

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
"ИЖЕВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ"
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
УДК: 616.441-008.64

На правах рукописи

ЧЕРНЯДЕВА ЕЛЕНА ВАДИМОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ВЕДУЩЕЙ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ
СИСТЕМЫ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ**

Специальность 14.01.04 – Внутренние болезни

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Шкляев Алексей Евгеньевич

Ижевск 2022

Оглавление

	Стр
Перечень сокращений и условных обозначений	4
Введение	6
Общая характеристика исследования	9
Глава 1. Современные аспекты патогенеза и лечения заболеваний гепатобилиарной зоны у больных гипотиреозом (обзор литературы)	15
1.1. Основные проблемы гипотиреоза в клинической структуре внутренних болезней.....	15
1.2. Функциональное состояние гепатобилиарной системы в зависимости от концентрации гормонов щитовидной железы.....	21
1.3. Основные аспекты воздействия гормонов щитовидной железы на эндотелиальную функцию.....	27
1.4. Качество жизни и особенности терапии коморбидного терапевтического заболевания у пациентов с гипотиреозом.....	34
Глава 2. Материал и методы исследования	49
2.1. Материалы исследования.....	49
2.2. Методы исследования.....	53
2.3. Психометрическое тестирование, оценка качества жизни.....	56
2.4. Методики лечения.....	56
2.5. Методы статистической обработки.....	57
Глава 3. Коморбидность при гипотиреозе: патологии печени и желчевыделительной системы и эндотелиальная дисфункция	60
3.1. Коморбидные заболевания и гипотиреоз.....	60
3.2. Заболевания печени и билиарного тракта при гипотиреозе.....	62
3.3. Состояние эндотелиальной функции у больных гипотиреозом.....	76
Глава 4. Качество жизни и состояние когнитивного потенциала у больных гипотиреозом в сочетании с заболеваниями гепатобилиарной системы	85
4.1. Особенности психоэмоционального состояния у коморбидных	

больных.....	85
4.2. Когнитивный потенциал.....	99
Глава 5. Особенности коррекции нарушений функций эндотелия у коморбидных больных с первичным гипотиреозом.....	105
Глава 6. Обзор результатов исследования.....	122
Выводы.....	137
Рекомендации по практическому использованию результатов исследования.....	139
Список литературы.....	140
Список использованных источников.....	140
Перечень публикаций соискателя ученой степени.....	163

Перечень сокращений и условных обозначений

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

АТ к ТГ – антитела к тиреоглобулину

АТ к ТПО – антитела к тиреопероксидазе

БЦА – брахиоцефальные артерии

VEGF - васкулоэндотелиальный фактор роста

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

Lp-PLA2 - липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2

L-T₄ - левотироксин

ЛПВП - липопротеиды высокой плотности

ЛПНП - липопротеиды низкой плотности

МСР-1 - моноритарный хемоаттрактантный протеин-1

НАСГ - неалкогольный стеатогепатит

НЖБП - неалкогольная жировая болезнь печени

ОСА – общая сонная артерия

СЖК – свободные жирные кислоты

СГ - субклинический гипотиреоз

СРБ - С-реактивный белок

T₃ - трийодтиронин

T₄ - тетраiodтиронин (тироксин)

ТПО - тиреопероксидаза

ТСГ - тироксинсвязывающий глобулин

ТТГ - тиреотропный гормон

ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа

УАМ – условно агрессивная мотивация

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЦНС - центральная нервная система

ЩЖ - щитовидная железа

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация

ЭКГ - электрокардиография

ЭТ-1 – эндотелин-1

TR - рецептор тиреоидных гормонов

Введение

Актуальность темы исследования. В последние годы наблюдается стремительное увеличение количества пациентов с сочетанной патологией, что можно признать неинфекционной пандемией.

Категория сложности ведения пациента с наличием сочетанных хронических заболеваний многократно возрастает, что связано с ухудшением качества жизни, высоким риском ранней инвалидизации и смертности (Ryan A. et al. 2015, Nunes V.P. 2016). Данная когорта пациентов требует подбора индивидуальных схем терапии, более широкого подхода, что становится одной из главных задач современного всемирного здравоохранения (Полякова О.А. и др. 2021, Rzewuska M. et al. 2017)

Термин «коморбидность» определяется как наличие у пациента двух и более патофизиологически и патогенетически взаимосвязанных заболеваний (Оганов Р.Г. 2019).

По всему миру наблюдается рост числа пациентов с патологиями эндокринной системы. В структуре данных патологий вторую строчку занимают заболевания щитовидной железы, уступая первое место лишь сахарному диабету, при этом частота встречаемости заболевания щитовидной железы среди людей старшей возрастной категории достигает до 12 % (И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, 2016).

Было установлено, что дефицит тиреоидных гормонов приводит к расстройству обменных процессов и сопровождается специфическими изменениями во всех тканевых и органных структурах. Также было доказано, что при развитии гипотиреоза наблюдаются структурные и функциональные нарушения в печени, сердечно-сосудистой и нервной системах, а также и в других органах и системах организма, в результате чего заметно возрастает вероятность коморбидности и полипрагмазии.

Гормоны щитовидной железы играют существенную роль в обменных процессах организма. Согласно литературным данным тиреоидные гормоны

оказывают значительное влияние на состояние функций печени. При гипотиреозе нередко выявляются изменения в печени, характерные для неалкогольной жировой болезни печени (Щелоченков С.В., Джулай Е.С., 2019), но вопрос о том, что возникает первично до сих пор остается актуальным. Следует отметить, что нарушения липидного и углеводного профиля определяются уже на стадии субклинического гипотиреоза (Колесникова Е.В., Потапенко А.В., Лавренко Т.А., 2018). Доказано, что гипотиреоз влияет на образование камней в общем желчном протоке (Хохлачева Н.А., Николаева Н.А., Ашихмина В.В. и др. 2017, J.Laukkarinen et al. 2003).

Кроме того, наличие заболеваний гепатобилиарной системы неблагоприятно отражается на результатах проводимой заместительной терапии у данной категории больных, и могут быть обусловлены нарушением процессов трансформации Т4 в Т3, происходящих в структурах печени, это во многом зависит от состояния йодтиронин-селено-дейодиназной системы (Theo J.Visser, Robin P. Peeters 2012).

Большого внимания заслуживают вопросы обнаружения и методов коррекции эндотелиальной дисфункции у больных с заболеваниями щитовидной железы, так как данные нарушения приводят к серьезным сдвигам в системе гемодинамики, что негативно отражается на функциональной активности других органов и систем (Щёковой А.П. 2012, Чистяковой М.В. с соавт. 2014). Эндотелий – мишень для гормонов щитовидной железы, что играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса (Гринь Н.О. со соавт. 2021).

Повреждение эндотелия и нарушение его функции являются одним из основных факторов прогрессирования хронических патологий, при этом методы своевременной коррекции эндотелиальной дисфункции можно отнести к разряду перспективных направлений в лечении больных гипотиреозом на фоне высокой коморбидности.

Одной из важных точек соприкосновения между гормонами щитовидной железы и заболеваниями гепатобилиарной системы является дисфункция

эндотелия, при коррекции которой, по нашему мнению, может отмечаться улучшение компенсации гипотиреоза у больных с коморбидными патологиями.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. Анализ литературных источников показывает, что, несмотря на заметные успехи в области лечения больных гипотиреозом, остается ряд нерешенных вопросов, в частности, изучение особенностей течения данного заболевания при коморбидной патологии.

Ранее было установлено, что при гипотиреозе нередко выявляются изменения в печени, характерные для неалкогольной жировой болезни печени (Щелоченков С.В., Джулай Е.С., 2019), но вопрос о том, что возникает первично до сих пор остается до конца нерешенным.

Необходимо отметить, что до сих пор не проводились целенаправленные исследования по изучению особенностей течения первичного гипотиреоза на фоне коморбидных патологий. В исследованиях Самитина В.В. (2010), Латыпова В.П. (2011) и Волковой А.Р. (2015) указывается, что у больных с тиреоидной недостаточностью отмечаются нарушения эндотелиальной функции, которые усугубляются на фоне ухудшения. Однако, не проводились подобные исследования у коморбидных больных с гипотиреозом. Приводятся единичные сведения о том, что у лиц пожилого возраста с наличием деменции, частота встречаемости гипотиреоза не увеличена относительно такого показателя среди людей с отсутствием психических расстройств, а у пациентов с наличием депрессии данный показатель повышен лишь незначительно [Дудинская Е.Н., 2018]. Таким образом, по-прежнему, является нерешенным вопрос о наличии связи между тиреоидной недостаточностью и депрессией у лиц пожилого возраста.

Связь исследования с программами (проектами) и научной тематикой

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО "Ижевская государственная медицинская академия" Минздрава России.

Общая характеристика исследования

Цель исследования. Улучшение результатов лечения пациентов с патологией гепатобилиарной системы при гипотиреозе.

Задачи исследования

1. Изучить спектр и клинические особенности патологии гепатобилиарной системы при первичном гипотиреозе.
2. Выявить особенности эндотелиальной дисфункции у пациентов с патологией гепатобилиарной системы и первичным гипотиреозом.
3. Изучить качество жизни, психоэмоциональный статус, когнитивный потенциал пациентов с патологией гепатобилиарной системы при первичном гипотиреозе.
4. Оценить эффективность применения комбинированной терапии, включающей этилметилгидроксипиридина сукцинат, у коморбидных пациентов с патологией гепатобилиарной системы при первичном гипотиреозе.

Объект исследования. Проведено комплексное клиничко-функциональное обследование согласно международным этическим требованиям ВОЗ [правила GCP – Good Clinical Practice] и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации по проведению биометрических исследований на людях, больных гипотиреозом (послеоперационным и в исходе аутоиммунного тиреоидита) на базе Республиканского эндокринологического Центра БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» г. Ижевска и БУЗ ГКБ №7 МЗ УР.

Участие пациентов в исследовании являлось конфиденциальным. Доступ к документации, сопровождающей исследование, имеют представители Министерства здравоохранения УР, Удмуртского территориального фонда ОМС, члены комитета по биомедицинской этике ФГБОУ ВО ИГМА МЗ РФ.

В информационном листке пациент оповещается, что при его подписании разрешает доступ к клинической информации, содержащейся в его медицинской истории, и использование ее для составления отчетов по данному исследованию в

научную часть ИГМА, местные органы здравоохранения и научному сообществу в виде публикации статей и диссертационной работы.

Подписывая форму информированного согласия, пациент в течение 5 лет с момента включения его в исследование разрешает использовать следующие документы: оригиналы или копии результатов рентгеновских исследований, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, результаты лабораторных исследований, патоморфологические записи и другие записи, и отчеты учреждений здравоохранения. Для сохранения имени пациента и другой идентифицирующей информации в конфиденциальности будут приложены все усилия.

Предмет исследования. Диссертационная работа представляет собой прикладное научное исследование, которое решает проблему развития и оптимизации лечебно-профилактических мероприятий в группе больных с коморбидной терапевтической патологией при первичном гипотиреозе, основанной на анализе коморбидной патологии и персонифицированного патогенетически обусловленного выбора метода лечения.

В исследовании использовались общие методы эмпирического исследования (наблюдение открытое, сравнение), специальные методы (опросные, лабораторно-инструментальные), математические методы (статистические).

Течение первичного гипотиреоза характеризуется высокой степенью терапевтической коморбидности, формирующейся под воздействием совокупности общих факторов риска и факторов, отражающих дефекты компенсации гипотиреоза. Выявление и коррекция эндотелиальной дисфункции являются важными факторами, позволяющими избежать полипрагмазии при терапевтической патологии на фоне первичного гипотиреоза.

Научная новизна исследования. Выявлены клинические особенности заболеваний гепатобилиарной системы по шкале GSRS у пациентов гипотиреозом, которые зависят от уровня компенсации функции щитовидной железы (концентрации ТТГ).

Впервые изучены показатели функции эндотелия у пациентов с заболеваниями гепатобилиарной зоны на фоне гипотиреоза. Нарушения функций эндотелия наблюдаются у всех больных с наличием сопутствующих заболеваний в виде утолщения комплекса интима-медиа общей сонной артерии, в области её бифуркации и в зонах плечеголового ствола, уменьшения концентрации простациклина и увеличения концентрации эндотелина-1 в моче. Показатели концентрации простациклина и эндотелина-1 в моче отражают состояние эндотелиальной функции.

Отмечены изменения качества жизни и психоэмоционального фона у больных с сочетанными заболеваниями гепатобилиарной зоны в зависимости от компенсации гипофункции щитовидной железы. Для таких пациентов характерны высокие показатели при оценке уровня ситуативной и личностной тревожности, и низкие показатели при оценке уровне депрессии.

У больных гипотиреозом в сочетании с заболеваниями гепатобилиарной зоны при обследовании впервые применялся метод когнитивных вызванных потенциалов, результаты которого показали уменьшение амплитуды и увеличение латентности пика P300. Выявлено наличие отрицательной корреляционной связи между степенью изменения когнитивных функций и оценкой качества жизни.

Доказана клинически и патогенетически обоснована эффективность использования этилметилгидроксипиридина сукцината в комплексной терапии коморбидных пациентов с первичным гипотиреозом.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Полученные данные имеют существенное значение для практического здравоохранения:

Установлено, что выраженность клинических проявлений коморбидных пациентов с патологией гепатобилиарной системы на фоне гипотиреоза зависит от степени его компенсации.

Представлены доказательства имеющейся эндотелиальной дисфункции у коморбидных пациентов с патологией гепатобилиарной системы на фоне гипотиреоза.

Установлен низкий когнитивный потенциал у компенсированных пациентов с гипотиреозом и патологией гепатобилиарной системы.

Включение этилметилгидроксипиридина сукцината (мексидола) в программы лечения больных с терапевтической коморбидной патологией на фоне гипотиреоза оказывает многосторонний положительный эффект в улучшении клинической картины, функции печени и эндотелия, психоэмоционального равновесия, когнитивной функции.

Положения, выносимые на защиту

1. Выявленная ведущая коморбидная патология, включая основное выявленное заболевание гепатобилиарной системы, у коморбидных пациентов с гипотиреозом зависит от компенсации тиреоидной функции.
2. При гипотиреозе на фоне коморбидного заболевания гепатобилиарной системы отмечаются нарушения функций эндотелия, о чем свидетельствуют результаты исследования уровня содержания в моче простациклина и эндотелина-1, а также утолщение комплекса интима-медиа.
3. Состояние психоэмоциональной сферы, а также качество жизни больных гипотиреозом с коморбидной патологией зависит от уровня компенсации тиреоидной функции, при этом данные показатели остаются на более низком уровне, чем у здоровых людей. У коморбидных больных отмечается уменьшение когнитивного потенциала, выражающегося снижением амплитуды P300 и увеличением его латентного периода.
4. Включение этилметилгидроксипиридина сукцината (мексидола) в комплекс лечения больных с коморбидными заболеваниями гепатобилиарной зоны на фоне первичного гипотиреоза позволяет снизить клинические проявления заболевания, улучшить состояние печеночной и эндотелиальной функций, повысить психоэмоциональный статус, восстановить когнитивные функции и повысить качество жизни пациента.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов определяется достаточным объемом, корректностью методологических позиций,

применением адекватных и современных технологий и методов доказательной медицины (стратификационная рандомизация) с высокой информативностью, последовательных математико-статистических методов обработки материалов исследования согласно поставленным целям и задачам. Сформулированные выводы и практические рекомендации обоснованы и логически вытекают из результатов исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертационная работа соответствует паспорту Высшей Аттестационной Комиссии при Президенте Республики Таджикистан по шифру специальности 14.01.04 – Внутренние болезни: подпункт 3.4. Этиология и патогенез, факторы риска, генетика заболеваний внутренних органов; подпункт 3.7. Расстройства функции внутренних органов, как у больного, так и у здорового взрослого человека; подпункт 3.8. Клинические проявления заболеваний внутренних органов.

Личный вклад соискателя ученой степени. Автор принимал личное участие на всех этапах диссертационного исследования: выборе направления исследования, планировании работы, наборе клинических данных, анализе научной литературы, обработке результатов с использованием математико-статистических методик, оформлении рукописи диссертации.

На этапах работы, выполненных в соавторстве, выражается благодарность сотрудникам нейрофизиологической лаборатории БУЗ ГКБ №7 МЗ УР за помощь в проведении исследования на комплексе «Нейро-МВП» (Россия) с оценкой латентности и амплитуды P300, состояния КИМ бифуркации, ОСА, БЦА).

Апробация и применение результатов диссертации. Материалы диссертации доложены на региональной конференции «Избранные вопросы эндокринологии в работе врача первичного звена» (Ижевск, 2019); XIX Российском симпозиуме по эндокринной хирургии с участием эндокринологов (Казань, 2019); на XXVI Международном конгрессе Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (Санкт-Петербург, 2019), XXXI Российский симпозиуме по хирургической эндокринологии (Ярославль, 2021),

Республиканском обществе эндокринологов Удмуртской Республики (Ижевск, 2021).

Результаты работы внедрены в практическую деятельность эндокринологического отделения БУЗ «ГКБ №2 МЗ УР», отделения стационара дневного пребывания БУЗ «ГКБ №7 МЗ УР», отделения стационара дневного пребывания ООО «Больница для всей семьи»; используются в педагогической практике на кафедрах внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ФПК и ПП, внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики и лечения, факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 24 научных работы, из них 10 статей в рецензируемых журналах Высшей аттестационной комиссии при Президенте Республики Таджикистан, получен патент на изобретение № 2774016 от 28.06.2021 г., свидетельство на интеллектуальную собственность № 03.20 от 19.03.2020 г.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 166 страницах компьютерного текста, написана на русском языке, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, обзора результатов исследования выводов и рекомендаций по практическому использованию результатов исследования. Работа иллюстрирована 43 таблицами и 9 рисунками. Библиография состоит из 215 источников, включает 120 работ отечественных и 95 иностранных.

Глава 1. Современные аспекты патогенеза и лечения заболеваний гепатобилиарной зоны у больных гипотиреозом (литературный обзор)

1.1. Основные проблемы гипотиреоза в клинической структуре внутренних болезней

В структуре всех эндокринных заболеваний тиреоидная патология на сегодняшний день по своей распространенности занимает лидирующую позицию. В течение последних десятилетий наблюдаются существенные изменения в структуре эндокринных патологий по всему миру, что обусловлено бурным приростом количества аутоиммунных процессов, протекающих в щитовидной железе, в результате чего патологии щитовидной железы стали занимать верхние строчки не только в структуре эндокринологических заболеваний, но и в общей заболеваемости.

Согласно представленным в Российском статистическом ежегоднике данным в течение последних 30 лет общее количество пациентов с эндокринными патологиями возросло с зарегистрированных в 1990 году показателей 3,6 на каждые 1000 жителей до наблюдаемых в 2017 году показателей 13,9 на каждые 1000 жителей страны. Также отмечается и рост больных с тиреоидными патологиями (согласно приведенным в Статистическом сборнике сведениям, в 2017 год на каждые 100 000 жителей страны приходилось 346,4 случаев заболевания). Отдельного внимания заслуживает такая тиреоидная патология, как гипотиреоз, что обусловлено ростом его заболеваемости среди жителей Российской Федерации [92], согласно отчетным данным отдельных субъектов РФ, а также его коморбидностью.

В диагностике первичного гипотиреоза большое значение имеет исследование концентрации гормонов в сыворотке крови. При данной патологии наблюдается снижение уровня свободного T_4 и увеличение уровня ТТГ [16, 17, 35, 46, 51, 733]. Стоит подчеркнуть, что увеличение уровня ТТГ является верным признаком первичного гипотиреоза. У пациентов с легкой формой гипотиреоза

показатели концентрации тироксина (T_4) могут не отличаться от нормальных величин, при этом показатели концентрации ТТГ увеличиваются [16, 17, 35, 46].

В регуляции процессов метаболизма тиреоидных гормонов участвуют три типа ферментов, которые входят в состав ферментной системы йодтиронин-селенодейодиназы (тип 1 - D1, тип 2 - D2 и тип 3 - D3). Указанные ферменты оказывают влияние на трансформацию тироксина в активную форму [46, 110, 124, 172, 174].

Гормоны T_3 и T_4 участвуют в процессах развития органов, обеспечивают их нормальное функционирование. Тироксин и трийодтиронин принимают участие в регуляции основной скорости обменных процессов во всех клетках, в том числе и в печеночных, то есть участвуют в модулировании печеночных функций, а сама печень при этом участвует в процессах метаболизма тиреоидных гормонов и регуляции их гормональной активности. При патологиях печени возникают нарушения в процессах метаболизма тиреоидных гормонов, а расстройства тиреоидной функции, в свою очередь, приводят к угнетению печеночных функций. Помимо этого, при некоторых системных патологиях могут одновременно поражаться и печень, и щитовидная железа [44, 46, 72, 110, 161, 181]. Некоторые авторы отмечают, что между щитовидной железой и печенью существует определенная взаимозависимость, которая проявляется как при нормальном состоянии организма, так при развитии заболевания [154б 173б 181].

Установлено, что при дейодировании молекулы тироксина образуется примерно 80% трийодтиронина при непосредственном участии в данном процессе дейодиназ 1-го и 2-го типов. Фермент D3 принимает участие в процессах инактивации гормонов щитовидной железы. Дейодиназа 1-го типа оказывает влияние путем удаления атома йода с внешнего либо с внутреннего кольца молекулы тироксина. Именно под влиянием дейодиназы 1-го типа из тироксина образуется значительная доля трийодтиронина, который находится в циркулирующем виде. Экспрессия дейодиназы 1-го типа происходит в печени и почках [16, 109, 135], при участии данного фермента почти 30-40% трийодтиронина продуцируется вне щитовидной железы.

Дейодиназа 2-го типа, в отличие от дейодиназы 1-го типа, обеспечивает удаление атома йода только с наружного кольца тироксина, продуцируя активный трийодтиронин. Дейодиназа 2-го типа регулирует число содержащегося внутри клетки трийодтиронина и его взаимодействие с рецепторами ядра. Большую роль дейодиназа 2-го типа играет в защите тканей при гипотиреотическом состоянии, благодаря образованию трийодтиронина из тироксина, даже в случае уменьшения его концентрации за счет большой субстратной специфичности фермента [16, 109, 181]. Экспрессия дейодиназы 2-го типа происходит, в основном, в миоцитах, при участии данного фермента почти 60-70% тироксина продуцируется вне щитовидной железы [72, 121, 181].

Также, системы обоих ферментов участвуют в инактивации тироксина и трийодтиронина, при этом ведущее место в данном процессе занимает система D3, которая отличается возможностью удаления атома йода из внутреннего кольца [10, 72, 181]. Система D3 располагается в печени, в клетках кожи и ЦНС, в которых она усиливает процессы трансформации тироксина в обрТ₃ и трийодтиронина в дийодтирозина (Т₂), относящиеся к числу неактивных метаболитов, и процессы трансформации обрТ₃ в обрТ₂ [16, 72, 121, 153, 181]. Экспрессия системы D3 также происходит в плаценте, обеспечивая защиту плода от влияния гормонов щитовидной железы матери [67, 72, 97, 107, 181].

Большинство ученых отмечают, что угнетение тиреоидной функции может происходить под воздействием некоторых лекарственных средств, которые применяются в терапии нетиреоидных патологий, оказывающих неблагоприятное влияние на продукцию ТТГ, тироксина, трийодтиронина, концентрацию белков, связывающих тироксин и трийодтиронин, что приводит к расстройству процесса периферического метаболизма тироксина и трийодтиронина [34, 75, 110, 162].

К числу лекарственных препаратов, оказывающих влияние на выработку ТТГ, относится дофамин, применяемый в терапии у пациентов с артериальной гипотензией, подавляющий выработку ТТГ и его низкую концентрацию. На фоне его применения могут наблюдаться изменения в гормональном статусе пациента [34, 75, 110, 162]. Глюкокортикоидные препараты угнетают выработку ТТГ, в

связи с чем у таких больных часто отмечается уменьшение показателей ТТГ [34, 107].

