).
46. Munoz-Cruzado Poce M.J., Carcia Navas A.J., Moreno Gomez M.L. et al. Prevalence of thyroid disorders in patients diagnosed with depression // *Attention primaria.* 2000. V. 26(3). P. 176–179.
47. Oppenheimer J., Braverman L., Toft A. et al. A therapeutic controversy. Thyroid hormone treatment: when and what? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995. V. 80, N 10. P. 2873–2876.
48. Osterweil D., Syndulko K., Cohen S.N. et al. Cognitive function in non-demented older adults with hypothyroidism // *J. Am. Geriatr. Soc.* 1992. V. 40. P. 325–335.
49. Parle J.V., Franklyn J.A., Cross K.W. et al. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentration in the elderly in the United Kingdom // *Clin. Endocrinol. (Oxford).* 1991. V. 34(1). P. 77–83.
50. Pies R.W. The diagnosis and treatment of subclinical hypothyroidism states in depression patients // *Gen. Hosp. Psychiatry.* 1997. V. 19(5). P. 344–354.
51. Pollock M.A., Sturrock A., Marshall K. et al. Thyroxine treatment in patients with symptoms of hypothyroidism but thyroid function tests within reference range: randomized double blind placebo controlled crossover trial // *BMJ.* 2001. V. 323. P. 891–895.
52. Rack S.K., Makela E.H. Hypothyroidism and depression: a therapeutic challenge // *The annals of pharmacotherapy.* 2000. V. 34, N 1. P. 1142–1145.
53. Razvi S., McMillan C., Weaver J. Instruments used in measuring symptoms, health status and quality of life in hypothyroidism: a systematic qualitative review // *Clin. Endocrinol.* 2005. V. 63. P. 617–624.
54. Romijn J.A., Smith J.W.A., Lamberts S.W.J. Intrinsic imperfections of endocrine replacement therapy // *Eur. J. of Endocrinol.* 2003. V. 149. P. 91–97.
55. Roti E., Minelli R., Gardini E., Braverman L.E. The use and misuse of thyroid hormone // *Endocrine reviews.* 1993. V. 14, N 4. P. 401–423.
56. Saravanan P., Chau F., Roberts N. et al. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of L-thyroxine // *Clin. Endocrinol.* 2002. V. 57, N 5. P. 577–585.
57. 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. P. 805–812.
58. Sawin C., Geller A., Hershman J., Castell W., Bacharach P. The aging thyroid. The use of thyroid hormone in older persons // *JAMA.* 1989. V. 12, 226(18). P. 2653–2655.
59. Sawka A. M., Gerstein H. C., Marriott M. J. et al. Does a Combination Regimen of Thyroxine (T₄) and 3, 5, 3'-Triiodothyronine Improve Depressive Symptoms Better Than T₄ Alone in Patients with Hypothyroidism? Results of a Double-Blind, Randomized, Controlled Trial // *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* 2003. V. 88, N. 10. P. 4551–4555.
60. Sevinc A., Savli H. Hypothyroidism masquerading as depression: the role of noncompliance // *J. Natl. Med. Assoc.* 2004. 96 (3). P. 379–382.
61. Seshadri M., Samuel B., Kanagasabapathy A., Cherian A. Clinical scoring system for hypothyroidism: is it useful? // *J. Gen. Intern. Med.* 1989. V. 4(6). P. 490–492.
62. Singh N., Singh P., Hershman J. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine // *JAMA.* 2000. V. 283(21). P. 2822–2825.
63. Schifferdecker E., Balz F., Jungmann E., Schoffling K. Compliance problems in therapy with levothyroxine // *Med. Klin (Munich).* 1990. V. 85(8). P. 477–480.
64. Stock J.M., Surks M.I., Oppenheimer J.H. Replacement dosage of L-thyroxine in hypothyroidism. A re-evaluation // *N. Engl. J. Med.* 1974. V. 290. P. 529–533.
65. Surks M.I., Schadow A.R., Stock J.M., Oppenheimer J.H. Determination of iodothyronine absorption and conversion of L-thyroxine (T₄) to L-triiodothyronine (T₃) using turnover rate techniques // *The Journal of clinical investigation.* 1973. V. 52, N 4. P. 805–811.
66. Toft A. Thyroxine therapy // *The New England journal of medicine.* 1994. V. 331(3). P. 174–180.
67. Toft A.D. Thyroid hormone replacement – one hormone or two? // *N. Engl. J. Med.* 1999. V. 340. P. 469–470.
68. Vanderpump M., Tunbridge W., French J. et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham survey // *Clin. Endocrinol.* 1995. V. 43(1). P. 55–68.
69. Wekking E., Appelhof B., Fliers E., Schene A. et al. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism // *Eur. journal of Endocrinol.* 2005. V. 153(6). P. 747–753.
70. Walsh J.P., Shiels L., Lim E.M. et al. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: a randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. V. 88. P. 4543–4550.

71. *Walsh J.P., Ward L.C., Burke V., Bhagat C.I. 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. V. 91. P. 2624–2630.
72. *Watt T., Groenvold M., Rasmussen A.K., Bonnema S.J. et al.* Quality of life in patients with benign thyroid disorders. A review // *Eur. J. Endocrinol.* 2006. V. 154, N.4. P. 501–510.
73. *Weetman A.P.* // Hypothyroidism: screening and subclinical disease // *Brit. Med. J.* 1997. V. 314. P. 1175–1178.
74. *Wiersinga W.M.* Adult hypothyroidism in Thyroid Disease Manager, 2004. www.thyroidmanager.org
75. *Zulewski H., Muller B., Exer P. et al.* Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls // *J. of Clin. Endocrinol. and Metab.* 1997. V. 82, N 3. P. 771–776.