Лекарственные средства с содержанием йода также подавляют выработку тиреоидных гормонов, за счет угнетения процесса интеграции неорганического йода к ТГ и образование трийодтиронина и тиронина из Т1 и Т2 (обусловленных гипотиреозом либо развитием феномена Вольфа-Чайкова). У больных с патологиями щитовидной железы применение лекарственных средств с содержанием йода может способствовать развитию гипотиреоза.

По результатам исследования, проведенного в США, почти в 10 % случаев у больных, получавших амиодарон (лекарственное средство используется при нарушении сердечного ритма), отмечалось развитие первичного гипотиреоза. Исследования показали, что у многих больных с гипотиреозом, обусловленным приемом амиодарона, в анамнезе имелись аутоиммунные патологии [107, 122, 196, 208].

Такие препараты как фенитоин и фенобарбитал, оказывающие влияние на поглощение клетками-мишенями гормонов щитовидной железы, повышают способность клеток в различных тканях поглощать тироксин, а также повышают активность процессов обмена тироксина. В связи с этим у пациентов с гипотиреозом, в лечении которых применяются фенитоин или фенобарбитал, необходимо использовать более высокие дозы гормонов щитовидной железы [34, 75, 110, 162, 197].

Холестирамин и колестипол, относящиеся к гиполипидемическим лекарственным средствам, а также соевая мука способны угнетать процессы всасывания экзогенных тиреоидных гормонов за счет их связывания в кишечном тракте. В связи с этим у пациентов с гипотиреозом, в лечении которых применяются гиполипидемические лекарственные средства, необходимо использовать более высокие дозы L-тироксина [16, 46, 162].

Некоторые ученые считают, что при проведении консервативного лечения тиреоидной патологии либо ее осложнений наблюдаются некоторые трудности при оценке состояния самой железы у больных [35, 61, 162], при изучении

эффективности применения лекарственных препаратов и их влияния на тиреоидный гормон. При этом, лекарственные средства не оказывают влияние на исследование уровня гормонов современными способами, хотя при использовании гепарина могут наблюдаться изменения со стороны показателей уровня свободного тироксина в виду его воздействия *ex vivo* [10, 16, 162].

У пациентов, в лечении которых используется сочетанное применение дофамина с высокими дозировками фуросемида (эти препараты назначают олигурической форме почечной недостаточности), может наблюдаться значительное снижение концентрации тироксина в крови [210]; диуретический препарат вытесняет тироксин из связи с ТТГ, ускоряет клиренс гормона, а при введении дофамина снижается нормальная ответная реакция со стороны ТТГ на снижение концентрации тироксина в крови. В то же время нельзя считать фактором плохого прогноза значительное уменьшение концентрации в крови общего и свободного тироксина, возникшего на фоне сочетанного применения дофамина и фуросемида; после прекращения приема дофамина показатели ТТГ начинают быстро повышаться, а затем отмечается постепенное восстановление нормального функционирования щитовидной железы [210].

На фоне многих хронических патологий возникают расстройства процессов метаболизма тиреоидных гормонов, что в результате приводит к возникновению синдрома эутиреоидной патологии [16, 127]. При уменьшении показателей общего и свободного трийодтиронина принято говорить о синдроме эутиреоидной патологии I типа. Для синдрома эутиреоидной патологии II типа характерным является снижение показателей общих и свободных трийодтиронина и тироксина. Увеличение уровней концентрации трийодтиронина и/либо тироксина свидетельствует о синдроме эутиреоидной патологии III типа [163]. Данные расстройства отражают уменьшение активной способности фермента дейодиназы 1-го типа, повышение активной способности фермента дейодиназы 3-го типа [121, 181] и изменение уровней содержания в плазме белков, связывающих гормоны щитовидной железы и свободные жирные кислоты (последние способны вытеснять тиреоидные гормоны из связей с указанными белками). Имеется и

нетиреоидное воздействие на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную систему, в таких случаях, когда кортизол подавляет выработку тиротропина [35, 46, 151, 181]. По данным Malik R. и Hodgson H. и др., синдром эутиреидной патологии может являться полезным для больного, так как его организм начинает приспосабливаться к хроническому заболеванию за счет уменьшения скорости процессов метаболизма в клетках, в результате чего потребность в калориях также начинает уменьшаться [181].

К группе лекарственных средств, оказывающих влияние как на печеночную ткань (фиброзные изменения), так и на функции щитовидной железы (замедление или ускорение выработки тиреоидных гормонов) относится амиодарон [16, 35, 46, 51, 122, 196, 208], при этом возникшие на фоне приема лекарственного средства побочные эффекты продолжают наблюдаться и после прекращения его применения. К данной группе лекарственных средств, воздействующих одновременно и на печень и щитовидную железу, относятся препараты, используемые при малярии и эпилепсии [46, 72, 135, 162]. Аналогичные неблагоприятные эффекты отмечаются и при применении радикальной радиотерапии (включая препарат ^{131}I), а также при проведении химиотерапии у пациентов с опухолевыми патологиями [107].

Большое значение в развитии аутоиммунных тиреоидных патологий имеют генетические факторы. Среди людей с данными заболеваниями отмечается превалирование женщин, что обусловлено присутствием у них двойной XX хромосомы, которая участвует в сохранении равновесия между эстрогенами и андрогенами [10].

Имеется большое количество различных факторов риска развития тиреоидной недостаточности, и при обнаружении какого-либо из них необходимо провести полное обследование пациента вне зависимости от его возраста. Исследование уровня концентрации ТТГ в сывороточной крови у лиц старшей возрастной группы (выше 60 лет) поможет исключить необходимость изучения других факторов [18, 129].

Состояние функций щитовидной железы зависит не только от выработки гормона T_4 , но и от процессов метаболизма гормонов щитовидной железы, транспорта трийодтиронина к рецепторам клеточного ядра, а также от распределения и состояния функциональной способности самих рецепторов щитовидной железы. Функциональная способность щитовидной железы, обеспечивающая нормальный рост и развитие организма и контролирующая обменные процессы в клетках, во многом зависит от оптимальности функционирования связи между щитовидной железой и печенью [127, 168, 181].

1.2. Функциональное состояние гепатобилиарной системы в зависимости от концентрации гормонов щитовидной железы

По данным некоторых ученых, гипотиреоз оказывает влияние на строение и функциональные способности печени, способствует увеличению ее размеров, приводит к нарушению желчевыделительной системы и развитию дискинезии желчевыводящих путей, становится причиной возникновения холестатической желтухи, обусловленной уменьшением экскреции билирубина и желчи [11, 91, 159, 207].

По данным ряда авторов, включая Bakker O., Hudig F. и их коллег, тиреоидные гормоны влияют на увеличение количества и активности 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы, принимая, тем самым, участие в первой фазе образования холестерина. Помимо этого, T_3 контролирует функцию рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) путем регуляции деятельности генов, отвечающих за нормальную работу данных рецепторов, и обеспечивает защиту ЛПНП от окислительных процессов [176, 183, 193]. Большое значение для тиреоидных гормонов имеет их стимулирующее влияние на процессы трансформации холестерина в желчные кислоты. Установлено, что трийодтиронин принимает участие в регуляции деятельности фермента холестерин-7 α -гидроксилазы, играющего основную роль в продукции желчных кислот, при развитии гипотиреоза данный фермент тормозит процессы

расщепления холестерина, происходящие в печени, и приводит к увеличению его концентрации в крови [140, 210].

Тиреоидные гормоны способствуют усилению процессов поглощения ЛПНП печеночными клетками [107]. При развитии гипотиреоза наблюдается уменьшение количества рецепторов липопротеинов низкой плотности в печеночных клетках [24, 141, 144, 199]. Было установлено, что даже при субклинической стадии гипотиреоза наблюдается увеличение показателей липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (Lp-PLA2), считающейся маркером ИБС, а также уменьшение активности Lp-PLA2, что обусловлено антиатерогенной способностью липопротеинов высокой плотности [75, 194].

Таким образом, дефицит тиреоидных гормонов сопровождается увеличением уровня холестерина в крови и является отражением компенсации гипотиреоза; на фоне увеличения концентрации ТТГ растет и уровень концентрации холестерина [10, 110]. Также, гормон Т₃ способствует усилению аполипопротеина А, занимающего ведущее место в регуляции концентрации триглицеридов [195].

Гормоны щитовидной железы повышают экспрессию аполипопротеина А1, являющегося основным элементов липопротеинов высокой плотности. Такие особенности, наблюдаемые у гормонов щитовидной железы, могли бы оказаться полезными в отношении задержки прогрессирования атеросклеротического процесса, однако они оказывают неблагоприятное воздействие на сердечную деятельность, а именно ритмические нарушения предсердий [3, 32, 37, 86, 133]. Экспериментальным путем был создан ряд 3,5-дийодо-3-арил-замещенных тиронинов, способствующих значительному уменьшению концентрации холестерина в крови у крыс, и которые не приводят к развитию тахикардии. Тканевая селективность данных тиронинов характеризовалась хорошей способностью печеночных клеток к избирательному их поглощению, а не селективной способностью подтипа рецептора гормонов щитовидной железы (TR) [174]. В дальнейшем было установлено, что некоторые из числа синтезированных тиронинов (диметил-изопропил бензил феноксисукусная

кислота), способны снижать концентрацию холестерина в сывороточной крови у крыс без учащения сердцебиения за счет селективной активации изоформы TR β [121]. Данная избирательная способность может быть обусловлена расположением изоформы TR β в печени, а также расположением изоформы TR α в кардиоваскулярной системе [181].

При гипотиреозе могут наблюдаться признаки, характерные для печеночных заболеваний (псевдопеченочное заболевание): такие проявления, как – мышечные боли, общее недомогание, судорожные подергивания мышц, увеличение в результате миопатии показателей АСТ [206], кома, обусловленная увеличением концентрации азота в крови (микседематозная кома), а также микседематозный асцит [16, 35, 44, 46, 51, 165, 168, 215]. Последний, сопровождаясь увеличением количества содержания белка на фоне экссудативного выпота, возникает, как правило, в результате непосредственного поражения печеночной ткани, а также патологии, развившейся под маской печеночного заболевания. Ряд авторов полагают, что причиной развития асцита может являться правосторонняя сердечная недостаточность, которая сопровождается центральным характером поражения печеночной ткани [168, 181]. Полученные в ходе биопсийного исследования печени результаты у ряда больных с наличием правосторонней СН свидетельствовали о наличии картины центрального фиброза, чем и может быть обусловлена этиология асцита [168]. В то же время, другие указывали на нормальные показатели давления в правых камерах сердца, в связи с чем, они считают, что причиной развития тяжелого гипотиреоза увеличение проницаемости сосудов, приводящее к развитию асцита и образованию выпота [115]. На фоне проводимого заместительного лечения тиреоидной патологии наблюдается исчезновение микседематозного асцита в период до нескольких месяцев [46, 74, 165, 168].

Вторичные функциональные нарушения билиарной системы возникают при хронических патологиях, в том числе и при гипотиреозе, по причине образования патологически измененных висцеро-висцеральных рефлексов [29].

Экспериментальным путем было установлено, что при развитии гипотиреоза подавляется активность билирубина под воздействием УДФ-глюкуронилтрансферазы, в результате чего уменьшается экскреция билирубина. Уменьшение объема желчевыведения в некоторой степени может быть обусловлено повышением холестерино-фосфолипидного соотношения в клеточных мембранах и снижением их текучей способности [181], что оказывает воздействие на некоторые канальцевые мембранные транспортеры и ферменты, включая натрий-АТФазу и калий-АТФазу. Снижение экскреции билирубина, увеличение концентрации холестерина в крови и пониженный тонус желчного пузыря, отмечаемые при гипотиреозе, повышают риск камнеобразования [160]. По данным ряда авторов, возникшее на фоне гипотиреоза заболевание печени может иметь обратимый характер при использовании в комплексном лечении гормонов щитовидной железы [73, 74, 103, 156].

Результаты экспериментальных исследований, проведенных на крысах, свидетельствуют о том, что гипотиреоз может иметь протективное влияние при отравлениях ацетаминофеном и уменьшает интоксикационное воздействие тиоацетамида, но подобные исследования еще не выполнялись среди людей [125, 126].

Имеется несколько патологических процессов, при которых одновременно страдают печень и щитовидная железа. В число таковых входят полисистемные аутоиммунные расстройства [20, 161, 183].

Реже встречаются генерализованные патологические процессы, поражающие одновременно щитовидную железу и печеночную ткань. К числу таковых относятся малигнизация, амилоидоз и вторичная форма гемохроматоза, приводящие к кумуляции железа в тканях.

Чаще всего кумуляция амилоида в печени и щитовидной железе [178] наблюдается при развитии вторичного амилоидоза, обусловленного системными воспалительными патологиями (такие как, болезнь Крона, туберкулезная инфекция, семейный пароксизмальный полисерозит) [138]. Активная терапия воспалительной патологии с сохранением уровня концентрации амилоида А в

сывороточной крови ниже пределов нормы (<10 мг/л) способствует уменьшению частоты смертности в течение 10 лет на 50 % [146]. В редких случаях вторичный гемохроматоз может привести к развитию множественных эндокринных патологий (в том числе гипотиреоза) в сочетании с циррозом печени [206]. В то же время гипоксия и анемия способствуют увеличению токсического воздействия кумулируемого в щитовидной железе железа, вследствие чего патология трудно поддается терапии [156, 179, 180].

При проведении опытов на животных с применением трийодтиронина в роли фактора печеночного роста было установлено, что данный гормон оказывает митогенное влияние на печень (подавление роста клеток печени, увеличение её массы на фоне применения высоких доз трийодтиронина в отсутствие заболевания печени) [182]. Большой интерес имеет последующее изучение терапевтического использования данных эффектов.

Следовательно, роль тиреоидных гормонов в физиологических процессах и возникновении патологических изменений вместе с большинством иных факторов во многом зависит от их концентрации, качественных особенностей, уровня взаимодействия с белками в плазме крови. Значимость указанных факторов, в свою очередь, зависит от различных процессов: обменных процессов, способа выведения из плазмы крови, а также от качественного состава белков транспортеров. Течение данных процессов определяется функциональным состоянием печени, участвующей в регуляции обмена веществ [65, 181].

Одной из сложных патологий печени является неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП), которая характеризуется чрезмерным скоплением жира в печеночной ткани и наличием связи с устойчивостью к инсулину. Диагноз данной патологии устанавливается на основании результатов гистологического исследования, при котором определяется наличие стеатоза в более чем 5 % клетках печени. Существует три морфологических варианта заболевания: неалкогольный жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), цирроз печени с различной формой тяжести: фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома [48]. Неалкогольная жировая болезнь печени среди жителей

встречается в 10-40% случаев, тогда как частота заболеваемости НАСГ составляет около 2-4 %. Неалкогольная жировая болезнь печени встречается среди людей различных возрастов, но чаще всего данная патология встречается среди людей в возрасте от 40 до 60 лет с наличием метаболического синдрома. Таким образом, в связи с большой распространенностью патологий щитовидной железы и НЖБП, актуальными считаются вопросы исследования взаимосвязи данных патологий с целью улучшения диагностики и эффективности терапии.

В группу риска развития неалкогольной жировой болезни печени входят люди, у которых в анамнезе отмечается наличие следующих патологических состояний:

- Чрезмерно избыточный вес;
- Сахарный диабет 2 типа;
- Нарушение липидного обмена;
- Метаболический синдром;
- Синдром Штейна—Левенталья;
- Дефицит тиреоидных гормонов;
- Болезнь остановки дыхания во сне;
- Гипогонадизм;
- Резекция поджелудочной железы;
- Недостаток витамина D [46].

Тиреоидные гормоны имеют важное значение в регуляции процессов метаболизма. На фоне уменьшения количества содержания данных гормонов отмечается и снижение скорости обменных процессов [45, 54, 65, 76, 88, 108, 112]. В результате повышается доля жировой ткани в организме, что ведет к развитию метаболического синдрома и неалкогольной жировой болезни печени.

Ведущая роль в расстройствах регуляции липидного обмена отводится печени, так как нарушения липидного состава крови и процессов метаболизма холестерина первоначально возникают в печеночных клетках [65, 108]. Клетки печени и ее структуры принимают участие в метаболизме липидов, и в случае возникновения определенных условий, гепатоциты становятся мишенью

обменных расстройств, формируя патогенетические механизмы возникновения неалкогольного стеатогепатита [117, 118, 147, 181].

При развитии желчекаменной болезни у больных с НЖБП часто выявляются ИБС, снижение чувствительности клеток к инсулину и лептину [112].

Часто встречается сочетание НЖБП и гипотиреоза, при этом сложно определить какая из данных патологий является первичной. Актуальными считаются вопросы исследования взаимосвязи данных патологий и щитовидной железы с целью улучшения диагностики и эффективности терапии.

Увеличение содержания липидов в крови, наблюдаемое при гипотиреозе и сопровождающееся развитием НЖБП, напрямую связано с функциональными нарушениями поджелудочной железы. В результате возникновения расстройств в процессах метаболизма липидов и глюкозы в жировой ткани повышается активность процессов липолиза и высвобождения свободных жирных кислот, которые по причине большого своего количества не связываются полностью альбуминами в крови и оказывают токсическое влияние на панкреатические клетки. Следует полагать, что у больных с неалкогольной жировой болезнью печени часто наблюдаются случаи обострения хронической формы панкреатита, отличаясь повышенным риском развития осложнений и тяжелым патологическим процессом, что может быть обусловлено присоединением стеатоза поджелудочной железы с угнетением эндокринной и экзокринной функции pancreas, а также развитием синдрома системного воспалительного ответа (Sirs), повышением активности процессов ПОЛ и экспрессией цитокинов в случае ослабления процессов инактивации в печени [62].

При недостатке гормона T_4 отмечаются расстройства на всех звеньях процессов пищеварения, более длительное опорожнение желудка и продвижение содержимого по кишечнику, ослабление секреторной активности желудка и снижение уровня содержания в желудочном соке пепсиногена [6].

1.3 Основные аспекты воздействия гормонов щитовидной железы на эндотелиальную функцию

Согласно последним данным, тиреоидные гормоны оказывают влияние на кардиоваскулярную систему посредством нуклеарных и ненуклеарных механизмов [13, 64, 169]. Внутри клеток трийодтиронина и тироксина, а именно в их ядрах, содержатся рецепторы. Данные гормоны участвуют в регуляции экспрессии большинства генов в клетках миокарда, которые формируют коды структурных и регуляторных белков. Следовательно, активность трийодтиронина оказывает влияние на экспрессию генов сложных цепей миозина, усиливая процессы образования α -цепей, которые обладают высокой активной способностью в отношении АТФ-азы, угнетая процессы образования β -цепей [142]. Трийодтиронин, кроме того, усиливает активность процессов транскрипции гена, который кодирует Са²⁺-АТФазу мембранной органеллы мышечных клеток - саркоплазматического ретикулума (СР), влияя, тем самым, на процессы сокращения и расслабления сердечной мышцы [13, 32, 82, 102, 213].

Более подробно было исследовано влияние трийодтиронина на состояние гемодинамики. Было установлено, что гормон Т3 уменьшает общее периферическое васкулярное сопротивление, оказывая, тем самым, благоприятное влияние на рефлекторные изменения в частоте и силе ритмических сокращений сердца [3, 8, 61, 89, 102]. Вследствие непосредственного расслабляющего влияния на гладкомышечные клетки и усиления процессов образования оксида азота эндотелиоцитами уменьшается уровень среднего артериального давления и уровень диастолического артериального давления [1, 3, 15, 32].

В течение последних несколько лет широко исследовались такие ранние предикторы нарушений функции эндотелия, как С-реактивный белок и гомоцистеин, при этом было установлено, что при увеличении их концентрации выше риск развития кардиоваскулярных патологий [57, 61, 66, 170, 184]. Согласно данным ряда авторов, гипотиреоз оказывает влияние на показатели количества С-реактивного белка и гомоцистеина, при этом было установлено наличие обратной корреляционной связи между показателями СРБ и свободного тироксина [166]. По данным Christ-Crain M., Meier C. и их коллег, у больных с субклинической формой гипотиреоза отмечаются повышенные показатели СРБ, а уровень

содержания гомоцистеина прямо коррелирует с показателями концентрации свободного тироксина. В то же время, авторы отмечают, что при использовании с целью заместительного лечения левотироксина не наблюдается его влияние на показатели С-реактивного белка и гомоцистеина [133]. О наличии корреляционной связи между показателями ТТГ, С-реактивного белка и гомоцистеина также приводятся сведения в публикациях А. Gursoy и его коллег [148].

Наблюдаемое при гипотиреозе увеличение артериального давления обуславливают, в первую очередь, нарушениями функции эндотелия и расстройствами расслабления гладкомышечных сосудистых клеток, что способствует повышению периферического сопротивления сосудов [10, 32, 56, 61, 89, 197].

В своих исследованиях Kim S.K. с коллегами установили, что у пациентов с артериальной гипертензией показатели толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) оказались выше, чем в группе здоровых лиц [167, 187, 188]. Согласно данным ряда авторов, между субклинической формой гипотиреоза и повышением показателей толщины комплекса интима-медиа в сонных артериях имеется определенная взаимосвязь, которую авторы обуславливают высокой концентрацией ТТГ, нарушением липидного состава крови и увеличением артериального давления [61, 66, 89]. По данным Gao N. И его коллег, подобная связь является более достоверной у пациентов с показателями ТТГ выше 10 мЕд/л, так как у при более низких показателях результаты оказались разнородными [145]. Утолщение комплекса интима-медиа может способствовать повышению ее ригидности, что наблюдается уже при субклинической форме гипотиреоза и отражается в виде повышения показателей скорости пульсовой волны, а также повышения показателей индекса увеличения аортального давления [18, 137, 189, 190].

Почти у трети лиц с наличием хронической сердечной недостаточности (ХСН) показатели концентрации трийодтиронина являются низкими [79, 106, 188, 201]. Стоит отметить, что снижение показателей трийодтиронина у лиц с ХСН

считается предиктором летального исхода различной этиологии, в том числе от кардиоваскулярной патологии [79, 148, 171]. В своих исследованиях Pingitore A. с коллегами установили, что при снижении показателей концентрации трийодтиронина в сывороточной крови у больных с ХСН повышается функциональный класс патологии [198]. Rodondi N. с коллегами установили, что синдром низкой концентрации трийодтиронина связан со снижением активности фермента 1,5'-дейодиназы и, тем самым, с ослаблением процесса трансформации тироксина в трийодтиронин, а также с усилением активности процессов трансформации тироксина в неактивный изомер гормона Т3 (реверсированный трийодтиронин rТ3) [202, 203]. Но при этом указанный синдром предполагает нормальный уровень концентрации тироксина и тиреотропного гормона [18].

При развитии субклинического гипотиреоза (СГ) возрастает риск развития у этих людей кардиоваскулярных патологий [8, 9, 81, 86, 98, 101, 120]. В своих работах Nasmi Niknam с коллегами проводили сравнительный анализ показателей функции эндотелия у больных с субклиническим гипотиреозом и с эутиреозом, оценивая роль левотироксिनотерапии в восстановлении функции эндотелия [192]. Исследовалась выраженность эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) и изменений показателей ТКИМ. После приема в течение 60 дней левотироксина (в дозах по 50 мкг в сутки) у наблюдаемых больных повторно изучались показатели ЭЗВД и ТКИМ. Было установлено, что показатели ТКИМ в обеих группах наблюдаемых лиц оказались практически одинаковыми, а показатели ЭЗВД оказались более низкими в группе больных с субклиническим гипотиреозом, чем в группе контроля. По окончании проведения курса лечения с применением левотироксина в группе больных отмечалось выраженное увеличение показателей ЭЗВД, при этом показатели ТКИМ не повышались [186]. Авторы пришли к выводу, что между субклиническим гипотиреозом и эндотелиальной дисфункцией имеется определенная взаимосвязь относительно изменения ЭЗВД. Также, увеличение показателей ТТГ в группе больных с СГ ассоциировалось с увеличением показателей ТКИМ и снижением показателей ЭЗВД. Кроме этого, авторы установили, что использование в лечении левотироксина может

способствовать уменьшению функциональной недостаточности эндотелия у данных больных благодаря повышению ЭЗВД, хотя при этом не наблюдаются изменения со стороны ТКИМ.

По данным Klein I и Oyamaa K., гипотиреоз отрицательно влияет состояние сердечно-сосудистой системы [86, 169]. При этом результаты работ, выполненных с целью исследования влияния субклинического гипотиреоза на состояние функции эндотелия, оказались спорными [98, 105, 209], однако число аналогичных исследований является небольшим. В ряде работ не было выявлено наличие взаимосвязи между субклиническим гипотиреозом и состоянием функции эндотелия. При этом, было установлено наличие связи между субклиническим гипотиреозом с дисфункцией эндотелия и смертностью от сердечно-сосудистой патологии [81, 82, 132, 195]. Так же, как и в работах Nasmi Niknam с коллегами, в работах Шавдатуашвили Т. [114] приводится, что у больных с субклиническим гипотиреозом показатели ЭЗВД являются более низкими. Данные исследователи отмечают, что у больных с субклиническим гипотиреозом более высокие показатели концентрации ТТГ в сывороточной крови, а также уровня содержания холестерина и ЛПНП в крови может быть обусловлено более выраженным нарушением функции эндотелия. По данным других авторов, использование левотироксина в лечении больных с субклиническим гипотиреозом способствует снижению риска развития сердечно-сосудистого заболевания [12, 64, 74, 87, 201]. Согласно сведениям Razvi и его коллег, показатели уровня содержания свободного тироксина могут являться наиболее значимыми в отношении прогнозирования уменьшения показателей холестерина и повышения показателей ЭЗВД [201].

В то же время Nasmi Niknam с соавторами не выявили наличие выраженных изменений со стороны показателей ТКИМ после применения в терапии левотироксина. С другой стороны, Monzani F. с коллегами, после использования в лечении больных с СГ левотироксина наблюдали заметное снижение показателей ТКИМ, а также улучшение липидного статуса. Это может быть обусловлено тем, что отложение липидов может иметь большое значение в процессах повышения

ТКИМ у пациентов с субклиническим гипотиреозом [185]. Отсутствие корреляционной связи между липидным статусом и нарушением эндотелиальной функцией у больных с субклиническим гипотиреозом в работах Nasmi Niknam и его коллег может быть обусловлено малой выборкой обследуемых лиц [192].

В работах Taddei S. с соавторами показано, что уменьшение доступности NO приводит к нарушению функции эндотелия у больных с субклиническим гипотиреозом, и может быть скорректировано путем применения в лечении левотироксина, вне зависимости от состояния липидного состава [213]. По данным Nagasaki и его коллег, использование в лечении больных с гипотиреозом левотироксина позволяет восстановить состояние ТКИМ благодаря нормализации уровня концентрации липопротеидов низкой и высокой плотности, а также потенциально снизить прогрессирование увеличения показателей фактора Виллебранда, в результате чего уменьшается повреждение сосудов воздействия тиреоидного гормона на сердечно-сосудистую систему [187, 188].

Стоит отметить, что тип исследования, проведенного Nasmi Niknam с соавторами, не являлся рандомизированным плацебо-контролируемым, а также отмечалось некоторое предвзятое отношение к функции эндотелия у больных с субклиническим гипотиреозом и к влиянию лекарственных средств. А именно, выборка обследуемых лиц в данном исследовании была недостаточной, при этом само исследование проводилось в течение короткого периода времени, в виду чего не были изучены результаты долгосрочного воздействия применяемых лекарственных средств на эндотелиальную функцию, прежде всего на показатели ТКИМ. Помимо этого, липидный статус изучался лишь на первоначальном уровне, в то время как эти показатели после терапии могли бы более полно отразить возможные положительные стороны применения левотироксина в лечении больных с субклиническим гипотиреозом [192].

Таким образом, Nasmi Niknam с коллегами выявили изменение ЭЭВД у больных с субклиническим гипотиреозом, при этом было обнаружено наличие корреляционной связи между показателями ТТГ состояние функции эндотелия. Применение в лечении больных с субклиническим гипотиреозом

левотироксина позволяет улучшить состояние функции эндотелия за счет повышения ЭЗВД, в то же время краткосрочная левотироксиновая терапия не оказывает значительного влияния на показатели ТКИМ. С целью подтверждения полученных результатов тип исследования должен носить рандомизированный контролируемый характер, а терапия должна проводиться в течение более длительного периода времени [192].

При гипотиреозе увеличивается вероятность развития ИБС, чем и обусловлено наличие связи между данной патологией и факторами риска развития кардиоваскулярных патологий. Нарушение функции эндотелия в коронарных сосудах приводит к развитию атеросклероза. В свою очередь, развитие у больных с гипотиреозом кардиоваскулярных патологий может привести к эндотелиальной дисфункции [5, 8, 32, 39, 56, 57, 61, 63, 86].

В исследованиях Sara J.D. и коллег было обнаружено наличие связи между гипотиреозом и нарушением эндотелиальной функции в эпикардиальных и венечных артериях [209]. Авторы провели исследование среди более 1000 больных с жалобами на наличие стабильных болевых ощущений в грудной клетке. Медианный возраст пациентов составлял 50,5 лет. Пациентам выполнялось ангиографическое исследование венечных сосудов. Было обнаружено наличие у пациентов ИБС (случаи стеноза отмечались в менее 40% наблюдений). Инвазивным методом изучалось состояние эндотелиально-зависимой кардиоваскулярной и эпикардиальной функции в венечных сосудах с мониторингом выраженности изменения показателей АД [209].

В последние годы широкое применение в диагностике кардиоваскулярных патологий нашло исследование маркеров, отражающих состояние функции эндотелия в стенках сосудов (к таковым относятся Эндотелин-1, хемоаттрактивный белок MCP-1 и VEGF) [5, 93, 111]. Было установлено, что артериальная гипертензия приводит к эндотелиальной дисфункции еще на ранних стадиях патологии (Корж А.Н., 2003; МакКечни Р., 2003). Нарушение функции эндотелия при кардиоваскулярных патологиях характеризуется васкулярным ремоделированием и увеличением продукции васкулярно-эндотелиальных

факторов сужения сосудов (Власова С.П., 2010; Гребенкина И.А., 2011; Попова А.А., 2009; Шурыгин Н.Г., 2013; Линг Л., 2013). Увеличение показателей, отражающих нарушение функции эндотелия является диагностическим признаком расстройства гемодинамики, расстройства процессов метаболизма и атерогенеза.

По мере увеличения срока длительности некомпенсированного гипотиреоза возникают определенные проблемы и в лечении артериальной гипертензии, возникала необходимость титрации доз или же проведение 2-3 компонентного лечения. Даже при легкой степени гипотиреоза возникают метаболические расстройства в тканях мышц, отмечается отложение креатининфосфата, а в результате отека миелиновой оболочки по всему позвоночному столбу возникают болевые ощущения [71].

1.4 Качество жизни и особенности терапии коморбидного терапевтического заболевания у пациентов с гипотиреозом

К числу сложных проблем в области современной терапии относится полиморбидность, то есть наличие у одного больного двух и более патологий. Согласно приведенным в мировой литературе сведениям, чаще всего упоминается термины коморбидность либо сопутствующие патологии (состояния) – *comorbid diseases (conditions)* [14, 98, 132].

Под коморбидностью понимается наличие у одного больного более одного синдрома (транссиндромальная коморбидность) либо же более одной патологии (транснозологическая коморбидность), которые имеют патогенетическую связь между собой либо возникают в один и тот же период времени (хронологическая коморбидность) [14, 98].

Впервые определение коморбидности (*comorbidity*) привел в 1970 году Feinstein с целью описания наличия у больного любых клинических образований, определяемых либо зарегистрированных в истории его болезни.

Изначально термин «коморбидность» чаще применялся в психиатрической практике [94]. На сегодняшний день данный термин нашел широкое применение во многих медицинских областях и играет значимую роль в клиническом и социально-экономическом плане [14].

Исследование характера сопутствующих заболеваний имеет большое значение при проведении диффдиагностики, так как они могут влиять на изменение клинической картины [14]. Основные аспекты коморбидности играют огромную роль не только в отношении особенностей диагностики сопутствующих патологий и исследования степени их влияния на течение основной патологии и качество жизни больного [27, 55], но и в плане изучения этиопатогенетических особенностей развития основной и сопутствующих патологий, что позволит улучшить результаты терапии [35, 65, 85].

Некорректным считается определение частоты встречаемости сочетанных патологий лишь путем простого математического умножения частотных показателей. В этой связи ученые предлагают следующую типологию коморбидных патологий [14]:

1) Случайно-случайное сочетание (например, цистит и бронхиальная астма);

2) Причинная – сочетанные патологии имеют общую этиологию (например, сочетание гепатита и гломерулонефрита, причиной развития которых может являться вирус гепатита С);

3) Осложненная – когда развитие основной патологии ведет к развитию другой патологии (например, сахарный диабет приводит к развитию нефропатии);

4) Неуточненная – патологии имеют определенную связь между собой, но причинно-следственные их связи до конца не установлены (например, артериальная гипертензия и гипертрофия левого желудочка).

Другим ученым Ф.И. Беляловым в 2009 году было выдвинуто 12 основных особенностей коморбидности [14]:

1. Коморбидность является часто встречаемым явлением, в первую очередь, у пациентов пожилого возраста.

2. Коморбидность характеризуется своей разнородностью (случайная, причинная, осложненная, неуточненная).

3. При наличии коморбидных патологий тяжесть состояния пациента усугубляется, что оказывает неблагоприятное влияние на прогностический исход заболевания.

4. При диагностике заболевания необходимо учитывать наличие коморбидной патологии.

5. Следует определить наиболее оптимальный вариант лечения при наличии коморбидных патологий.

6. Необходимо принимать во внимание возможность сочетания используемых в терапии коморбидных патологий лекарственных средств.

7. При наличии коморбидных патологий возрастают расходы на их лечение.

8. Коморбидность увеличивает риск возникновения побочных эффектов от применяемых лекарственных препаратов.

9. Коморбидные патологии снижают комплаентность пациента (приверженность пациента к терапии).

10. Исследования при коморбидных патологиях должны быть расширенными.

11. Тактика ведения коморбидных патологий должна быть наиболее оптимальной (последовательная, параллельная).

12. Является необходимым добавление в рекомендации разделы коморбидности (рекомендации относительно патологии, ориентированные на медицинского работника и на больного).

В своих работах Ефремова Е.В. (2018) и Скворцова Н.В. (2018) при изучении коморбидных патологий часто использовали индекс Чарльсона с целью прогнозирования летального исхода.

Впервые индекс Чарльсона был предложен в 1987 году с целью прогнозирования исхода при коморбидности [132]. Данный индекс выражается в баллах (от 0 до 40), зависит от наличия определенных сопутствующих патологий

и применяется с целью прогнозирования летального исхода. Для определения индекса Чарльсона суммируются все балльные оценки, соответствующие сопутствующим патологиям. Стоит отметить, что у больных в возрасте 40 лет и выше необходимо добавлять по одному баллу за каждые последующие десять лет жизни (например, при возрасте пациента старше 50 лет добавляется 1 балл, при возрасте пациента старше 60 лет добавляется 2 балла и т.д.) (таблица 1.1).

Таблица 1.1. - Оценка коморбидности по индексу Charlson [93, 124]

Сопутствующая патология	Балл
Инфаркт миокарда	1
Сердечная недостаточность	1
Поражение периферических сосудов (наличие перемежающейся хромоты, аневризма аорты более 6 см, острая артериальная недостаточность, гангрена)	1
Преходящее нарушение мозгового кровообращения	1
Острое нарушение мозгового кровообращения с минимальными остаточными явлениями	1
Деменция	1
Бронхиальная астма	1
Хронические неспецифические заболевания легких	1
Коллагенозы	1
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	1
Цирроз печени без портальной гипертензии	1
Сахарный диабет без конечно-органных поражений	1
Острое нарушение мозгового кровообращения с гемиплегией или параплегией	2
Хроническая почечная недостаточность с уровнем креатинина более 3 мг %	2
Сахарный диабет с конечно-органными поражениями	2
Злокачественные опухоли без метастазов	2
Острый и хронический лимфо- или миелолейкоз	2

Продолжение таблицы 1.1

Лимфомы	2
Цирроз печени с портальной гипертензией	3
Злокачественные опухоли с метастазами	3
Синдром приобретенного иммунодефицита	6

Примечание: + добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после 40 лет (40-49 лет – 1 балл, 50-59 лет – 2 балла и т.д.)

При диагностике гипотиреоза имеются некоторые сложности, обусловленные наличием клинических признаков сопутствующих патологий.

У пациентов с гипотиреозом могут встречаться следующие коморбидные заболевания:

- желудочно-кишечные патологии: запоры, нарушения желчеоттока от печени по желчевыводящим путям, ЖКБ, хронические формы гепатита (желтуха на фоне увеличения показателей ферментов печени) [6, 11, 30, 62, 69, 179];

- патологии сердца: повышенное диастолическое артериальное давление, нарушение липидного обмена, водянка сердца [3, 8, 13, 32, 56, 64, 82, 86, 89];

- патологии дыхательной системы: синдром обструктивного апноэ сна, скопление жидкости в плевральной полости неясного генеза, хронический ларингит [35];

- патологии нервной системы: компрессионно–ишемическая невропатия (синдром запястного канала, синдром кубитального канала) [52, 53];

- заболевания суставов: множественное воспаление суставов, полисиновит, остеоартроз (нередко наблюдается их сочетание с неврологическими проявлениями) [35, 52, 53, 80];

- гинекологические патологии: расстройства менструального цикла, бесплодие [35, 46, 110];

- патологии кроветворной системы: нормоцитарная анемия, железодефицитная анемия [35, 197];

- психические расстройства: депрессия, приобретенное слабоумие.

С целью верификации гипотиреоза, несмотря на наличие явных клинических признаков заболевания, необходимым является исследование уровня тиреоидных гормонов [19, 35, 94, 152, 215].

Таким образом, при гипотиреозе возможно наличие ассоциации с другими сопутствующими заболеваниями, что позволяет судить о возможности развитии других патологий при заболеваниях щитовидной железы и необходимости изучения связи между органическими дисфункциями и развитием гипотиреоза [35, 98].

При дефиците гормонов щитовидной железы может страдать головной мозг, вследствие чего при гипотиреозе может встречаться и энцефалопатия. Почти у каждого второго пациента с гипотиреозом могут встречаться психологические расстройства, которые в ряде случаев могут проявляться в виде депрессии [34, 119, 153]. Было установлено, что почти у 50% пациентов, страдающих рефрактерной депрессией, обнаруживается наличие субклинического гипотиреоза [162]. В настоящее время остаются не изученными вопросы влияния тиреоидных гормонов на психологическое состояние. Согласно мнению большинства ученых, субклинический гипотиреоз нельзя считать отдельным причинным фактором возникновения депрессии, он способствует уменьшению порога возникновения депрессии [17, 94].

Качество жизни у больных с дефицитом тиреоидных гормонов, даже в случае длительной компенсации патологии, оказывается почти по всем параметрам ниже при сравнении с лицами, у которых нет тиреоидных патологий. В то же время установлено, что качество жизни у этих больных оказалось ниже, чем у больных узловым эутиреоидным зобом [17, 19, 26, 60].

Также существует связь между состоянием тиреоидной функции и старением. Так, у лиц пожилого возраста наблюдается наличие внешних признаков тиреоидной недостаточности, что нельзя считать простым совпадением [7, 8, 34, 46]. Еще в 1886 г. профессор Victor Horsley, будучи в те годы хирургом-экспериментатором в известном в настоящее время Комитете по микседеме, выдвинул гипотезу о том, что старение является следствием снижения

тиреоидной функции. На сегодняшний день нам уже известно, что данная гипотеза является неверной, однако она имеет долю истины, что вызывает у ученых повышенный интерес к изучению особенностей заболеваний щитовидной железы у людей пожилого возраста [8, 109].

При изучении гипотиреоза у пожилых людей, стоит помнить о наличии связи между дефицитом тиреоидных гормонов и увеличением показателей холестерина. У пациентов, относящихся к средневозрастной категории, с наличием легкой степени гипотиреоза показатели холестерина могут повышаться, как правило, только незначительно [7, 30, 37, 86, 130, 131], при этом отмечается незначительное увеличение показателей ЛПНП в сыворотке крови, а показатели содержания ЛПВП в сыворотке крови при этом несколько уменьшаются [178, 191]. Остается не вполне ясным, являются ли характерными такие изменения у людей пожилого возраста с легкой формой гипотиреоза. По мнению ряда ученых, между СГ и ИБС существует определенная взаимосвязь у лиц пожилого возраста [81, 101]. При исследовании у лиц среднего возраста с высоким титром антител к ТГ не наблюдалось увеличение частоты случаев развития сердечных патологий и летальности от них. По всей видимости, у людей старшей возрастной группы (>60 лет) частота кардиоваскулярных патологий возрастает только при не леченой в течение долгого периода времени тиреоидной дисфункции [130].

При явном гипотиреозе наблюдаются неврологические расстройства [35, 52, 53]; в некоторых случаях может развиваться и выраженный психоз (микседематозное сумасшествие). Кроме психических расстройств [35, 139], могут встречаться и респираторные расстройства, включая сонное апноэ [95]. У пациентов, возраст которых считается зрелым, на фоне наличия гипотиреоза отмечаются расстройства памяти [34, 41]. Результаты исследования показали, что у людей пожилого возраста с легкой степенью гипотиреоза наблюдается значительное ухудшение результатов психологических тестов [26, 60, 87].

По-прежнему, является нерешенным вопрос о наличии связи между тиреоидной недостаточностью и деменцией либо депрессией у лиц пожилого возраста. В то же время приводятся единичные сведения о том, что у лиц

пожилого возраста с наличием деменции, частота встречаемости гипотиреоза не увеличена относительно такового показателя среди людей с отсутствием психических расстройств, а у пациентов с наличием депрессии данный показатель повышен лишь незначительно [36, 37, 113, 152].

Кроме того, выраженность депрессивных расстройств у людей с компенсированной формой тиреоидной недостаточности оказалась значительно выше, чем в группе людей, страдающих узловой формой зоба, и в группе здоровых лиц, что может являться одной из причин усугубления общего состояния у данной категории больных и ухудшения качества их жизни [26, 37, 60].

У больных с тиреоидной недостаточностью, в лечении которых в течение длительного периода времени применялись тиреоидные гормоны, в 42 % случаев отмечалась декомпенсация гипотиреоза. Благодаря динамическому мониторингу за данными больными удалось добиться у них существенного улучшения компенсации патологии [55, 78, 79, 204].

Частота встречаемости случаев дислипидемии среди больных со стойкой компенсацией тиреоидной недостаточности благодаря использованию в лечении левотироксина выше, чем среди всех людей. У лиц с исходно повышенными показателями ТТГ после наступления компенсации патологии отмечается достоверное уменьшение показателей содержания в сыворотке крови общего холестерина и концентрации ЛПНП, но это не сопровождается заметным уменьшением частоты встречаемости гиперхолестеринемии [74, 97, 104]. Показатели качества жизни у больных с некомпенсированной формой тиреоидной недостаточности оказались ниже, чем у больных с компенсированной формой патологии. По мере наступления эутиреоидного состояния у пациентов с исходно неадекватной замещающей дозой левотироксина улучшаются показатели физического функционирования, а у пациентов с медикаментозным тиреотоксикозом показатели ролевой эмоциональной функции оказались высокими, что отражается на повышении качества их жизни. В то же время, у пациентов с гипотиреозом даже при длительной компенсации патологии почти по

всем показателям качества жизни отмечаются более низкие оценки, чем в группе лиц без тиреоидной патологии [26, 78, 79].

У пациентов с тиреоидной недостаточностью наблюдаются когнитивные нарушения, ослабление памяти, ухудшение внимания, ослабление интеллекта, нарушения сна. При гипотиреозе могут встречаться такие психопатологические синдромы, как депрессия и деменция.

Поражение нервной ткани может быть связано с отеком и развитием в дальнейшем гипоксии. К морфологическим признакам энцефалопатии, обусловленной нарушением тиреоидной функции, относятся: набухание нервных клеток, дегенерация базофильных субстанций нервных клеток вследствие отложения в цитоплазме недоокисленных продуктов метаболизма, а также такие признаки апоптоза нейронов головного мозга, как - уменьшение либо исчезновение базофильного вещества цитоплазмы нейронов, их деформация, которые наиболее ярко определяются в мозжечке, который является высоко чувствительным к гипоксическому состоянию. Выраженность указанных проявлений во многом зависит от степени тиреоидной недостаточности [119].

Для оценки степени когнитивных дисфункций применяется классификация Н.Н. Яхно (2005). Результаты оценки по психометрическим шкалам у пациентов с легкой степенью когнитивных дисфункций могут соответствовать норме с учетом возраста больного либо изменяться незначительно. Окружающие люди могут не наблюдать наличие поведенческих изменений у пациента, как правило, он сам отмечает их у себя. Пациенты жалуются на ослабление внимания, плохое переключение внимания, ухудшение реакции на ситуацию и изменение обстановки. При когнитивных нарушениях умеренной степени исследуемые показатели заметно отклоняются от возрастной нормы, при этом у пациента не наблюдаются ограничения в самостоятельности и независимости, другими словами у них не наблюдается дезадаптация в контексте повседневной жизни. У пациентов с тяжелой формой когнитивных расстройств возникают существенные трудности в повседневной жизни, при этом они могут утратить

самостоятельность и независимость. В нашем случае встречались только признаки легких либо умеренных когнитивных расстройств.

Результаты исследования когнитивных функций на основе эндогенного когнитивного вызванного потенциала характеризуют состояние электрических процессов, связанных с активностью головного мозга [Polich J., Kok A., 1995]. Данные потенциалы могут использоваться в роли объективных критериев при оценке состояния психических функций у людей. Так, когнитивный потенциал P300 входит в группу вызванных потенциалов, с его помощью можно обнаружить наличие расстройств когнитивных функций еще на доклинической стадии. Союз ассоциаций клинических нейрофизиологов рекомендует использовать данный способ диагностики как метода выбора при исследовании вызванных потенциалов в клинической практике [Коберская Н.Н., 2003].

Полагается, что на организацию алгоритмов оказывает влияние наследственный фактор, наличие привычек, прошлый опыт, мотивация испытуемого, его нужды и ожидаемый исход. В основе механизмов, способствующих возникновению ряда патологических алгоритмов адаптационного характера у больных с развитием тиреоидной недостаточности после проведения операции, лежат когнитивные расстройства [50, 77]. Нарушения когнитивных функций сопровождаются ослаблением памяти и расстройствами интеграции разнородных психомоторных качеств [McNally, 1990, Weinstel, 1995]. Возникают расстройства в процессах адаптации, вследствие чего ухудшается приспособление имеющихся алгоритмов к новым условиям.

Данные особенности у пациентов после тотальной струмэктомии начинают наблюдаться в достаточно раннем периоде – спустя 24-48 месяцев после проведения хирургического вмешательства. У пациентов с развитием после хирургического вмешательства гипотиреозом наблюдается наличие четкой взаимосвязи между изменениями когнитивного потенциала P300 и результатами оценки качества жизни. Отклонение латентности доходит до уровня, соответствующего умеренной степени когнитивных дисфункций, спустя 24

месяца после проведения хирургического вмешательства, а до уровня выраженных клинических изменений – при длительности патологии в течение 6-10 лет либо при изначальном наличии тиреоидной недостаточности. Это приводит к ухудшению качества жизни больного, так как существенно осложняет восстановление регулирующих поведение функций.

Полученные в ходе обследования пациента результаты подтверждаются прогрессирующим нарастанием латентности по P300 и волнообразным повышением частоты отклонений. Данные показатели изменяются, как правило, только на ранних стадиях патологии – в течение первых 48 месяцев, после чего они прогрессируют незначительно. Снижение в последующем качества жизни указывает на то, что на некотором этапе, происходит утрата доминирующей роли когнитивной системы в психологических адаптационных механизмах [41].

В дооперационном периоде расстройства когнитивных функций и ухудшение качества жизни у пациентов с гипотиреозом являлись существенно выраженными по сравнению с таковыми при манифестации заболевания в послеоперационном периоде [Halama P., G.Bartsch, G.Meng., 2003; Fu C., Chute D.J., Farag E.S. et al., 2004]. Было установлено, что в общей структуре причин возникновения расстройств когнитивных функций легкой и умеренной степени обменные нарушения занимают третью строчку по своей значимости, уступая место только органическим и васкулярным патологиям ЦНС [Захаров В.В., Яхно Н.Н., 2003]. Этиология возникновения когнитивных нарушений у пациентов с развившимся в послеоперационном периоде гипотиреозом носит органический характер, в связи с чем они имеют хроническое течение и сохраняются на протяжении всей продолжительности жизни, что требует повышенного внимания и больших расходов.

Психоэмоциональный статус больных традиционно отделяют от статуса когнитивных функций, который характеризуется интегральным взаимодействием интеллектуальных способностей и механизмов анализа информации, возникающих в ЦНС [164].

К когнитивным функциям относится память, мышление, пространственная ориентация, понимание, вычисление, обучение, речь, способность рассуждать и другие. Основные особенности когнитивных функций были впервые рассмотрены еще в 40-50-е годы XX века [Head H, 1949; Hebb DO, 1949; Piaget J, 1959].

Нормальное функционирование когнитивной системы обеспечивается психологическим приспособлением человека к психосоциальной среде, в которой он находится. Благодаря когнитивным функциям человек способен получать знания о мире, анализировать их и изменять значимость ситуации и опыта. Реагирование на изменение происходящих ситуаций либо возникающих обстоятельств осуществляется за счет дополнения данных изменений в имеющиеся алгоритмы. К примеру, человек адаптируется к окружающему его миру путем изменения своего поведения [Hindmarch I, 1998].

Согласно данным многих авторов, наиболее эффективным способом лечения пациентов с тиреоидной недостаточностью считается применение левотироксина [83, 96, 100]. Уже спустя 14-21 суток после начала терапии у пациентов с длительной тиреоидной недостаточностью отмечается улучшение общего самочувствия, довольно быстро начинает снижаться масса тела, исчезают отеки, повышаются показатели ЧСС и пульсового давления, однако в течение более длительного времени могут сохраняться осиплость голоса, анемия, а также изменения состояния волос и кожных покровов [40, 87, 103].

При использовании левотироксина в терапии пациентов с СГ отмечается улучшение их субъективного состояния [9, 11, 47, 75, 81, 101], повышаются до нормальных значений систолические интервалы сердца, восстанавливается нервная проводимость и нормальный уровень содержания липидов в сывороточной крови. Благодаря проведению заместительного лечения гормональными препаратами субклиническая форма тиреоидной недостаточности не переходит в стадию манифестации и не развивается острый гипотиреоз после применения фармакологических концентраций йода [19, 58, 134, 185, 186, 211].

Как известно, после наступления стадии компенсации гипотиреоза (показатели ТТГ стабильно находятся в пределах нормы) существует еще ряд проблем, обусловленных заместительным лечением левотироксином. Согласно результатам ряда авторов, у многих больных еще имеются жалобы и обнаруживаются признаки, характерные для гипотиреоза, несмотря на то, что он имеет компенсированный характер (нормальные показатели ТТГ). По данным Р. Saravanan (2002), у больных тиреоидной недостаточностью в стадии компенсации, параметры общего состояния и результаты оценки качества жизни оказались хуже (по показателям нескольких шкал), чем в группе контроля.

Изучая данные особенности, у В.В. Фадеева и Г.И. Мельниченко (2010) возник вопрос о специфичности полученных Р. Saravanan результатов исследования для гипотиреоидного состояния и возможности объяснения ухудшения общего состояния у этих пациентов наличием хронического заболевания. Нередко больной независимо от компенсации патологии испытывает неудовлетворительные чувства только потому, что он осознает себя больным. Причины большинства клинических проявлений заболевания могут носить эмоционально-личностный характер, при этом возможно даже и присоединение психосоматического заболевания.

Для проведения реабилитационных мероприятий большое значение имеет разработка медикаментозного лечения, позволяющего корректировать многие органы и системы, которые не вовлечены в патологический процесс у пациентов с тиреоидной недостаточностью, не сопровождаясь при этом полипрагмазией.

Согласно сведениям некоторых исследователей, у пациентов с острым холециститом и рядом других патологий происходит сбой в функциональной системе печени, отмечается развитие эндотоксикоза и процессов свободнорадикального окисления [23, 25, 59]. В подобной ситуации возникает необходимость включения в схему терапии у данной категории больных препарата, который поможет предупредить развитие и прогрессирование печеночной дисфункции.

Одним из таких эффективных нейропротекторов является Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат), обладающий способностью регуляции гемодинамики головного мозга, позволяет улучшить память, нормализовать психоэмоциональный статус, восстановить моторную функцию, улучшить липидный метаболизм, в результате чего заметно повышается и качество жизни пациента [28].

Положительными свойствами Мексидола являются: уменьшение содержания в крови общего холестерина, ЛПНП; подавление выработки тромбоксана А, лейкотриенов, а также активация процессов выработки простациклина, что позволяет улучшить функциональную способность эндотелия; стабилизация эритроцитарных и тромбоцитарных мембран; усиление активности ферментов-антиоксидантов; нормализация обменных процессов в клетках, повышение энергосинтезирующей функции дыхательной цепи митохондрий.

Использование Мексидола в комплексном лечении пациентов с наличием метаболического синдрома позволяет уменьшить концентрации в сывороточной крови холестерина и триглицеридов, снизить выраженность нарушений функций эндотелия за счет уменьшения общего числа эндотелиальных клеток и количества протромбина и фибриногена, это ведет к восстановлению микроциркуляции. Кроме того, Мексидол оказывает гепатопротекторное влияние при наличии у пациента метаболического синдрома, что отражается в виде уменьшения показателей АЛТ и γ -ГТП к концу первого месяца терапии [68].

Основное влияние Мексидол оказывает на процессы перекисного окисления липидов, протекающие в биомембранах и внутри клетки, подавляя их активность. Также он вступает в реакцию с первичными структурами белков и гидроксильными их радикалами, уменьшает образовавшуюся в головном мозге вследствие патологического процесса высокую концентрацию оксида азота, усиливает активность антиоксидантного фермента СОД, увеличивает количество липидов биологических мембран (фосфатидилсерина и фосфатидилинозита), а также позволяет уменьшить соотношение количества холестерина к количеству

фосфолипидов, оказывая, тем самым, регулирующее влияние на липидный состав [27, 38].

При добавлении в схему базисного лечения ХСН производных 3-оксипиридина способствует восстановлению нормального состояния NO – системы, улучшению вазоконтролирующей функции сосудистого эндотелия [28]. Было выявлено, что при использовании в комплексном лечении кардиоваскулярной патологии препарата милдронат повышается уровень эндотелийзависимой дилатации сосудов, уменьшается степень нарушения эндотелиальной функции, повышаются показатели комплекса интима-медиа [27, 111].

Результаты исследования изменения реологических показателей крови на фоне применения производных 3-оксипиридина свидетельствуют о снижении тромбоцитарной агрегации, улучшении стабилизации мембран кровяных клеток, угнетении процессов тромбо- и фибринообразования [12, 20], о способности препаратов оказывать ингибирующее влияние на фосфодиэстеразу циклических нуклеотидов, в результате чего возрастает активность тромбоцитарной дезагрегации и нормализуется система гемореологии [27, 28].

Отмеченные особенности имеют большое значение для практической медицины, в первую очередь, для персонифицированной, и указывают на возможность применения мексидола в схеме комплексного лечения пациентов с коморбидными патологиями гепатобилиарной системы при гипотиреозе.

Глава 2. Материал и методы исследования

Настоящая работа выполнялась на базе кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии ФГБОУ ВО ИГМА в БУЗ УР «Первая Республиканская клиническая больница МЗ УР» и в БУЗ УР ГКБ 7 МЗ УР в период с 2016 по 2019 годы. Для проведения данного исследования было получено согласие от локального этического комитета при ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России.

2.1. Материалы исследования

У всех участников исследования было получено письменное добровольное согласие, работа выполнялась согласно международным и отечественным законодательным актам о юридических и этических принципах медико-биологических исследований. Перед проведением исследования проводилось информирование пациентов о предстоящей работе, применяемых методов исследования и об их научной и практической значимости.

Для изучения коморбидных заболеваний у пациентов гипотиреозом были обследованы 273 человека, которые находились на учете у врачей-эндокринологов и терапевтов Удмуртской Республики по поводу первичного гипотиреоза.

В результате полноценного изучения первичной документации было выделено 111 больных с заболеваниями гепатобилиарной системы, протекающих на фоне первичного гипотиреоза, которые соответствовали установленным нами критериям включения и исключения из исследования, а также требованиям к формированию исследуемых групп. Из этого числа больных мужчин было 12 человек, а женщин 99. Возраст пациентов в среднем составил $55,8 \pm 16,4$ лет. Период длительности гипотиреоза в среднем составил $18,1 \pm 9,2$ лет. У 63 ($56,7 \pm 14,9\%$) пациентов была установлена хроническая форма аутоиммунного тиреоидита, у 48 ($43,3 \pm 17,5\%$) пациентов в анамнезе имелись операции на

щитовидной железе. Во всех случаях пациенты получали заместительную гормональную терапию с применением тиреоидных гормонов (Рисунок 2.1).

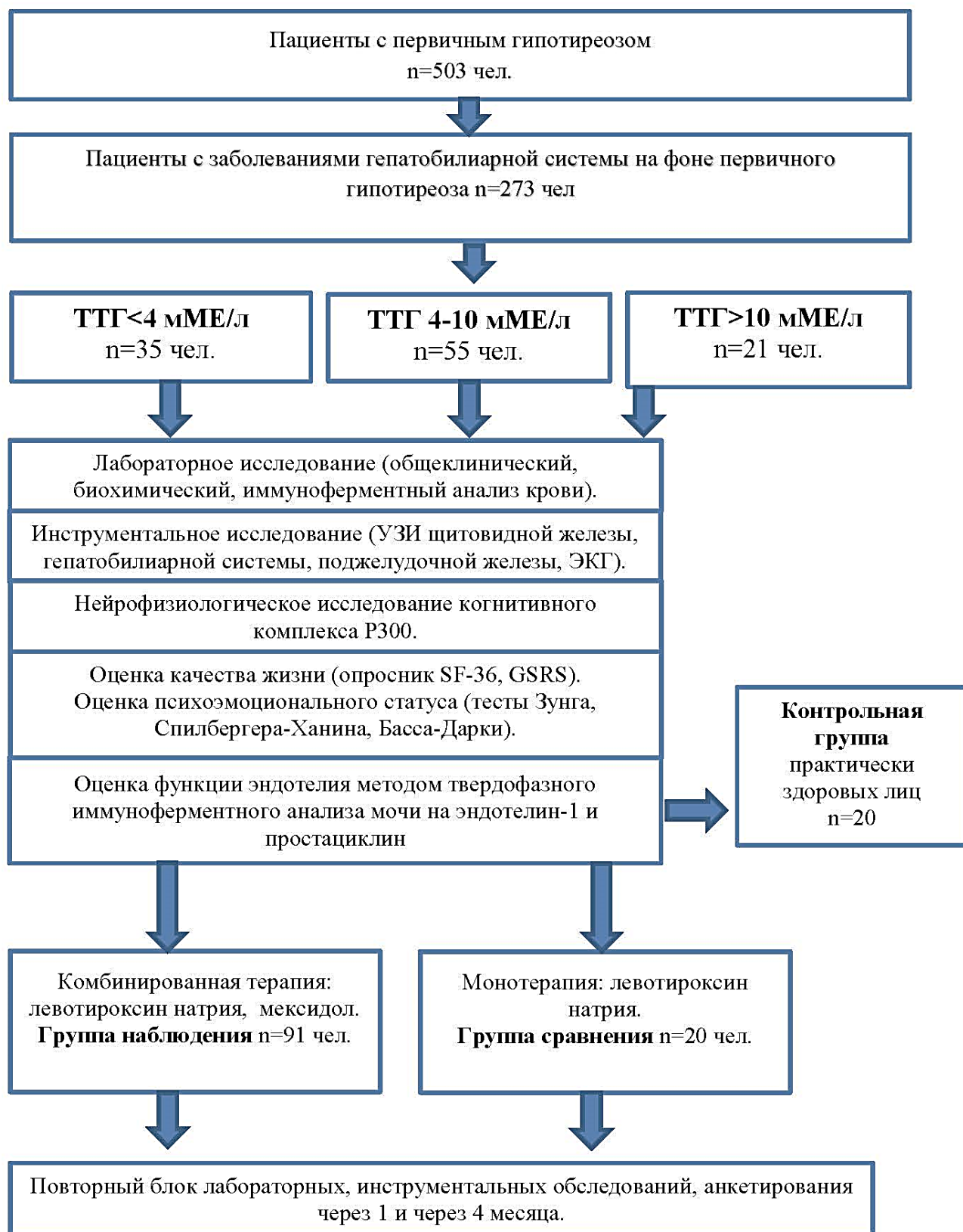


Рисунок 2.1. – Дизайн исследования

Диагноз НАЖБП и НАСГ устанавливался на основании анамнестических данных: исключения приема алкоголя в больших количествах (для пациентов мужского пола - свыше 40 г в сутки, для пациентов женского пола - свыше 20 г в сутки), результатов объективного осмотра (показатели окружности талии, индекса массы тела), наличия вирусных гепатитов, показателей биохимического исследования крови (печеночные ферменты, показатели содержания в крови общего билирубина и его фракций, показатели липидного профиля, результаты УЗИ органов брюшной полости).

Критериями включения пациентов в настоящее исследование являлись:

1. Наличие первичного гипотиреоза.
2. Патологии органов гепатобилиарной системы.
3. Добровольное согласие больного.

Критериями исключения являлись:

1. Наличие гипертиреоза.
2. Наличие сахарного диабета.
3. Тяжёлое состояние пациентов (наличие печеночной недостаточности, ХСН III, IV функциональных классов, наличие хронической почечной недостаточности III-IV стадии).
4. Наличие сопутствующих онкологических патологий.
5. Туберкулёзная инфекция.
6. Острые инфекционные патологии.
7. Вирусные и токсические формы гепатитов.
8. Наличие острых нарушения кардиоваскулярной системы (ОИМ, инсульты).
9. Ослабление функциональной способности почки (снижение показателей СКФ ниже $60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ при вычислении по формуле СКД-EPI).
10. Прием медикаментозных средств, которые оказывают неблагоприятное воздействие на состояние эндотелиальной функции: антиоксидантные препараты, антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, НПВП, бета-адреноблокаторы, нитраты, эстрогенные препараты, статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Все больные были распределены на 3 группы в зависимости от показателей концентрации тиреотропного гормона в крови:

В первую группу вошли 35 больных с компенсированным течением тиреоидной недостаточности (показатели ТТГ менее 4 мМЕ/л). В этой группе пациентов уровень концентрации ТТГ в крови в среднем составил $1,9 \pm 0,4$ мМЕ/л, возраст пациентов составил $56,9 \pm 13,9$ лет, период длительности заболевания составил $13,7 \pm 9,0$ лет. Наличие хронической формы аутоиммунного тиреоидита было диагностировано у 21 (60,0%) пациента, у 14 (40,0%) в анамнезе имелись операции на щитовидной железе. Применяемый в лечении пациентов данной группы препарат левотироксина натрия имел среднюю дозировку $81,9 \pm 23,7$ мкг/сут., что соответствует $1,63$ мкг/кг, для больных пожилого возраста либо при наличии у пациента сопутствующих сердечно-сосудистых патологий средняя доза препарата составляла $0,96$ мкг/кг.

Во вторую группу вошли 55 больных, у которых уровень концентрации ТТГ в крови составлял от 4 до 10 мМЕ/л, данная группа была обозначена нами как «субкомпенсированная». Показатели ТТГ у больных второй группы в среднем составляли $8,4 \pm 1,5$ мМЕ/л, возраст пациентов в среднем составил $54,2 \pm 12,5$ лет, период длительности тиреоидной недостаточности - $17,4 \pm 7,3$ лет. Наличие хронической формы аутоиммунного тиреоидита было диагностировано у 32 (58,2%) больных, у 14 (41,8%) в анамнезе имелись операции на щитовидной железе. Применяемый в лечении пациентов данной группы препарат левотироксина натрия имел среднюю дозировку $95,2 \pm 37,3$ мкг/сут., что соответствует $1,79$ мкг/кг, для больных пожилого возраста либо при наличии у пациента сопутствующих сердечно-сосудистых патологий средняя доза препарата составляла $0,98$ мкг/кг.

В третью группу вошел 21 больной с декомпенсированным течением тиреоидной недостаточности (показатели ТТГ превышали 4 мМЕ/л). В этой группе пациентов уровень концентрации ТТГ в крови в среднем составил $43,5 \pm 26,9$ мМЕ/л, возраст пациентов составил $55,6 \pm 14,7$ лет, период длительности

заболевания составил $11,7 \pm 10,2$ лет. Наличие хронической формы аутоиммунного тиреоидита было диагностировано у 10 (47,6%) пациента, у 14 (52,4%) в анамнезе имелись операции на щитовидной железе. Применяемый в лечении пациентов данной группы препарат левотироксина натрия имел среднюю дозировку $95,2 \pm 37,3$ мкг/сут., что соответствует 1,82 мкг/кг, для больных пожилого возраста либо при наличии у пациента сопутствующих кардиоваскулярных патологии средняя доза препарата составляла 0,99 мкг/кг.

Также, все наблюдаемые нами коморбидные больные были распределены на 2 группы в зависимости от методов терапии. У больных первой группы терапии (группа наблюдения), которую составили 91 пациент с различными показателями концентрации ТТГ, помимо традиционного метода терапии с использованием левотироксина натрия также применялся этилметилгидроксипиридина сукцинат. У больных второй группы терапии (сравнительная группа), которую составили 20 пациентов, лечение заключалось лишь в проведении заместительного гормонального лечения с использованием левотироксина натрия.

С целью более детального исследования коморбидного заболевания, а также особенностей клинического течения патологии и обменных процессов было изучено состояние эндотелиальной функции у 47 больных (исследовались показатели содержания в моче эндотелина-1 и простациклина). С целью установления референсных значений для показателей содержания эндотелина-1 и простациклина, данные показатели были исследованы у 10 практически здоровых лиц, возраст которых в среднем составил $32,4 \pm 6,8$ лет.

2.2. Методы исследования

Общеклиническое обследование

При расспросе, а также методом анкетирования, детально проанализированы жалобы, анамнез и клиническое течение заболеваний, их динамика. Особое внимание уделялось жалобам, которые могли быть вызваны

сопутствующей патологией. Кроме того, изучали медицинскую документацию больных – амбулаторные карты, результаты предыдущих обследований, выписки из стационаров, консультации смежных специалистов. Выясняли, как были распознаны эти заболевания, примерную их давность до установления диагноза. Анализировали медикаментозное лечение больных, эффективность терапии.

Уточняли наследственную отягощённость по гипотиреозу, патологии печени и желчевыводящих путей. Исключали наличие вредных привычек. Обращали внимание на профессионально-трудовой анамнез: работа на вредном производстве, в сфере питания, организация режима питания на рабочем месте.

Лабораторная диагностика

Общий анализ крови выполнялся на гематологическом анализаторе CellDynRuby, производства фирмы Abbott (Германия), общий анализ мочи – на мочевом анализаторе UX2000, производства фирмы Sysmex (Япония).

Уровень гликемии определяли ферментативным методом на анализаторе «Архитект 8000 (Architect 8000)». Уровень HbA1C (%) исследовали на аппарате «Nycocard-reader».

Состояние функции печени оценивали по уровню билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ крови, который определяли с помощью УФ кинетического теста. Единицы измерения: Ед/л. Содержание общего билирубина определяли колориметрическим фотометрическим методом.

Состояние липидного обмена – по данным липидного спектра крови, проведенного на аппарате «Architect 8000». Общий холестерин исследовали ферментативным методом, ХС-ЛПНП – прямым измерением, ТГ в сыворотке крови – ферментативным колориметрическим методом. Единицы измерения: ммоль/л.

Оценивался уровень креатинина крови и мочи, электролитов крови и мочи (натрий, магний, калий, кальций), мочевой кислоты в крови и моче.

Функция эндотелия изучалась по результатам лабораторных исследований эндотелина-1 (EDN1) методом твердофазного иммуноферментного анализа ИФА моче набором CEA482Hu Cloud-Clone Corp. USA, Houston на иммуноферментном

анализаторе Stat-Fax-2100. Простациклин (PGI₂), определен методом ИФА мочи набором CEA727Ge Cloud-Clone Corp. USA, Houston. на иммуноферментном анализаторе Stat-Fax-2100.

Определение уровня ТТГ, свТ₄, АТ-ТПО, АТ-ТГ иммуноферментным методом на автоматическом анализаторе IEMS «Labsystems» (Финляндия).

Определение иммуноглобулинов М и G для выявления вирусных гепатитов В и С проводилось на видеоцифровом иммунохроматографическом анализаторе «Рефлеком» (Россия).

Инструментальные методы

Оценка морфофункционального состояния щитовидной железы: УЗИ щитовидной железы на аппарате «SIGMA iris 210» (Франция) с датчиком 7,5 мГц.

Всем пациентам проведена 12-канальная ЭКГ. Для оценки состояния печени, желчного пузыря, желчных протоков, поджелудочной железы и почек всем пациентам проведено УЗИ органов брюшной полости и почек на аппарате «Esaote MyLab». При этом оценивали размеры печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, их структуру, состояние внутривенных желчных протоков, диаметр воротной вены. При исследовании желчного пузыря обращали внимание на его форму, размеры, объем, содержимое (при наличии камней в ЖП, их размеры и количество), признаки холецистита (уплотнение и/или утолщение стенок желчного пузыря), диаметр холедоха.

Для расширенной характеристики состояния эндотелия анализировались показатели триплексного сканирования сосудов головы и шеи с ЦДК Philips HD7 XE, линейным датчиком 12-5 МГц и секторным 4-2 МГц, а также проводилась методика Р300 (метод исследования когнитивных вызванных потенциалов). Сущность заключается в том, что выделяются не просто реакции на тот или иной стимул, связанный с приходом афферентации, а анализируются эндогенные события, происходящие в мозге, связанные с распознаванием и запоминанием стимула. При выделении ответов на редкие значимые стимулы появляется большая позитивная волна в области 300 мс – как следствие, напрямую связанное с когнитивными функциями мозга. Исследования

проводилось на нейрофизиологическом комплексе «Нейро-МВП» фирмы «Нейрософт» (Россия).

2.3. Психометрическое тестирование, оценка качества жизни

Оценка качества жизни осуществлялась по опроснику SF-36. Были изучены следующие параметры, измеряемые в баллах: физическое функционирование (physical functioning - PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (role-physical functioning - RP), интенсивность боли (bodily pain - BP), общее состояние здоровья (general health - GH), жизненная активность (vitality - VT), социальное функционирование (social functioning - SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (role emotional - RE), психическое здоровье (mental health - MH). Так же качество жизни оценивалось по гастроэнтерологическому опроснику GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) по следующим параметрам: DS – диарейный синдром, IS – диспепсический синдром, CS – констипационный синдром, AP – синдром абдоминальной боли, RS – рефлюксный синдром. Состояние психического здоровья уточнялось по показателям наличия и уровня депрессии с помощью теста Зунга, ситуативной и личностной тревожности – теста Спилбергера-Ханина, уровня агрессии – теста Басса-Дарки.

2.4. Методики лечения

Все пациенты с гипотиреозом получали заместительную терапию препаратами левотироксина натрия в дозировке от 25 мкг/сут до 200 мкг/сут. Средняя доза левотироксина натрия, принимаемая пациентами – $95,5 \pm 42,1$ мкг/сут.

Пациентам, включенным в исследование не ранее, чем за 3 месяца был отменен прием гепатопротекторных препаратов.

Пациенты получали терапию сопутствующих заболеваний согласно стандартам. Но в изучаемых группах количество препаратов, принимаемых пациентами и потенциально влияющих на эндотелий, не отличалось.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол) – антиоксидантный препарат, ингибитор свободнорадикальных процессов, мембранопротектор, обладающий антигипоксическим, ноотропным действием.

Мексидол ингибирует перекисное окисление липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга.

Показания к применению: энцефалопатии различного генеза (дисциркуляторные, дисметаболические, посттравматические, смешанные); легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза; тревожные расстройства при невротических и неврозоподобных состояниях.

Пациенты получали этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол) внутривенно капельно 250 мг в сутки в течение 10 дней, затем в первые 3 дня 250 мг 1 раз в день внутрь, далее 250 мг 3 раза в день.

2.5. Методы статистической обработки

Проведена с помощью программ Statistica-6.1 и StatPlus 2009 Professional 5.8.4.

При выборе методов статистической обработки изучалось распределение признаков с помощью критерий Шапиро-Уилка, а также показателей асимметрии и эксцесса.

В тексте и таблицах полученные на выборках средние и относительные величины были представлены (с целью распространения выводов на генеральные совокупности) в виде доверительных (95 %) интервалов: средние величины – $M \pm 2m$ (при нормальном распределении) или $Me (x_j - x_k)$, относительные величины – $\% \pm 2m$.

Для выборочных процентных показателей, равных 0 или 100 %, а также при

$n < 30$, использовалась поправка Ван дер Вардена [115]: при расчете числитель дроби увеличивается на 1, а n – на 2, при вычислении стандартной ошибки (m) n увеличивается на 3.

Для определения достоверного различия дисперсий признаков применялся критерий Фишера F . При оценке статистической достоверности различий (p) в независимых выборках для количественных признаков (при нормальном распределении) использовалось сравнение средних (M) с помощью параметрических критериев – двухвыборочный t -критерий (гомоскедастический при равенстве дисперсий, гетероскедастический при их не равенстве); при отсутствии нормального распределения применялся U -критерий Манна-Уитни (U). В зависимых выборках (например, до и после лечения) при нормальном распределении использовался парный t -критерий, при отсутствии нормального распределения – парный критерий Вилкоксона (T). При сравнении трех независимых выборок использовался критерий Краскела-Уоллиса.

Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ [90].

Корреляционную зависимость определяли с помощью коэффициента корреляции Спирмена (R). Силу корреляции оценивали в зависимости от значения коэффициента корреляции: $|R| \leq 0,3$ – слабая корреляция; $0,3 < |R| < 0,7$ – умеренная корреляция; $|R| \geq 0,7$ – сильная корреляция. Статистически значимыми во всех расчетах считали различия при $p < 0,05$.

Для изучения факторов риска применялся метод множественной регрессии с построением математических моделей вида:

$$Y = K_0 + K_1X_1 + K_2X_2 + K_3X_3 + \dots + K_nX_n,$$

где Y – значение вероятности результирующего (зависимого) признака, $X_{1,2,3,\dots,n}$ – значения признаков-факторов (влияющих признаков), $K_{1,2,3,\dots,n}$ – коэффициенты регрессии, K_0 – свободный член уравнения. Для оценки степени сопряженного влияния факторов на результат вычислялся коэффициент множественной корреляции R . Статистическая достоверность регрессии оценивалась по критерию Фишера F при $p < 0,05$ [90].

ROC-анализ для оценки чувствительности и специфичности проводился с помощью программы MedCalc® 15.8 Portable (© MedCalc Software, 1993-2014).

Результаты статистической обработки данных представлены в виде таблиц, рисунков, диаграмм.

Глава 3. Коморбидность при гипотиреозе: патологии печени и желчевыделительной системы и эндотелиальная дисфункция

3.1. Коморбидные заболевания и гипотиреоз

Наличие соматических патологий у наблюдаемых больных определены на основании анамнестических данных. Планируемые согласно составленному проекту методы обследования не были направлены на дополнительное исследование соматических патологий. В связи с этим вполне вероятно, что при более глубоком обследовании пациентов частота встречаемости соматических патологий могла бы отличаться.

Ведущим критерием для включения больных в настоящее исследование являлось наличие у них гипотиреоза. В общей структуре сопутствующих патологий (рисунок 3.1) отмечалось превалирование патологий гепатобилиарной системы - у 111 больных. Далее по убывающей идут кардиоваскулярные патологии - у 79 больных, патологии верхних отделов пищеварительного тракта - у 56 больных. Редко встречались патологии ЛОР органов, а также патологии кроветворной системы – у менее 5 больных.

По частоте встречаемости коморбидных патологий среди больных с послеоперационной тиреоидной недостаточностью и больных с дефицитом тиреоидных гормонов, обусловленным наличием хронической формой аутоиммунного тиреоидита, не отмечались статистически значимых различий (рисунок 3.1).

Частота встречаемости кардиоваскулярных патологий, а также заболеваний дыхательных путей и верхних отделов пищеварительного тракта среди больных с длительностью течения гипотиреоза свыше 5 лет оказалась статистически значимо выше, чем среди пациентов с меньшей длительностью течения данного заболевания (рисунок 3.2).

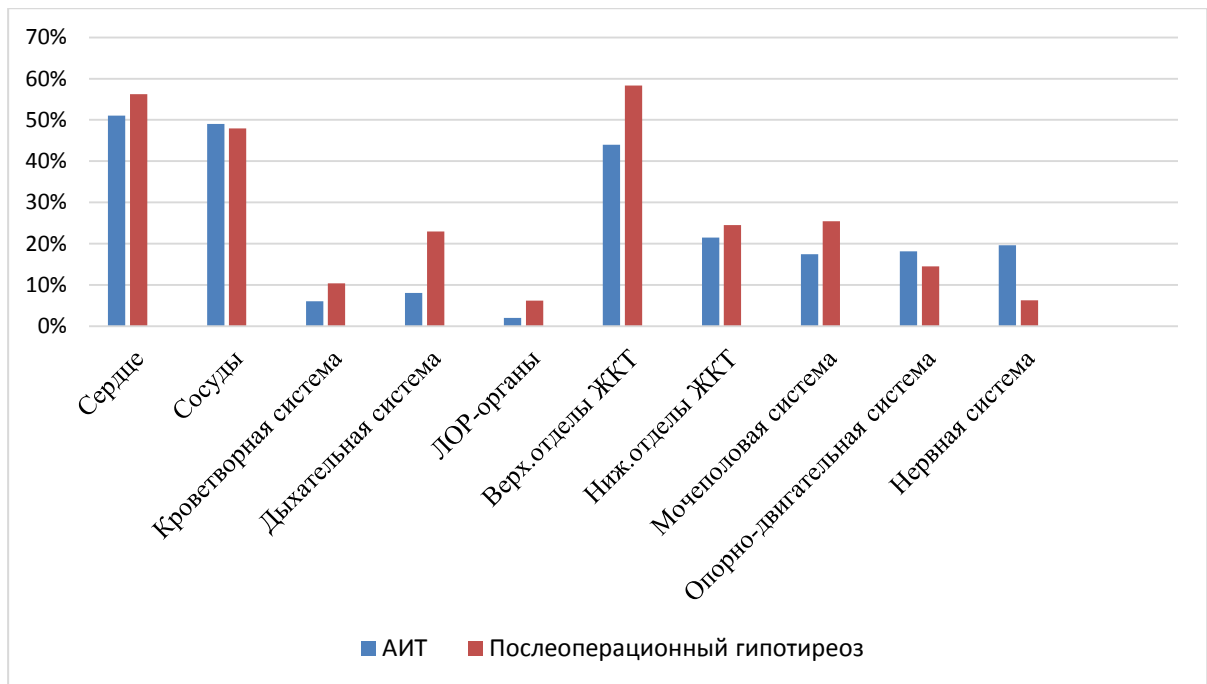


Рисунок 3.1. – Характер коморбидных заболеваний, отмечаемых у больных гипотиреозом

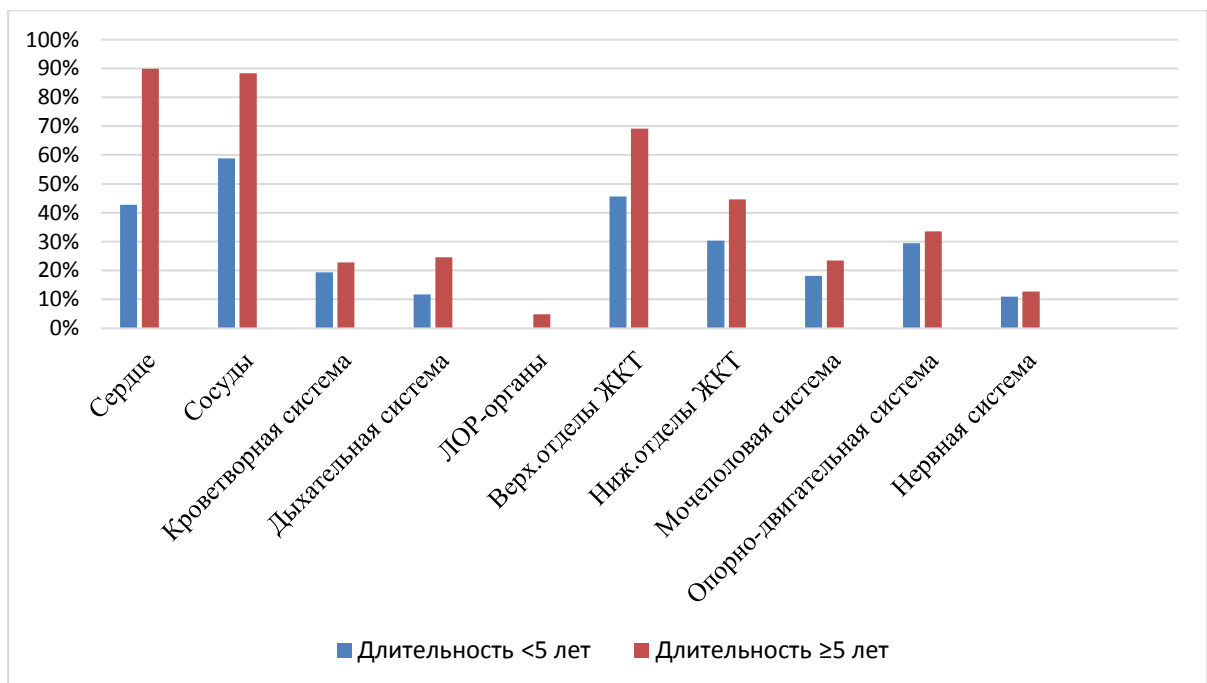


Рисунок 3.2. – Частота встречаемости коморбидных заболеваний с учетом длительности течения гипотиреоза

В ходе изучения частоты встречаемости коморбидных заболеваний в зависимости от уровня концентрации ТТГ было установлено, что чаще других отмечались кардиоваскулярные патологии, а также заболевания респираторной и костно-суставной систем среди пациентов с более высокими показателями ТТГ. Таким образом, можно заключить, что отмечаемые значительные изменения в показателях функциональной способности всех органов и систем наблюдаются чаще у пациентов с декомпенсированной формой тиреоидной недостаточности, что требует проведения оптимального заместительного лечения гормональными препаратами, а также нормализации обменных процессов (рисунок 3.3).

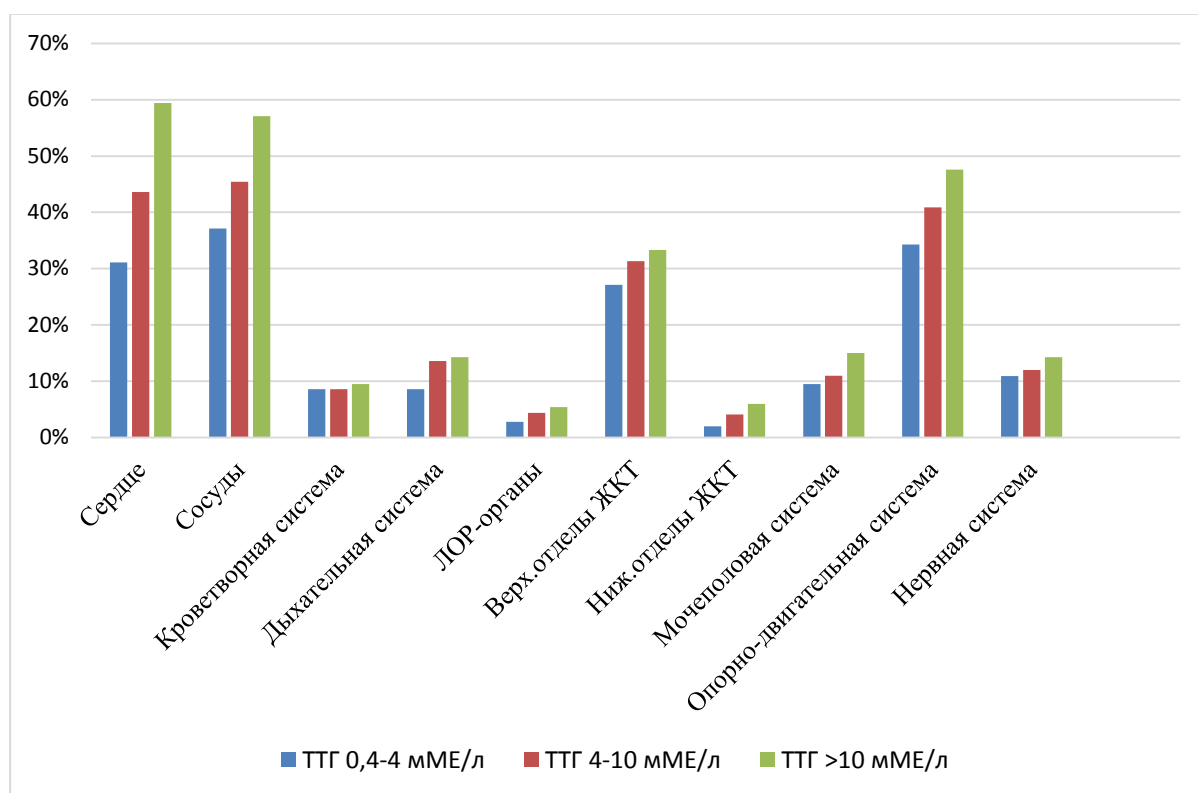


Рисунок 3.3. – Частота встречаемости коморбидных заболеваний с учетом показателей ТТГ

3.2. Заболевания печени и билиарного тракта при гипотиреозе

Среди наблюдаемых больных с первичным гипотиреозом в 64 (57,6%) случаях отмечалось наличие хронического панкреатита, у 62 (55,8%) больных имелся хронический бескаменный холецистит, у 47 (42,7%) пациентов -

неалкогольная жировая болезнь печени, у 18 (16,2%) больных отмечалась дисфункция желчного пузыря, а у 16 (14,4 %) пациентов - желчекаменная болезнь.

В ходе изучения частоты встречаемости патологии гепатобилиарной системы среди больных с гипотиреозом, обусловленным наличием хронической формы аутоиммунного тиреоидита, и среди больных с гипотиреозом, обусловленным операциями на щитовидной железе, было обнаружено, что во втором случае частота встречаемости желчекаменной болезни оказалась статистически значимо выше ($p = 0,04$) (таблица 3.1).

Таблица 3.1. - Распространенность заболеваний гепатобилиарной системы в зависимости от этиологии гипотиреоза n (% \pm 2m)

Патология	Аутоиммунный тиреоидит	Послеоперационный гипотиреоз	p
Желчнокаменная болезнь	0	16 (33,3 \pm 3,4)	0,04
Хронический холецистит	31 (72,1 \pm 2,9)	33 (66,7 \pm 2,9)	0,76
НЖБП	21 (63,3 \pm 5,8)	26 (54,2 \pm 4,2)	0,11
Функциональное расстройство желчного пузыря	10 (23,2 \pm 8,8)	8 (16,6 \pm 10,1)	0,55
Хронический панкреатит	30 (69,7 \pm 3,0)	34 (70,8 \pm 2,7)	0,11

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами пациентов

В ходе изучения частоты встречаемости патологий гепатобилиарной системы среди больных с гипотиреозом было установлено, что у пациентов с декомпенсированной формой тиреоидной недостаточности по сравнению с пациентами с компенсированным гипотиреозом чаще встречались такие патологии, как ЖКБ, неалкогольная жировая болезнь печени, хронический

холецистит и хронический панкреатит. В то же время у больных с субкомпенсированной и декомпенсированной формами гипотиреоза с уровнем ТТГ более 10 мМЕ/л чаще обнаруживались функциональные нарушения желчного пузыря (таблица 3.2).

Таблица 3.2. – Характер сопутствующей патологии гепатобилиарной системы с учетом уровня концентрации ТТГ n (% ± 2m)

Патология	ТТГ 0,4-4 мМЕ/л	ТТГ 4-10 мМЕ/л	ТТГ >10 мМЕ/л	р
Желчнокаменная болезнь	2 (5,7±4,0)	5 (9,1±9,5)	9 (42,8±11,3)	0,002
Хронический холецистит	14 (40,0±4,8)	28 (50,9±3,6)	20 (95,2±4,0)	0,001
НЖБП	10 (28,6±7,5)	17 (30,9±5,0)	19 (90,5±15,3)	0,0067
Функциональное расстройство желчного пузыря	3 (8,6±11,1)	4 (7,3±8,1)	11(52,3±16,5)	0,001
Хронический панкреатит	17 (48,6±6,8)	27(49,1±4,4)	20 (95,2±4,0)	0,008

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами пациентов

Нами изучен характер сопутствующей патологии гепатобилиарной системы у пациентов с гипотиреозом в зависимости от длительности заболевания. У больных гипотиреозом с длительностью течения заболевания более 5 лет чаще встречалось наличие желчекаменной болезни (р = 0,01) (таблица 3.3).

Во всех случаях во время первичного осмотра больные чаще жаловались на расстройства пищеварения и наличие болей.

Таблица 3.3. - Характер патологии гепатобилиарной системы у пациентов с гипотиреозом в зависимости от длительности его течения n (% ± 2m)

Патология	Длительность заболевания до 5 лет	Длительность заболевания более 5 лет	p
Желчнокаменная болезнь	1 (5,8 ± 6,1)	15 (23,4 ± 5,8)	0,01
Хронический холецистит	12 (70,6 ± 5,7)	50 (78,1 ± 3,5)	0,23
НАЖБП	7 (41,1 ± 11,1)	40 (42,5 ± 2,8)	0,14
Функциональное расстройство желчного пузыря	3 (17,6 ± 6,4)	15 (23,4 ± 4,6)	0,67
Хронический панкреатит	13 (76,5 ± 3,5)	51 (79,7 ± 3,5)	0,12

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами пациентов

Было установлено, что у больных, у которых показатели ТТГ не превышали 10 мМЕ/л, реже наблюдались такие жалобы, как отрыжка съеденной пищей (p < 0,01), наличие болей ноющего (p = 0,02) и тупого (p = 0,01) характера, появление болей в послеобеденное время (p = 0,01) и наличие болей в правой подреберной области (p = 0,04). Больные с декомпенсацией гипотиреоза чаще, чем больные с компенсацией заболевания жаловались на рвоту (p = 0,03) и запоры (p = 0,01) (таблица 3.4).

Таким образом, можно заключить, что у всех больных с гипотиреозом и сопутствующими патологиями гепатобилиарной системы отмечались признаки диспепсического синдрома, которые были наиболее выраженными у пациентов с более высокими показателями ТТГ.

Таблица 3.4. – Характер диспепсических жалоб у пациентов с гипотиреозом в зависимости от концентрации ТТГ п (% ± 2m)

Жалобы	ТТГ 0,4-4 мМЕ/л	ТТГ 4-10 мМЕ/л	ТТГ >10 мМЕ/л	р
Снижение аппетита	7 (20,0 ± 15,2)	8 (14,5 ± 16,1)	5 (23,8 ± 21,3)	0,51
Повышение аппетита	15 (42,8 ± 17,3)	23 (41,8 ± 11,9)	14 (66,7 ± 12,0)	0,34
Сухость во рту	26 (72,3 ± 11,6)	38 (69,1 ± 10,2)	20 (95,2 ± 4,9)	0,16
Горечь во рту	21 (60,0 ± 15,7)	25 (45,4 ± 10,1)	13 (61,9 ± 6,9)	0,69
Кислый вкус во рту	5 (14,3 ± 11,6)	12 (21,8 ± 14,3)	6 (28,6 ± 20,2)	0,23
Синдром желудочной диспепсии	28 (80,0 ± 2,0)	51 (92,7 ± 2,0)	21 (100,0 ± 0)	0,07
Отрыжка:				
• горьким	20 (57,1 ± 2,0)	22 (40,0 ± 10,7)	14 (66,7 ± 4,5)	0,45
• съеденной пищей	11 (31,4 ± 12,8)	18 (32,7 ± 8,2)	19 (90,5 ± 5,2)	<0,01
• воздухом	11 (31,4 ± 14,7)	23 (41,8 ± 7,4)	14 (56,9 ± 7,4)	0,51
• кислым	7 (20,0 ± 16,3)	12 (21,8 ± 9,1)	7 (33,3 ± 9,1)	0,18
• тухлым яйцом	5 (14,3 ± 17,5)	8 (14,5 ± 15,9)	4 (16,4 ± 10,7)	0,14
Тошнота	28 (80,0 ± 14,5)	49 (89,1 ± 11,9)	20 (95,2 ± 4,9)	0,42
Рвота	4 (11,4 ± 11,6)	20 (36,4 ± 11,8)	9 (42,8 ± 7,5)	0,03
Болевой синдром:	28 (80,0 ± 12,1)	46 (83,6 ± 2,0)	21 (100,0)	0,32
• правое подреберье	11 (31,4 ± 10,9)	24 (43,6 ± 11,9)	18 (85,7 ± 7,2)	0,04
• левое подреберье	18 (51,4 ± 12,1)	20 (57,1 ± 9,1)	15 (71,4 ± 12,0)	0,27
• эпигастральная область	15 (42,8 ± 6,1)	17 (30,9 ± 5,7)	6 (28,6 ± 20,2)	0,71
• околопупочная область	1 (2,8 ± 100,0)	2 (3,6 ± 16,5)	3 (14,3 ± 11,8)	0,45
Боли:				
• ноющие	10 (28,6 ± 2,0)	24 (43,6 ± 11,9)	20 (95,2 ± 4,9)	0,02

Продолжение таблицы 3.4

• тупые	10 (28,6 ± 2,0)	18 (32,7 ± 8,2)	18 (85,7 ± 7,2)	0,01
• тянущие	12(34,2 ± 14,3)	12 (36,7 ± 9,1)	9 (42,8 ± 8,4)	0,21
• острые	5 (14,3 ± 17,5)	5 (9,1 ± 14,3)	3 (14,3 ± 11,8)	0,22
• колющие	2 (5,7 ± 23,2)	7 (12,7 ± 2,5)	1 (4,7 ± 100)	0,06
• схваткообразные	2 (5,7 ± 23,2)	4 (7,3 ± 15,0)	3 (14,3 ± 11,8)	0,77
• режущие	0	4 (7,3 ± 15,0)	2 (9,5 ± 29,3)	0,08
• после еды	24 (68,5 ± 9,7)	45 (81,8 ± 5,7)	21 (100,0 ± 0)	0,03
• до еды	0	0	0	-
• в первой половине дня	3 (8,5 ± 11,6)	1 (1,8 ± 100,0)	1 (4,7 ± 100)	0,71
• во второй половине дня	11 (31,4 ± 16,9)	24 (43,6 ± 11,9)	13 (61,9 ± 6,3)	0,01
• в любое время	5 (14,3 ± 17,5)	5 (9,1 ± 14,3)	3 (14,3 ± 11,8)	0,33
Вздутие живота	26 (74,3 ± 11,6)	53 (96,4 ± 10,2)	20 (95,2 ± 4,9)	0,41
Переполнение и тяжесть в животе	31 (88,6 ± 11,6)	51 (92,7 ± 10,2)	19 (90,5 ± 5,2)	0,54
Синдром кишечной диспепсии:				
	35 (100,0 ± 0)	54 (98,2 ± 9,8)	21 (100,0 ± 0)	0,33
• понос	5 (14,3 ± 17,5)	7 (12,7 ± 2,5)	4 (16,4 ± 10,7)	0,87
• запор	19 (54,3 ± 17,4)	20 (57,1 ± 9,1)	19 (78,5 ± 5,2)	0,01
Патологические примеси в кале				
	19 (54,3 ± 11,7)	20 (57,1 ± 9,1)	17 (80,9 ± 8,4)	0,64
Метеоризм	28 (80,0 ± 16,6)	49 (89,1 ± 11,9)	19 (78,5 ± 5,2)	0,74

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами пациентов

Стоит отметить, что у многих больных гипотиреозом наблюдались такие характерные для данной патологии жалобы, как: изменчивость настроения – в 83 (98,8±0,4 %) случаях, общее недомогание – в 81 (96,4±2,1 %) случае, уменьшение работоспособности – в 80 (95,2±2,4 %) случаях. Более редкими были жалобы на чувство удушья, появление кашля и огрубление кожи в области локтей. В группе пациентов, у которых уровень концентрации ТТГ превышал 10 мМЕ/л, достоверно чаще, чем у пациентов с более низкими показателями ТТГ,

наблюдались жалобы на повышенную дневную сонливость, болевые ощущения в области суставов, повышенную потерю волос, чувство холода, появление приступов удушья, огрубление кожи в области локтей. Пациенты с декомпенсированной формой гипотиреоза чаще, чем пациенты с субкомпенсированной формой патологии жаловались на появление болей в области сердца и наличие кашля (таблица 3.5).

Таблица 3.5. – Характер жалоб у коморбидных больных в зависимости от уровня ТТГ п ($\% \pm 2m$)

Жалоба	ТТГ 0,4-4 мМЕ/л	ТТГ 4-10 мМЕ/л	ТТГ >10 мМЕ/л	р
Изменения в настроении	30 (85,7 \pm 5,5)	49 (89,1 \pm 4,4)	21 (100,0 \pm 0)	0,78
Общая слабость	28 (80,0 \pm 7,7)	48 (87,3 \pm 4,8)	21 (100,0 \pm 0)	0,53
Снижение работоспособности	28 (80,0 \pm 7,7)	47 (85,4 \pm 5,1)	20 (95,2 \pm 4,9)	0,54
Сонливость в дневное время	15 (42,8 \pm 6,1)	25 (45,4 \pm 10,2)	20 (95,2 \pm 4,9)	0,01
Боли в суставах	11 (31,4 \pm 14,7)	15 (27,3 \pm 11,9)	20 (95,2 \pm 4,9)	0,01
Выпадение волос	10 (28,5 \pm 15,0)	23 (41,8 \pm 10,5)	20 (95,2 \pm 4,9)	0,02
Боли в области сердца	18 (51,4 \pm 12,1)	21 (38,2 \pm 10,8)	20 (95,2 \pm 4,9)	0,01
Зябкость	10 (28,5 \pm 15,0)	23 (41,8 \pm 10,5)	20 (95,2 \pm 4,9)	0,01
Одышка	18 (51,4 \pm 12,1)	20 (57,1 \pm 9,1)	18 (85,7 \pm 7,2)	0,62
Чувство кома в горле	14 (40,0 \pm 13,6)	23 (41,8 \pm 10,5)	16 (76,2 \pm 11,0)	0,31
Чувство удушья	14 (40,0 \pm 13,6)	21 (38,2 \pm 10,8)	18 (85,7 \pm 7,2)	0,01
Кашель	14 (40,0 \pm 13,6)	17 (30,9 \pm 5,7)	19 (78,5 \pm 5,2)	0,01
Гиперкератоз локтей	9 (25,7 \pm 15,4)	15 (27,3 \pm 11,9)	14 (66,7 \pm 4,5)	0,01

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами пациентов

Характер выраженности диспепсических синдромов оценивали по результатам специального опросника GSRS. Согласно полученным результатам между группами больных с тиреоидной недостаточностью, обусловленной аутоиммунным тиреоидитом, и больных с гипотиреозом, обусловленным операциями на щитовидной железе, не наблюдались статистически значимых различий в показателях опросника GSRS, при этом концентрации ТТГ в обеих группах больных была сопоставимой ($12,1 \pm 7,1$ мМЕ/л и $14,9 \pm 9,1$ мМЕ/л, соответственно) (таблица 3.6).

Таблица 3.6. - Оценка клинических синдромов у коморбидных пациентов по опроснику GSRS в зависимости от этиологии гипотиреоза $M \pm 2m$

Показатель	Хронический аутоиммунный тиреоидит n = 63	Послеоперационный гипотиреоз n = 48	p
DS	$8,5 \pm 0,9$	$6,8 \pm 1,0$	0,15
IS	$13,6 \pm 0,8$	$13,3 \pm 0,8$	0,22
CS	$12,4 \pm 1,1$	$11,5 \pm 0,5$	0,59
AP	$5,5 \pm 0,5$	$5,2 \pm 0,5$	0,53
RS	$8,1 \pm 0,8$	$8,1 \pm 1,0$	0,41
Общий балл	$52,6 \pm 2,4$	$41,9 \pm 3,4$	0,23

Примечание: DS – диарейный синдром, IS – диспепсический синдром, CS – констипационный синдром, AP – синдром абдоминальной боли, RS – рефлюксный синдром, p – статистическая значимость различия показателей между группами пациентов

В группе больных, у которых концентрация ТТГ не превышала 4 мМЕ/л, с достоверной значимостью реже наблюдались признаки диспепсического синдрома ($p=0,007$), различного характера рефлюксы ($p=0,002$) и болевого синдрома ($p=0,005$) (таблица 3.7).

Таблица 3.7. – Показатели оценки клинических синдромов у наблюдаемых больных согласно опроснику GSRS с учетом концентрации ТТГ ($M \pm 2m$)

Показатель	ТТГ 0,4-4 мМЕ/л n=35	ТТГ 4-10 мМЕ/л n=55	ТТГ >10 мМЕ/л n=21	p
DS	4,6±1,6	6,4±1,3	6,9±1,9	0,15
IS	7,6±1,3	11,1±1,1	17,1±1,5	0,007
CS	11,0±1,6	12,2±1,5	12,1±2,0	0,59
AP	4,3±0,4	6,0±0,9	8,7±1,1	0,005
RS	5,8±0,9	9,3±1,3	9,5±1,9	0,002
Общий балл	41,8±11,1	48,0±11,8	49,3±10,7	0,23

Примечание: DS – диарейный синдром, IS – диспепсический синдром, CS – констипационный синдром, AP – синдром абдоминальной боли, RS – рефлюксный синдром, p – статистическая значимость различия показателей между группами пациентов

У больных с длительностью течения гипотиреоза не более 5 лет с достоверной значимостью реже отмечались жалобы на диарею и боли в животе, по сравнению с пациентами с давностью гипотиреоза более 5 лет ($p < 0,05$), при этом показатели ТТГ в этих группах больных составлял соответственно, $13,3 \pm 28,9$ мМЕ/л и $9,2 \pm 4,1$ мМЕ/л (таблица 3.8).

Таблица 3.8. - Показатели оценки клинических синдромов у наблюдаемых больных гипотиреозом согласно опроснику GSRS с учетом длительности заболевания ($M \pm 2m$)

Показатель	Давность до 5 лет	Давность 5 и более лет	p
DS	5,7 ± 1,7	10,5 ± 0,8	0,03
IS	12,0 ± 1,4	13,7 ± 0,6	0,40
CS	10,0 ± 1,8	12,5 ± 0,7	0,28
AP	5,2 ± 1,1	5,4 ± 0,4	0,11
RS	6,3 ± 1,7	10,8 ± 0,7	0,02
Общий балл	35,6 ± 5,4	40,4 ± 2,4	0,73

Примечание: DS – диарейный синдром, IS – диспепсический синдром, CS – констипационный синдром, AP – синдром абдоминальной боли, RS – рефлюксный синдром, p – статистическая значимость различия показателей между группами пациентов

Выраженность клинических симптомов увеличивается при ухудшении компенсации гипотиреоза. Большая выраженность диспепсического, рефлюксного синдромов, синдрома абдоминальной боли отмечается в группе пациентов с показателями ТТГ, превышающими 4 мМЕ/л. Это обуславливается тем, что недостаток тиреоидных дефицит неблагоприятно отражается на двигательной функции кишечника. На выраженность клинических признаков заболевания не оказывают значимого влияния продолжительность течения гипотиреоза и его причины.

При объективном осмотре больных с тиреоидной недостаточностью в 54 (64,3 ± 6,5 %) случаях было обнаружено увеличение размеров печени, а у 30 (35,7 ± 8,7 %) пациентов эти размеры находились в пределах нормы.

Во время УЗ исследования печени и билиарного тракта у больных с показателями ТТГ <4 мМЕ/мл и ТТГ >4 мМЕ/мл не наблюдались статистически значимые различия в структурных изменениях. У многих больных с компенсированной формой тиреоидной недостаточности и с декомпенсированной формой патологии обнаруживались диффузные изменения печеночной паренхимы (в 55,2±12,8 и 57,4±9,7 % случаев, соответственно) и увеличение размеров печени (в 44,8±14,3 и 46,8±10,9 % случаев, соответственно). У пациентов данных групп также отмечалось увеличение толщины стенок желчного пузыря (в 34,5±15,8 % и 53,2±10,2 % случаях, соответственно), а также наличие камней в его просвете (в 27,6±3,2 и 38,3±11,8 % случаев, соответственно). Кроме того, у пациентов с компенсированной формой гипотиреоза и с декомпенсированной формой патологии обнаруживались диффузные изменения поджелудочной железы (в 72,4±10,0 % и 80,8±6,4 % случаев, соответственно), а также уплотнение головки поджелудочной железы (в 13,8±19,9 и 10,6±15,4 % случаев, соответственно).

При проведении сравнительного анализа результатов УЗ исследования печени и билиарного тракта у больных гипотиреозом, обусловленным аутоиммунным тиреоидитом, и гипотиреозом, обусловленным операциями на

щитовидной железе, не отмечались статистически значимые различия. У этих больных чаще обнаруживались диффузные изменения в печеночной паренхиме и поджелудочной железе, увеличение размеров печени, уплотнение головки поджелудочной железы, увеличение толщины стенок желчного пузыря, наличие камней в его просвете.

У больных с давностью развития гипотиреоза до 5 лет статистически значимо реже обнаруживались структурные изменения, чем в группе больных с длительностью данной патологии более 5 лет ($p = 0,03$), в частности, диффузные изменения в этих группах отмечались в $44,7 \pm 15,1$ и $65,1 \pm 7,3$ % случаев, соответственно), увеличение размеров печени – в $27,0 \pm 18,9$ и $46,9 \pm 8,9$ % случаев, соответственно). Увеличение толщины стенок желчного пузыря в группе больных с давностью развития гипотиреоза до 5 лет отмечалось в $26,9 \pm 11,1$ % случаев, а в группе пациентов с давностью заболевания более 5 лет - в $47,0 \pm 18,9$ % случаев, а наличие камней в желчном пузыре у пациентов данных групп было обнаружено в $19,4 \pm 22,8$ и $30,3 \pm 10,5$ % случаев, соответственно. Стоит отметить, что результаты УЗИ поджелудочной железы не имели связи с длительностью течения заболевания.

Согласно результатам УЗИ нередко отмечалось сочетание у больных гипотиреозом таких патологий, как хронический холецистит, в том числе калькулезная и некалькулезная форма, жировой гепатоз, гепатит, хронические формы панкреатита. Сложно установить какое из заболеваний развилось первично, это обусловлено тем, что для нормального функционирования тиреоидной системы функциональное состояние печени должно быть оптимальным, так как данный орган участвует в регуляции всех обменных процессов, а значит и в концентрации тиреоидных гормонов в крови.

Результаты биохимического исследования крови у наблюдаемых нами больных были следующими: уровень общего холестерина в крови в среднем составил $6,2 \pm 0,2$ ммоль/л, показатели триглицеридов составляли $2,9 \pm 0,5$ ммоль/л, показатели ЩФ составляли $266,7 \pm 13,5$ ммоль/л, а уровень содержания общего билирубина в крови составил в среднем $22,8 \pm 1,9$ мкмоль/л (таблица 3.9).

Таблица 3.9. - Показатели биохимического анализа крови коморбидных пациентов с гипотиреозом ($M \pm 2m$)

Показатель	n = 111
Общий белок, г/л	64,3 ± 2,5
Альбумин, г/л	37,7 ± 1,8
Общий холестерин, ммоль/л	6,2 ± 0,2
Триглицериды, ммоль/л	2,9 ± 0,5
ЛПВП, ммоль/л	1,4 ± 0,05
ЛПНП, ммоль/л	4,1 ± 0,3
АСТ, Ед/л	33,4 ± 3,9
АЛТ, Ед/л	28,7 ± 1,5
ЩФ, Ед/л	266,7 ± 13,5
Билирубин, мкмоль/л	22,8 ± 1,9
α-амилаза, Ед/л	98,9 ± 10,9

Показатели биохимического исследования крови в группах больных с АИТ и послеоперационным гипотиреозом оказались сопоставимыми между собой (таблица 3.10).

Таблица 3.10. - Данные биохимического анализа крови у коморбидных пациентов в зависимости от этиологии гипотиреоза ($M \pm 2m$)

Показатель	Послеоперационный гипотиреоз (n = 48)	АИТ (n = 63)	p
Общий белок, г/л	65,2 ± 2,7	71,3 ± 2,4	0,42
Альбумин, г/л	37,3 ± 2,0	38,1 ± 2,1	0,63
Общий холестерин, ммоль/л	6,1 ± 0,4	6,1 ± 0,3	0,89
Триглицериды, ммоль/л	2,9 ± 0,4	2,8 ± 0,4	0,15
ЛПВП, ммоль/л	1,2 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,18
ЛПНП, ммоль/л	4,2 ± 0,3	1,4 ± 0,2	0,59
АСТ, Ед/л	30,4 ± 4,3	30,4 ± 3,2	0,53
АЛТ, Ед/л	29,3 ± 3,9	28,4 ± 2,9	0,75
ЩФ, Ед/л	269,8 ± 14,4	264,1 ± 16,4	0,23
Билирубин, мкмоль/л	22,3 ± 2,4	23,3 ± 1,9	0,77
α-амилаза, Ед/л	89,7 ± 11,8	107,7 ± 10,9	0,54
ТТГ, мМЕд/л	12,1 ± 7,1	14,9 ± 9,1	0,35
свТ4, пмоль/л	12,1 ± 1,1	12,4 ± 1,2	0,50

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами пациентов

Между пациентами с компенсированной и декомпенсированной формами гипотиреоза не наблюдались статистически значимые различия в показателях биохимического исследования крови. Отмечалось наличие тенденции к ухудшению показателей липидного спектра (увеличение показателей триглицеридов), ослаблению функциональной способности печени и поджелудочной железы (увеличение показателей печеночных проб, уровня содержания билирубина и альфа-амилазы) на фоне увеличения концентрации ТТГ (таблица 3.11).

Таблица 3.11. - Результаты биохимического анализа крови у больных с гипотиреозом в зависимости от концентрации ТТГ ($M \pm 2m$)

Показатель	ТТГ 0,4-4 мМЕ/л n = 35	ТТГ 4-10 мМЕ/л n = 55	ТТГ >10 мМЕ/л n = 21	p
Общий белок, г/л	68,3 ± 3,9	67,7 ± 4,0	66,9 ± 3,8	0,77
Альбумин, г/л	37,3 ± 3,0	37,8 ± 2,9	36,9 ± 3,0	0,97
Общий холестерин, ммоль/л	6,3 ± 0,5	6,1 ± 0,4	6,0 ± 0,4	0,89
Триглицериды, ммоль/л	2,7 ± 0,6	2,8 ± 0,5	3,6 ± 0,8	0,44
ЛПВП, ммоль/л	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,2	0,58
ЛПНП, ммоль/л	4,3 ± 0,4	3,9 ± 0,5	4,3 ± 0,4	0,43
АСТ, Ед/л	27,7 ± 5,0	31,0 ± 5,7	34,2 ± 4,4	0,13
АЛТ, Ед/л	26,9 ± 5,2	28,6 ± 3,9	31,8 ± 5,6	0,16
ЩФ, Ед/л	256,4 ± 19,7	271,0 ± 20,7	274,2 ± 24,1	0,52
Билирубин, мкмоль/л	22,4 ± 3,1	23,9 ± 2,6	24,7 ± 4,1	0,49
α-амилаза, Ед/л	93,6 ± 13,8	86,8 ± 14,4	116,7 ± 22,4	0,72
ТТГ, мМЕд/л	1,9 ± 0,4	8,4 ± 1,5	43,5 ± 26,9	0,01
свТ4, пмоль/л	14,5 ± 1,3	12,7 ± 0,9	7,4 ± 0,9	0,01

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами пациентов

В группе больных с длительностью течения гипотиреоза до 5 лет показатели содержания общего холестерина в крови и альфа-амилазы оказались достоверно меньше, чем в группе больных с длительностью данной патологии свыше 5 лет ($p < 0,05$) (таблица 3.12).

Таблица 3.12. - Результаты биохимического исследования крови у наблюдаемых больных в зависимости от длительности течения гипотиреоза ($M \pm 2m$)

Показатель	Длительность гипотиреоза до 5 лет	Длительность гипотиреоза 5 и более лет	p
Общий белок, г/л	66,4 ± 4,3	68,8 ± 2,1	0,28
Альбумин, г/л	39,4 ± 4,6	72,8 ± 1,6	0,23
Общий холестерин, ммоль/л	4,22 ± 0,5	6,7 ± 0,2	0,03
Триглицериды, ммоль/л	2,4 ± 0,6	3,0 ± 0,3	0,19
ЛПВП, ммоль/л	1,33 ± 0,2	1,4 ± 0,1	0,80
ЛПНП, ммоль/л	4,1 ± 0,4	4,1 ± 0,8	0,88
АСТ, Ед/л	26,9 ± 4,1	36,9 ± 3,1	0,51
АЛТ, Ед/л	28,9 ± 5,1	32,7 ± 2,7	0,68
ЩФ, Ед/л	260,3 ± 30,7	268,5 ± 11,6	0,92
Билирубин, мкмоль/л	17,6 ± 3,5	24,1 ± 1,7	0,32
α-амилаза, Ед/л	76,0 ± 18,5	105,1 ± 8,4	0,01
ТТГ, мМЕд/л	13,3 ± 28,9	9,2 ± 4,1	0,21
свТ4, пмоль/л	11,2 ± 2,4	12,5 ± 0,7	0,49

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами пациентов

В ходе исследования было установлено, что возраст больных прямо коррелирует с показателями триглицеридов ($r = 0,73$; $p = 0,03$) и с показателями альфа-амилазы ($r = 0,91$; $p = 0,04$). Показатели длительности течения гипотиреоза обратно коррелируют с показателями концентрации в крови общего белка ($r = -$

0,97; $p = 0,04$) и липопротеидов высокой плотности ($r = -0,95$; $p = 0,059$), и прямо коррелируют с показателями концентрации в крови общего билирубина ($r = 0,93$; $p = 0,02$). Показатели ИМТ прямо коррелируют с показателями концентрации в крови общего холестерина ($r = 0,91$; $p = 0,01$) и уровнем содержания в крови общего билирубина ($r = 0,95$; $p = 0,04$). На фоне ухудшения компенсации тиреоидной недостаточности и увеличения концентрации ТТГ возрастают показатели содержания в крови общего холестерина ($r = 0,87$; $p = 0,03$) и уровень содержания билирубина ($r = 0,98$; $p = 0,01$).

Таким образом, результаты биохимического исследования крови у коморидных больных с заболеваниями печени и билиарного тракта на фоне тиреоидной недостаточности показали наличие у них нарушений печеночной функции, характеризующихся увеличением показателей концентрации в крови общего билирубина и ЩФ, увеличением показателей содержания в крови общего холестерина и триглицеридов. Результаты биохимического исследования крови не зависели от причины развития гипотиреоза и уровня его компенсации, при этом они ухудшались на фоне увеличения продолжительности заболевания.

3.3. Состояние эндотелиальной функции у больных гипотиреозом

При тиреоидной недостаточности имеет место нарушение функции сосудистого эндотелия, даже после проведения лечения риск развития кардиоваскулярных патологий у этих пациентов выше, чем у здоровых лиц [213].

Белок эндотелин-1 (ЭТ-1) относится к пептидам эндотелиального происхождения, которые обладают выраженным сосудосуживающим эффектом, при этом эффективность у данного пептида в 100 раз выше, чем у норадреналина, и в 10 раз выше, чем у ангиотензина I. Было установлено наличие взаимосвязи между концентрацией в организме эндотелина 1 и степенью тяжестью тиреоидной недостаточности, а также выраженностью артериальной гипертензии [61].

Одним из наиболее сильных антикоагулянтов является простациклин, который образуется из фосфолипидов и оказывает свое влияние посредством выведения ионов кальция из гладкомышечных тканей, что предотвращает вазоконстрикцию, тромбоцитарную агрегацию и предупреждает свертывание крови [61].

Согласно результатам проведенного иммуноферментного анализа, концентрация простациклина в моче у 47 больных тиреоидной недостаточностью составила в среднем $2,6 \pm 2,1$ пг/мл, а в группе контроля данный показатель составил $3,9 \pm 1,5$ пг/мл ($p = 0,01$).

Уровень содержания простациклина в моче оказался наиболее высоким в группе больных с компенсированной формой заболевания - $3,4 \pm 2,1$ пг/мл, а в группе больных с декомпенсированной формой гипотиреоза данный показатель составил $1,7 \pm 1,9$ пг/мл ($p = 0,01$). У больных с аутоиммунным тиреоидитом показатель содержания простациклина в моче составил $2,8 \pm 2,2$ пг/мл, у больных с гипотиреозом, обусловленным операциями на щитовидной железе данный показатель составил $1,8 \pm 1,9$ пг/мл ($p = 0,72$). У больных с длительностью течения гипотиреоза свыше 5 лет уровень содержания простациклина в моче составил в среднем $1,8 \pm 1,7$ пг/мл, в то время как у больных с длительностью течения заболевания менее 5 лет этот показатель составил $3,1 \pm 1,6$ пг/мл ($p = 0,04$).

Показатели эндотелина-1 у больных с тиреоидной недостаточностью составили $3,82 \pm 1,5$ пг/мл, тогда как в группе контроля эти показатели были ниже и составили $2,1 \pm 1,7$ пг/мл ($p = 0,04$).

Показатели содержания эндотелина-1 у больных с декомпенсированной формой тиреоидной недостаточности составили $3,2 \pm 1,5$ пг/мл, у больных с компенсированной формой патологии показатели эндотелина-1 составили $1,8 \pm 1,9$ пг/мл ($p = 0,03$). Также было установлено, что у больных с длительностью течения заболевания менее 5 лет показатели концентрации эндотелина-1 в моче составили $2,01 \pm 1,9$ пг/мл, а у больных с длительностью течения заболевания свыше 5 лет эти показатели составили $2,78 \pm 1,7$ пг/мл ($p = 0,34$) (рисунок 3.4).

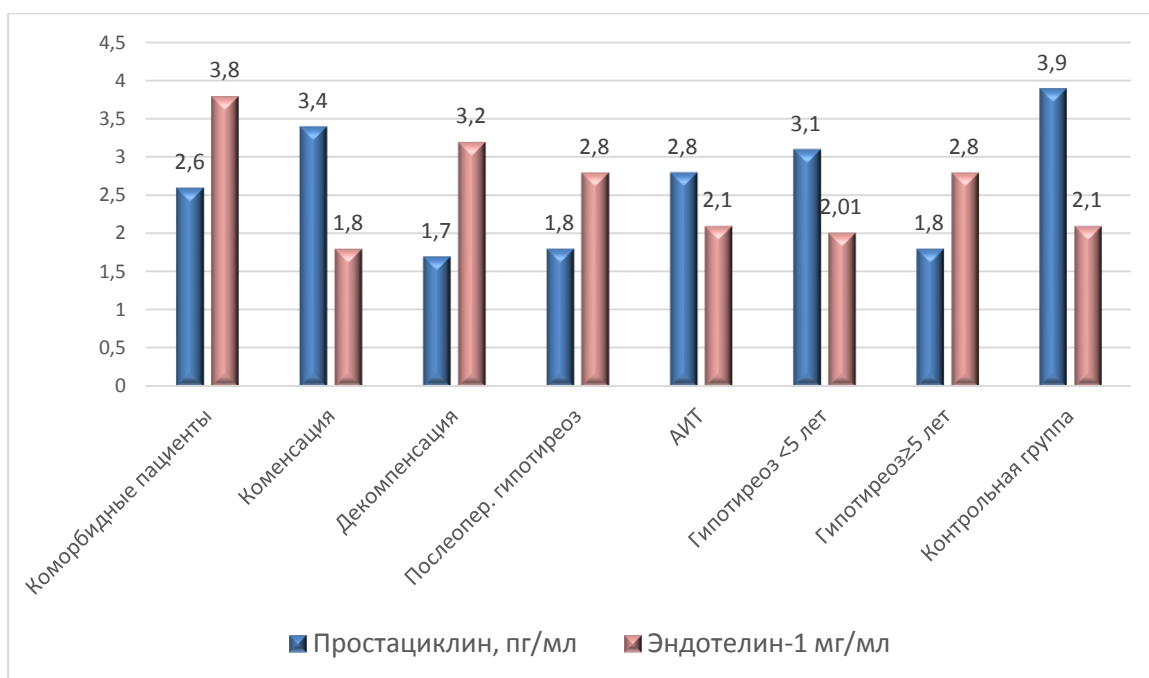


Рисунок 3.4. – Показатели функции эндотелия

На основании полученных результатов можно заключить, что у больных с гипотиреозом отмечаются нарушения функции эндотелия, которые усугубляются при ослаблении уровня компенсации заболевания, а также по мере увеличения срока продолжительности гипотиреоза.

В ходе проведения корреляционного анализа было установлено, что на фоне уменьшения показателей ТТГ наблюдалось повышение концентрации простациклина ($r = -0,85$; $p = 0,04$). Было установлено наличие прямой корреляционной связи между показателями содержания эндотелина-1 и показателями содержания билирубина ($r = 0,99$; $p = 0,01$), концентрацией тиреотропного гормона ($r = 0,98$; $p = 0,01$) и показателями ИМТ ($r = 0,96$; $p = 0,02$) – таблица 3.13.

Наличие прямой взаимосвязи между уровнем эндотелином-1 и показателями ИМТ свидетельствует о существовании патогенетической связи в образовании порочного круга синдром резистентности к инсулину. Мнения авторов относительно того, что из них является первичным, расходятся. Так, некоторые ученые полагают, что нарушение эндотелиальной функции возникает по причине развития метаболического синдрома, а другие авторы считают

наоборот, что первичным является нарушение эндотелиальной функции, в результате чего инсулин не может пройти сквозь пораженный эндотелий и связаться со специфическими рецепторами [109].

Таблица 3.13. - Результаты корреляционного анализа (r) между показателями биохимического исследования и иммуноферментного анализа крови и мочи у больных с тиреоидной недостаточностью

Показатель	Общий Хс	ЛПНП	ЛПВП	Билирубин	ЩФ	ТТГ	Простагиклин	Эндотелин-1
Общий Хс		0,95*	-0,98*	0,05	0,80	0,87*	-0,77	0,15
ЛПНП	0,95*		-0,86*	0,12	0,29	0,56	-0,64	0,22
ЛПВП	0,95*	-0,86*		-0,33	-0,72	-0,27	0,77	-0,23*
Билирубин	0,56	0,12	-0,33		0,64	0,98*	-0,04	0,99
ЩФ	0,80	0,29	-0,72	0,64		0,62	-0,34	0,71
ТТГ	0,87*	0,27	0,87*	0,98*	0,62		-0,85*	0,98*
Простагиклин	-0,77	-0,77	0,78	-0,49	-0,34	-0,85*		0,57
Эндотелин-1	0,15	0,38	-0,23*	0,99*	0,71	0,98*	0,57	

Примечание: * $p < 0,05$

Было установлено наличие отрицательной корреляционной связи между показателями концентрации простагиклина и уровнем содержания ЩФ ($r = -0,34$; $p = 0,04$), и показателями ЛПНП ($r = -0,56$; $p = 0,03$). Аналогичная взаимосвязь была выявлена и между показателями концентрации эндотелина-1 и уровне содержания ЛПВП ($r = -0,23$; $p = 0,03$).

Показатели липидного состава, а также показатели эндотелиальной функции прямо коррелировали с показателями концентрации ТТГ, т.е. с уровнем компенсации тиреоидной недостаточности (рисунки 3.5, 3.6).

Кроме того, о состоянии сосудистого эндотелия оценивалось по результатам определения ТКИМ, измеренной в 3 стандартных местах: в области *a. carotis communis*, в зонах её бифуркации и *truncus brachiocephalicus*.

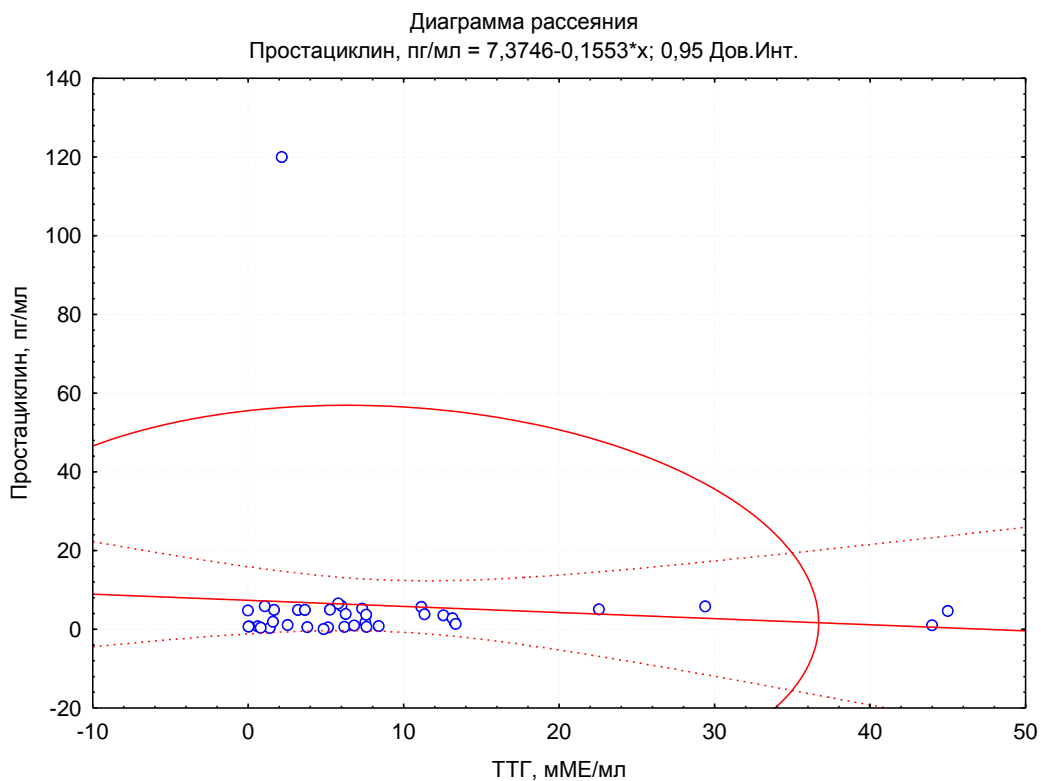


Рисунок 3.5. – Зависимость показателей простациклина от концентрации ТТГ ($r = -0,85$; $p = 0,001$)

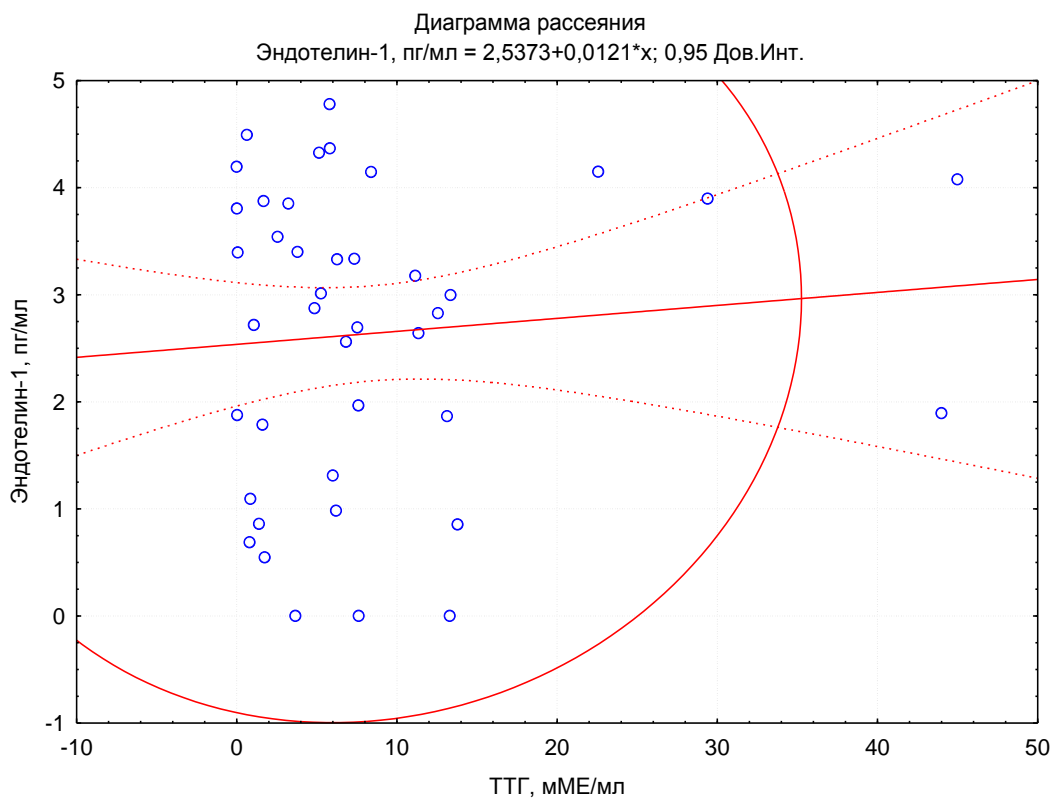


Рисунок 3.6. – Зависимость показателей эндотелина-1 от концентрации ТТГ ($r = 0,98$; $p = 0,001$).

Согласно приведенным в рекомендациях по диагностике и коррекции расстройств липидного метаболизма, разработанных в 2012 году экспертами Российского общества кардиологов, пороговыми уровнями толщины комплекса интим-медиа, считаются следующие: для лиц мужского и женского пола в возрасте не более 40 лет показатели ТКИМ не превышают 0,7 мм, у лиц в возрасте 40-50 лет данные показатели не превышают 0,8 мм, у лиц в возрасте старше 50 лет данные показатели не превышают 0,9 мм.

В нашем исследовании нормальные показатели ТКИМ среди пациентов в возрасте не более 40 лет были отмечены в 9,5 % случаев, у остальных больных (включая больных старшего возраста) отмечалось увеличение данного показателя. Стоит отметить, что показатели ТКИМ не зависели от уровня компенсации тиреоидной недостаточности. Следовательно, можно заключить, что и в случае достижения с помощью медикаментозного лечения степени компенсации заболевания риск возникновения кардиоваскулярных осложнений остается высоким (таблица 3.14).

Таблица 3.14. – Результаты оценки состояния стенки сосудов у больных гипотиреозом ($M \pm 2m$)

Показатель	Компенсация n = 35	Субкомпенсация n = 55	Декомпенсация n = 21
КИМ ОСА, мм	0,9 ± 0,2	1,5 ± 0,2	0,9 ± 0,2
КИМ бифуркации, мм	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,2
КИМ БЦА, мм	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,2

В ходе изучения корреляционных связей было выявлено наличие прямой взаимосвязи между показателями КИМ, определяемых в стандартных точках и показателями латентности P300 (мс), уровнем концентрации эндотелина-1 в моче. Также было установлено наличие отрицательной корреляционной связи между показателями КИМ и уровнем концентрации простациклина и показателями амплитуды P300 (мкВ) (таблица 3.15).

Таблица 3.15. - Результаты корреляционного анализа (r) между показателями состояния эндотелиальной функции и когнитивного потенциала у исследуемых больных

Показатель	Латентность P300	Амплитуда P300	Эндотелин-1	Простаглицлин
КИМ ОСА	0,54*	-0,73*	0,55*	-0,11
КИМ бифр	0,59*	-0,82*	0,68*	-0,13
КИМ БЦА	0,55*	-0,76*	0,69*	-0,08
Эндотелин-1	0,70*	-0,65*	-	0,20
Простаглицлин	0,11	-0,004	0,20	-

Примечание: *p < 0,05

Таким образом, у многих коморбидных больных с тиреоидной недостаточностью наблюдаются нарушения со стороны гепатобилиарной системы. Согласно полученным нами результатам выраженность клинической симптоматики заболевания не зависит от этиологии и продолжительности течения гипотиреоза. Проведение заместительного лечения с получением целевых уровней концентрации тиреотропного гормона позволяет снизить выраженность клинических признаков заболевания, оцениваемых по бальной шкале.

Среди наблюдаемых больных с первичным гипотиреозом коморбидными патологиями чаще являлись хронические формы панкреатита и холецистита, а также НЖБП. Редко встречались такие патологии, как ЖКБ и дисфункции желчного пузыря.

Среди отмечаемых у исследуемых больных признаков функциональных нарушений ЖКТ отмечалось превалирование болевого синдрома, а также диспепсические расстройства желудка и кишечного тракта, которые проявлялись в виде появления абдоминальной боли, вздутия живота, избыточного скопления газов в просвете пищеварительного тракта, появления тошноты, отрыжки, чувства сухости и горечи во рту. У больных с декомпенсацией тиреоидной недостаточности достоверно чаще отмечались признаки диспепсических расстройств, рефлюксные патологии и боли в животе.

Стоит отметить, что показатели биохимического исследования состояния печеночных функций не зависели от уровня компенсации тиреоидной недостаточности и ее причины. Увеличение показателей содержания в крови общего холестерина и амилазы наблюдалось лишь в группе больных с продолжительностью течения тиреоидной недостаточности свыше 5 лет.

У больных с дефицитом тиреоидных гормонов в сочетании с заболеваниями гепатобилиарной системы были обнаружены признаки эндотелиальной дисфункции, выразившиеся в виде уменьшения концентрации в моче простациклина и увеличения концентрации эндотелина-1, которые имели тенденцию к ухудшению на фоне усугубления компенсаторных возможностей щитовидной железы и увеличения срока продолжительности течения гипотиреоза. Данные показатели практически не зависели от этиологии гипотиреоза. Было выявлено наличие обратной корреляционной связи между уровнем концентрации простациклина в моче и показателями толщины комплекса интима-медиа в стандартных участках, ЩФ и липопротеидов низкой плотности. При этом отмечалось наличие прямой корреляционной связи между уровнем концентрации эндотелина-1 в моче и показателями толщины комплекса интима-медиа, а также показателями содержания общего билирубина и индекса массы тела.

Во всех случаях у наблюдаемых нами коморбидных больных отмечалось увеличение показателей толщины комплекса интима-медиа, которые, как было отмечено выше, коррелировали с показателями концентрации в моче эндотелина-1 и простациклина.

В последнее время часто изучаются вопросы, касающиеся особенностей нарушения функции эндотелия, которое оказывает значительное патогенетическое влияние на формирование высокой степени коморбидности (O. Piero, 2003; A. Levy, 2009). Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии у больных гипотиреозом значительной эндотелиальной дисфункции, выраженность которой зависит, в первую очередь, от уровня компенсации заболевания, тяжести коморбидного состояния, о чем свидетельствуют

показатели толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии, бифуркации общей сонной артерии и брахиоцефальных артерий.

Глава 4. Качество жизни и состояние когнитивного потенциала у больных гипотиреозом в сочетании с заболеваниями гепатобилиарной системы

4.1. Особенности психоэмоционального состояния у коморбидных больных

Было выявлено, что такие состояния, как агрессия, личностная подавленность и тревожность, выраженность агрессивного и враждебного настроения, состояние условной мотивации агрессивного поведения и выраженность депрессии не зависели от уровня компенсации тиреоидной недостаточности. Результаты оценки психоэмоционального состояния с учетом уровня компенсации тиреоидной недостаточности свидетельствуют об отсутствии статистически значимой связи между данными показателями (таблица 4.1).

Таблица 4.1. – Результаты оценки психоэмоционального состояния у коморбидных больных в зависимости от показателей ТТГ ($M \pm 2m$)

Показатель	ТТГ 0,4-4 мМЕ/л n=35	ТТГ 4-10 мМЕ/л n=55	ТТГ >10 мМЕ/л n=21	p
Агрессия	15,4±2,2	19,4±3,2	20,3±3,6	0,12
Враждебность	10,4±1,1	12,1±1,4	11,7±4,3	0,45
УАМ	17,4±2,6	21,2±3,5	21,9±4,3	0,53
Депрессия	31,4±4,3	48,3±4,4	59,8±5,7	0,0021
Ситуативная тревожность	49,7±2,8	53,5±3,0	53,0±4,7	0,63
Личностная тревожность	52,2±3,0	56,4±3,6	55,7±4,9	0,49

Среди наблюдаемых больных с компенсированной формой тиреоидной недостаточности в 21 (60,0%) случае отмечалось отсутствие клинических признаков депрессии, у 12 (34,3%) больных были обнаружены симптомы депрессии легкой степени, еще у 2 (5,7%) больных отмечались признаки депрессии умеренной степени. Балльная оценка психоэмоционального состояния по уровню депрессии у данных пациентов составила в среднем 31,4±4,3, что свидетельствует об отсутствии у них депрессивного состояния. У больных с

субкомпенсированным течением гипотиреоза в 27 (49,1%) случаях не отмечалось наличие признаков депрессии, у 22 (40,0%) больных была установлена легкая степень депрессии, а у 6 (10,9%) пациентов отмечалась депрессия умеренной степени. В данной группе больных балльная оценка психоэмоционального состояния по уровню депрессии составила в среднем $48,3 \pm 4,4$, что свидетельствует об отсутствии депрессии. У больных с декомпенсированным течением тиреоидной недостаточности в 2 (9,5%) случаях отсутствовали признаки депрессии, у 18 (85,7%) пациентов была установлена легкая степень депрессии, а в 1 (4,7%) случае степень депрессии была тяжелой. В данной группе больных балльная оценка психоэмоционального состояния по уровню депрессии составила в среднем $59,8 \pm 5,7$, то есть степень депрессии была легкой.

Было установлено, что наличие депрессии, а также степень ее выраженности у больных тиреоидной недостаточностью с коморбидной патологией зависит от концентрации ТТГ: у наблюдаемых нами больных при уровне ТТГ >10 чаще встречалась легкая степень депрессии, у пациентов с уровнем ТТГ менее 10 отмечалось отсутствие депрессии.

Состояние уровня тревожности у исследуемых нами больных оценивалось с использованием опросника Спилбергера – Ханина. В группе больных с компенсированным течением гипотиреоза показатели оценки ситуативной тревожности (СТ) в среднем составили $49,7 \pm 2,8$ баллов, что свидетельствует о наличии у них высокого уровня тревожности (свыше 45 баллов). В группе пациентов с субкомпенсированным и декомпенсированным течением заболевания средние баллы составил $53,5 \pm 3,0$ и $53,0 \pm 4,7$ баллов, соответственно, то есть у этих больных также отмечался высокий уровень тревожности.

В группе больных с компенсированным течением тиреоидной недостаточности не встречались случаи с низкой реактивной тревожностью, в 13 (37,1%) случаях уровень реактивной тревожности у больных был умеренным, а в 22 (62,9%) случаях он был высоким. В группе больных с субкомпенсированным течением тиреоидной недостаточности также не наблюдались случаи с низкой реактивной тревожностью, у 16 (29,1%) больных уровень реактивной

тревожности у больных был умеренным, а в 39 (70,9%) случаях он был высоким. Среди больных с декомпенсированным течением гипотиреоза случаи с низкой реактивной тревожностью не наблюдались, у 5 (23,8%) пациентов был установлен умеренный уровень реактивной тревожности, а у 16 (76,2%) больных он был высоким.

У больных с уровнем концентрации тиреотропного гормона в пределах 0,4-4 мМЕ/л балльная оценка личностной тревожности составила в среднем $52,2 \pm 3,0$ баллов. У пациентов с концентрацией ТТГ в пределах 4-10 мМЕ/л этот показатель составил $56,4 \pm 3,6$ балла, а в группе больных с концентрацией ТТГ выше 10 мМЕ/л балльная оценка личностной тревожности составила в среднем $55,7 \pm 4,9$ баллов, что говорит о наличии у них высокого уровня личностной тревожности.

В группе больных с компенсированным течением тиреоидной недостаточности не встречались случаи с низким уровнем личностной тревожности, у 6 (17,1%) пациентов уровень данной тревожности был умеренным, а у 29 (82,9%) пациентов он был высоким. В группе больных с субкомпенсированным течением тиреоидной недостаточности также не наблюдались случаи с низкой реактивной тревожностью, у 8 (14,5%) больных уровень реактивной тревожности у больных был умеренным, а в 47 (85,5%) случаях он был высоким. Среди больных с декомпенсированным течением гипотиреоза случаи с низкой реактивной тревожностью не наблюдались, у 4 (14,3%) пациентов был установлен умеренный уровень реактивной тревожности, а у 18 (85,7%) больных он был высоким.

Таким образом, высокий уровень реактивной и личностной тревожности часто встречается у больных с тиреоидной недостаточностью и коморбидными заболеваниями, при этом уровень депрессии у данной категории больных был легким, либо отмечалось отсутствие депрессии.

Результаты оценки качества жизни с использованием опросника SF-36 свидетельствуют о наличии статистически значимых различий между группами пациентов с различной степенью компенсации тиреоидной недостаточности. Так, показатели ролевого физического функционирования, общего и психического

здоровья ухудшались при повышении концентрации ТТГ, достоверно отличаясь у пациентов с компенсацией и декомпенсацией гипотиреоза. Стоит отметить, что остальные показатели так же имеют тенденцию к ухудшению при повышении концентрации ТТГ. Согласно современным нормативам здоровья, балльная оценка по шкалам опросника SF-36 должна превышать 50. Следовательно, у многих наблюдаемых больных с субкомпенсированным и декомпенсированным течением тиреоидной недостаточности отмечалось отклонение от нормы в данных показателях.

У больных с тиреоидной недостаточностью и коморбидными заболеваниями суммарные показатели оценки физического и психологического здоровья оказались ниже нормальных значений (таблица 4.2).

Таблица 4.2. – Показатели оценки качества жизни у больных с коморбидной патологией с учетом концентрации ТТГ (%±2m)

Показатель	ТТГ 0,4-4 мМЕ/л n=35	ТТГ 4-10 мМЕ/л n=55	ТТГ >10 мМЕ/л n=21	p
PF	56,0±8,8	59,3±7,8	47,6±13,2	0,28
RP	55,8±12,9	21,6±14,1	19,0±15,9	0,004
BP	38,6±10,1	45,2±7,1	49,1±5,6	0,55
GH	55,1±12,7	39,1±7,1	27,4±10,9	0,003
VT	43,9±6,4	45,0±7,1	35,0±9,6	0,72
SF	65,5±8,9	60,4±8,3	59,1±12,1	0,42
RE	36,8±16,3	31,2±17,2	29,4±18,5	0,62
MH	57,5±5,9	44,7±7,9	23,2±8,1	0,008

Примечание: * PF (physical functioning) – физическое функционирование, RP (role-physical functioning) – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, BP (bodily pain) –интенсивность боли, GH (general health) – общее состояние здоровья, VT (vitality) – жизненная активность, SF (social functioning) – социальное функционирование, RE (role emotional) – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, MH (mental health) – психическое здоровье.

В ходе проведения сравнительного анализа между основными группами было установлено, что у всех больных показатели физического компонента оказались сниженными, о чем свидетельствовали отмечаемые у них трудности в повседневной деятельности, обусловленные ухудшением состояния здоровья. Низкие показатели по психическому компоненту были обусловлены, прежде всего, расстройствами ролевого эмоционального функционирования. Низкие показатели также отмечались и по психическому компоненту, которые наблюдались у всех больных. Необходимо отметить, что во всех случаях на фоне снижения данных показателей отмечалось увеличение концентрации у данных больных тиреотропного гормона (рисунок 4.1).

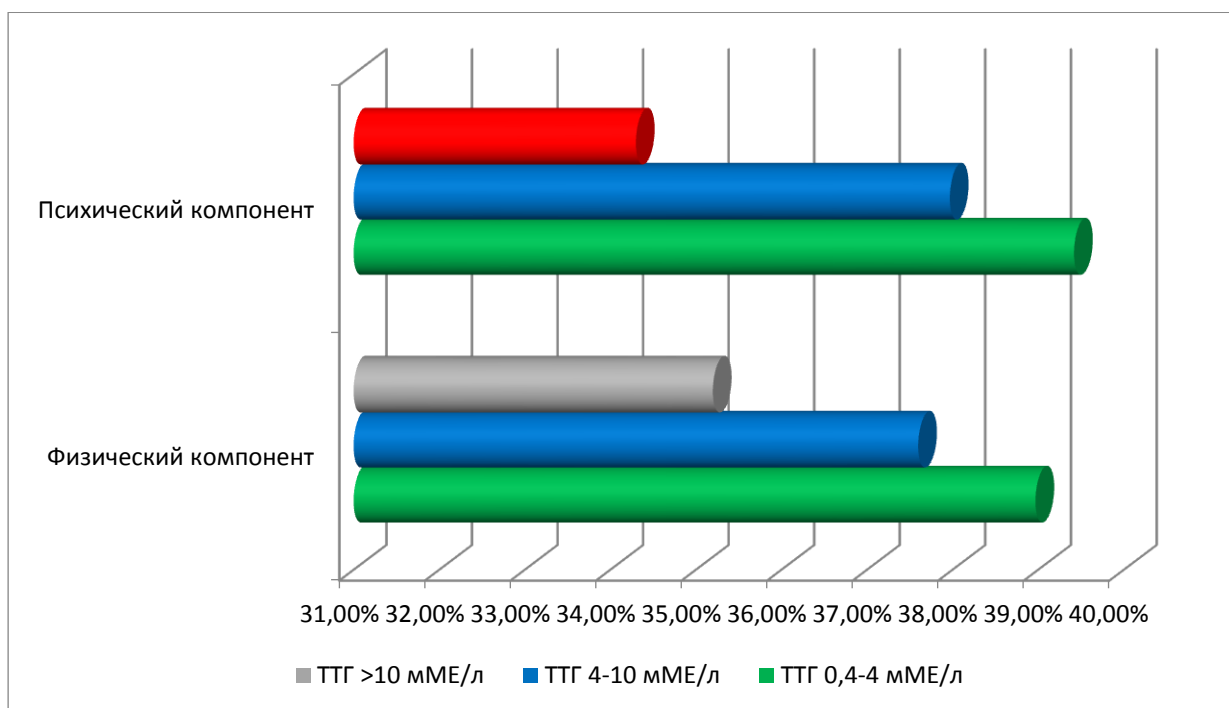


Рисунок 4.1. – Показатели качества жизни у наблюдаемых больных с учетом концентрации ТТГ

У больных с тиреотропной недостаточностью и наличием коморбидных заболеваний отмечались некоторые сложности при физическом напряжении, а также и в коммуникации с окружающими людьми, что было обусловлено снижением уровней физического и психического компонентов при оценке качества жизни.

В ходе проведения сравнительного анализа результатов оценки психоэмоционального статуса между больными с хронической формой аутоиммунного тиреоидита и больными гипотиреозом, обусловленным операциями на щитовидной железе, было установлено отсутствие статистически значимых различий между ними по таким показателям, как агрессия, враждебность, УАМ, депрессия, личностной тревожности. То есть данные показатели не зависели от причины развития первичной тиреоидной недостаточности (таблица 4.3).

Таблица 4.3. – Результаты оценки психоэмоционального состояния у коморбидных больных с АИТ и послеоперационным гипотиреозом (M±2m)

Показатель	АИТ n = 63	Послеоперационный гипотиреоз n = 48	p
Агрессия	17,9 ± 1,6	17,2 ± 1,9	0,09
Враждебность	11,6 ± 0,6	11,3 ± 0,8	0,63
УАМ	20,9 ± 1,7	19,3 ± 2,2	0,19
Депрессия	44,0 ± 2,3	47,9 ± 2,9	0,78
Ситуативная тревожность	51,6 ± 1,9	52,2 ± 1,8	0,21
Личностная тревожность	53,8 ± 1,8	54,8 ± 2,3	0,23

В группе больных с гипотиреозом, обусловленным хроническим течением АИТ в 31 (49,2 %) случае не наблюдались признаки депрессии, в 23 (36,5 %) случаях у пациентов были отмечены симптомы легкой депрессии, в 7 (11,1 %) случаях был установлен умеренный уровень депрессии, у 2 (3,1 %) пациентов уровень депрессии соответствовал тяжелому. В данной группе больных балльная оценка по данному показателю качества жизни составляла в среднем 44,0 ± 2,3, что свидетельствовало об отсутствии у них депрессии. У больных гипотиреозом,

обусловленным хирургическим вмешательствами на щитовидной железе, в 22 (45,8 %) случаях не наблюдались признаки депрессии, у 20 (41,6 %) больных уровень депрессии был оценен как легкий, а у 6 (12,6 %) пациентов как умеренный. В данной группе больных балльная оценка по данному показателю качества жизни составляла в среднем $47,9 \pm 9,9$, что свидетельствовало об отсутствии у них депрессии.

В группе больных с хроническим АИТ балльная оценка по шкале Спилбергера–Ханина составил в среднем $51,6 \pm 1,9$, то есть у них уровень тревожности соответствовал высокому (выше 45 баллов). У больных гипотиреозом, обусловленным хирургическим вмешательствами на щитовидной железе, показатели тревожности составляли в среднем $52,2 \pm 1,8$ баллов, что соответствовало высокому уровню.

Низкий уровень реактивной тревожности не обнаруживался в группе больных с АИТ, в 10 (15,8%) случаях у данных больных был установлен умеренный уровень, а в 53 (84,2 %) случаях уровень реактивной тревожности соответствовал высокому. В группе больных с гипотиреозом, обусловленным хирургическим вмешательствами на щитовидной железе, также не наблюдался низкий уровень реактивной тревожности, в 9 (18,7%) случаях у данных больных был установлен умеренный уровень, а в 39 (81,3 %) случаях был установлен высокий уровень реактивной тревожности.

Балльная оценка качества жизни по показателям личностной тревожности в группе больных аутоиммунным тиреоидитом составила в среднем $53,8 \pm 1,8$, то есть данный уровень был высоким. У больных с гипотиреозом, обусловленным хирургическим вмешательствами на щитовидной железе, данный показатель также оказался высоким и составил $54,8 \pm 2,3$ балла.

Показатели личностной тревожности у больных аутоиммунным тиреоидитом в 9 (14,3 %) случаях соответствовали умеренному уровню, а в 54 (85,7 %) случаях был установлен высокий уровень личностной тревожности. В группе больных с послеоперационной тиреоидной недостаточностью уровень

личностной тревожности был оценен как умеренный в 10 (20,8 %) случаях, а у 38 (79,2 %) пациентов был установлен высокий уровень личностной тревожности.

Таким образом, у больных с тиреоидной недостаточностью и коморбидными заболеваниями в обеих группах отмечается превалирование легкой степени депрессии и высокие оценки показатели в оценках как личностной, так и ситуационной тревожности.

Результаты оценки качества жизни показали, что у больных с послеоперационным гипотиреозом показатели ролевого функционирования, связанного с физическим и эмоциональным состоянием, оказались статистически значимо выше, чем у больных с аутоиммунным тиреоидитом ($p=0,03$) (таблица 4.4).

Таблица 4.4. - Показатели психоэмоционального состояния и оценки качества жизни у больных с АИТ и послеоперационным гипотиреозом (% \pm 2m)

Показатель	АИТ n = 63	Послеоперационный гипотиреоз n = 48	p
PF	63,2 \pm 6,2	59,3 \pm 6,1	0,55
RP	16,2 \pm 8,6	36,7 \pm 9,6	0,03
BP	48,0 \pm 4,0	47,6 \pm 5,3	0,30
GH	45,0 \pm 5,3	35,4 \pm 4,9	0,28
VT	46,2 \pm 4,3	48,3 \pm 4,8	0,47
SF	63,9 \pm 5,9	67,9 \pm 6,0	0,65
RE	30,3 \pm 10,7	63,1 \pm 12,2	0,04
MH	56,9 \pm 3,7	55,4 \pm 4,5	0,55

* PF (physical functioning) – физическое функционирование, RP (role-physical functioning) – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, BP (bodily pain) – интенсивность боли, GH (general health) – общее состояние здоровья, VT (vitality) – жизненная активность, SF (social functioning) – социальное функционирование, RE (role emotional) – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, MH (mental health) – психическое здоровье

Суммарные показатели по физическому компоненту у больных обеих групп оказались ниже нормы, в группе пациентов с АИТ данный показатель составил 36,3 \pm 5,7 баллов, в группе больных с послеоперационным гипотиреозом средние показатели по физическому компоненту составили 42,7 \pm 5,8 баллов. Снижение

данного показателя у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом было обусловлено снижением показателей ролевого физического функционирования. Показатели по психологическому компоненту у больных с аутоиммунным тиреоидитом составили в среднем $44,9 \pm 2,8$ баллов, в группе больных гипотиреозом, обусловленным операциями на щитовидной железе, данный показатель составил $51,8 \pm 2,2$ баллов. Снижение суммарных показателей по психологическому компоненту у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом было обусловлено снижением показателей ролевого эмоционального функционирования.

Таким образом, между группами больных с аутоиммунным тиреоидитом и послеоперационным гипотиреозом не отмечались статистически значимые различия в показателях оценки качества жизни ($p > 0,05$). Больных с аутоиммунным тиреоидитом испытывали несколько большие сложности в повседневной жизнедеятельности, прежде всего, в виду ухудшения физического и эмоционального состояния, которое было связано с наличием коморбидного заболевания.

Стоит отметить, что показатели оценки состояния агрессивности, враждебности, УАМ, депрессии не тревожности не имели связи со сроками продолжительности тиреоидной недостаточности (таблица 4.5).

Таблица 4.5. – Показатели оценки психоэмоционального состояния коморбидных больных с учетом длительности течения гипотиреоза ($M \pm 2m$)

Показатель	Давность до 5 лет n = 17	Давность 5 и более лет n = 94	p
Агрессия	$16,6 \pm 3,0$	$18,7 \pm 1,3$	0,09
Враждебность	$10,5 \pm 1,3$	$12,2 \pm 0,6$	0,63
УАМ	$18,8 \pm 3,8$	$21,4 \pm 1,5$	0,19
Депрессия	$42,3 \pm 4,7$	$59,9 \pm 2,0$	0,78
Ситуативная тревожность	$54,3 \pm 3,6$	$61,1 \pm 1,5$	0,21
Личностная тревожность	$45,3 \pm 4,2$	$55,1 \pm 1,4$	0,23

У 8 (47,0 %) больных с длительностью течения гипотиреоза до 5 лет признаки депрессии не наблюдались, у 6 (35,3 %) пациентов были обнаружены

симптомы легкой степени депрессии, у 2 (11,8 %) пациентов уровень установленной депрессии оценивался как умеренный, а у 1 (5,9 %) пациента как тяжелый. В данной группе больных общие показатели уровня депрессии составили в среднем $42,3 \pm 4,7$, что свидетельствует об отсутствии депрессивного состояния. В группе больных с длительностью течения гипотиреоза более 5 лет в 48 (51,1 %) случаях отсутствовали признаки депрессии, в 33 (35,1 %) случаях уровень установленной депрессии оценивался как легкий, в 12 (12,8 %) случаях была установлена умеренная депрессия, а у 1 (1,0 %) пациента уровень депрессии оценивался как тяжелый. В данной группе больных общие показатели уровня депрессии составили в среднем $59,9 \pm 2,0$, что свидетельствует о наличии легкой степени депрессии.

При изучении качества жизни с использованием анкеты Спилбергера–Ханина балльные оценки ситуативной тревожности (СТ) в группе больных с длительностью течения гипотиреоза до 5 лет составили в среднем $54,3 \pm 3,6$, то есть уровень тревожности соответствовал высокому (выше 45 баллов). в группе больных с длительностью течения тиреоидной недостаточности более 5 лет балльные оценки уровня ситуативной тревожности составили в среднем $61,1 \pm 1,5$, что также свидетельствовало о наличии у данных больных высокого уровня тревожности.

В группе больных с продолжительностью течения тиреоидной недостаточности до 5 лет не отмечался низкий уровень тревожности, у 5 (29,4 %) пациентов уровень тревожности соответствовал умеренному, а у 12 (70,6 %) пациентов уровень тревожности был высоким. Среди больных с продолжительностью течения тиреоидной недостаточности более 5 лет также не наблюдались случаи с низкой реактивной тревожностью, у 14 (14,9 %) пациентов уровень тревожности соответствовал умеренному, а у 80 (85,1 %) пациентов уровень тревожности был высоким.

Балльные оценки личностной тревожности при использовании опросника Спилбергера–Ханина у больных с длительностью течения гипотиреоза не более 5 лет составили в среднем $45,3 \pm 4,2$, то есть уровень тревожности оценивался как

высокий. У больных с длительностью течения гипотиреоза более 5 лет данный показатель составил $55,1 \pm 1,4$ балла, то есть уровень тревожности также оценивался как высокий. В 6 (35,3 %) случаях у больных с длительностью течения тиреоидной недостаточности не более 5 лет уровень личностной тревожности соответствовал умеренному, а в 11 (64,7 %) случаях уровень личностной тревожности был оценен как высокий. В группе больных с длительностью течения тиреоидной недостаточности более 5 лет в 18 (19,1 %) случаях уровень личностной тревожности соответствовал умеренному, а в 76 (80,9 %) случаях уровень личностной тревожности был высоким.

Следовательно, у коморбидных больных с длительностью течения тиреоидной недостаточности более 5 лет показатели оценки депрессии чаще соответствовали легкой степени депрессии, а показатели оценки личностной и ситуационной тревожности чаще соответствовали высокому их уровню. В группе больных с длительностью течения тиреоидной недостаточности не более 5 лет случаи депрессии у больных не наблюдались, а показатели оценки реактивной и личностной тревожности соответствовали высокому их уровню.

При проведении сравнительного анализа общих показателей опросника SF-36 у коморбидных больных в зависимости от длительности течения тиреоидной недостаточности было установлено статистически значимое увеличение средних показателей физического функционирования ($p = 0,04$), средних показателей ролевого эмоционального функционирования ($p = 0,03$), общего здоровья ($p = 0,02$), а также средних показателей ролевого эмоционального функционирования ($p = 0,04$) в группе пациентов с длительностью течения тиреоидной недостаточности более 5 лет. Суммарные показатели оценки по физическому компоненту наиболее высокими оказались в группе больных с длительностью течения патологии до 5 лет - $63,1 \pm 2,8$ баллов, тогда как в группе больных с длительностью течения тиреоидной недостаточности более 5 лет они составили $44,4 \pm 1,9$ баллов. Было выявлено, что уменьшение суммарного показателя по физическому компоненту у больных с длительностью течения тиреоидной недостаточности более 5 лет было обусловлено в первую очередь снижением

показателей при оценке состояния физического функционирования, общего здоровья и ролевого физического функционирования. Общие показатели по психологическому компоненту в группе больных с длительностью течения тиреоидной недостаточности до 5 лет составили в среднем $54,3 \pm 3,2$ баллов, а в группе больных с длительностью течения патологии более 5 лет этот показатель являлся более низким - $43,6 \pm 2,0$ баллов. Уменьшение суммарного показателя по психологическому компоненту у больных с длительностью течения тиреоидной недостаточности более 5 лет было обусловлено в основном снижением показателей оценки ролевого эмоционального функционирования (таблица 4.6).

Таблица 4.6. - Показатели оценки психоэмоционального состояния коморбидных больных с учетом длительности течения гипотиреоза ($\% \pm 2m$)

Показатель	Давность до 5 лет n = 17	Давность 5 и более лет n = 94	p
PF	$63,2 \pm 11,4$	$39,2 \pm 11,2$	0,04
RP	$36,7 \pm 22,0$	$29,5 \pm 13,8$	0,03
BP	$48,0 \pm 10,7$	$46,8 \pm 17,8$	0,30
GH	$64,1 \pm 9,5$	$32,9 \pm 9,3$	0,02
VT	$46,2 \pm 9,8$	$47,8 \pm 8,2$	0,47
SF	$66,5 \pm 10,7$	$63,9 \pm 11,1$	0,65
RE	$53,1 \pm 23,5$	$25,1 \pm 19,6$	0,04
MH	$60,8 \pm 7,5$	$36,9 \pm 7,6$	0,55

Примечание: * PF (physical functioning) – физическое функционирование, RP (role-physical functioning) – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, BP (bodily pain) – интенсивность боли, GH (general health) – общее состояние здоровья, VT (vitality) – жизненная активность, SF (social functioning) – социальное функционирование, RE (role emotional) – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, MH (mental health) – психическое здоровье

Было установлено наличие прямой корреляционной связи между уровнем депрессии и возрастом больного ($r = 0,49$, $p < 0,01$), а также длительностью течения патологии ($r = 0,28$, $p = 0,01$). Также наличие прямой корреляционной

связи было обнаружено между длительностью течения тиреодной недостаточности и показателями ситуативной ($r = 0,33, p < 0,01$) и личностной тревожности ($r = 0,32, p = 0,01$). Результаты проведенного корреляционного анализа показали наличие обратной взаимосвязи между показателями оценки в шкалах Физическое функционирование и длительностью течения тиреодной недостаточности ($r = -0,33; p = 0,003$) и возрастом больного ($r = -0,51; p < 0,01$). У больных в возрасте старше 60 лет отмечались более низкие показатели в компоненте ролевого функционирования за счет уменьшения показателей физического состояния ($r = -0,44; p = 0,0001$), выраженности болевого синдрома ($r = -0,42; p = 0,0001$) (таблица 4.7).

Таблица 4.7. – Характер корреляционной связи (r) между возрастом больного, длительностью течения гипотиреоза, уровнем его компенсации и показателями анкетирования

Показатель	Возраст	Давность гипотиреоза	Уровень ТТГ
Агрессия	-0,19	0,05	0,14
Враждебность	-0,15	0,17	0,23
УАМ	-0,19	0,08	0,13
Депрессия	0,49*	0,28*	-0,02
Ситуативная тревожность	0,17	0,33*	0,10
Личностная тревожность	0,18	0,32*	0,02
PF	-0,51*	-0,33*	-0,02
RP	-0,44*	-0,20	-0,07
BP	-0,42*	-0,25*	-0,07
GH	-0,27*	-0,20	-0,13
VT	-0,37*	-0,25*	-0,03
SF	-0,33*	-0,15	-0,44
RE	-0,30*	-0,24*	-0,11
MH	-0,27*	-0,15	-0,06

Примечание: * $p > 0,05$. PF (physical functioning) – физическое функционирование, RP (role-physical functioning) – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, BP (bodily pain) – интенсивность боли, GH (general health) – общее состояние здоровья, VT (vitality) – жизненная активность, SF (social functioning) – социальное функционирование, RE (role emotional) – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, MH (mental health) – психическое здоровье

Выраженность болевого синдрома у наблюдаемых больных имела тенденцию к уменьшению на фоне увеличения длительностью течения тиреоидной недостаточности ($r = -0,25$; $p = 0,02$). На фоне увеличения возраста пациентов отмечалось ухудшение показателей общего статуса здоровья ($r = -0,27$; $p = 0,01$) и ухудшение показателей жизненной активности ($r = -0,37$; $p = 0,001$). Показатели оценки качества жизни по разделам Социальное функционирование ($r = -0,33$; $p = 0,004$) и психическое здоровье ($r = -0,27$, $p = 0,01$) были выше у больных молодого возраста. Наблюдалось наличие обратной корреляционной взаимосвязи ($r = -0,24$; $p = 0,04$) между показателями Ролевого функционирования, связанного с эмоциональным статусом, и длительностью течения тиреоидной недостаточности.

Было установлено наличие обратной корреляционной связи между показателями МН, GH и VT и возрастом больных, а также длительностью течения тиреоидной недостаточности. Аналогичные результаты наблюдались и по показателям PF (физическое функционирование), которые обратно коррелировали с длительностью течения тиреоидной недостаточности, а также уровнем и длительностью компенсации, а также зависели от наличия таких осложнений как поражения головного мозга, артериальная гипертензия и гемодинамические нарушения.

Подобные результаты были отмечены и у других ученых, которые отмечали наиболее высокую частоту встречаемости депрессии у больных с гипотиреозом по сравнению с общей популяцией в зависимости от уровня компенсации заболевания. Частота встречаемости депрессивного состояния у больных с тиреоидной недостаточностью составляет до 40 % и сопровождается нарушениями когнитивных функций, а также угнетением психомоторной активности. Развитие депрессии у больных с тиреоидной недостаточностью может привести к ухудшению общего самочувствия, несмотря на эффективность проводимого заместительного гормонального лечения [69].

Таким образом, является целесообразным изучение психоэмоционального статуса у больных с тиреоидной недостаточностью с целью улучшения

результатов проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий. У исследуемых больных даже со стабильно компенсаторным течением заболевания отмечалось ухудшение показателей по некоторым компонентам оценки качества жизни, а высокий уровень тревожности может явиться причиной усугубления общего самочувствия больного, требующего дополнительной лекарственной коррекции.

4.2. Когнитивный потенциал

Исследование когнитивных функций проводилось с помощью нейрофизиологических способов по вызванным мозговым потенциалам – с определением показателя P300, по результатам которого можно получить картину о состоянии высшей нервной деятельности – определить характер эндогенных событий, возникающих в головном мозге и направленных на распознавание и запоминание оказываемых стимулов. Суть данного способа заключается в дифференциации из общего ряда сигналов конкретного сигнала, с помощью чего можно оценить как само внимание, так и распознавание данного процесса.

На фоне ухудшения уровня компенсации тиреоидной недостаточности отмечалось увеличение показателя латентности P300. У пациентов с компенсацией гипотиреоза данный показатель составил $367,57 \pm 31,55$ мс, у пациентов с субкомпенсированным течением гипотиреоза данный показатель составил $429,09 \pm 31,28$ мс, а у пациентов с декомпенсацией гипотиреоза – $449,66 \pm 37,58$ мс. На фоне увеличения показателей концентрации ТТГ в крови отмечалось увеличение числа больных с повышенными показателями P300. В группе больных с компенсированным течением заболевания в 85,73% случаев наблюдались повышенные показатели P300, что свидетельствовало о наличии у них когнитивных расстройств. У всех пациентов с субкомпенсированным и декомпенсированным течением гипотиреоза показатели латентности P300 превышали нормальные значения.

Было установлено, что на изменение показателей амплитуды P300 не оказывало влияние состояние компенсации тиреоидной недостаточности. У всех наблюдаемых больных показатели амплитуды P300 оказались ниже нормальных значений. Наиболее значимым для диагностики является показатель латентности P300, в виду того, что показатели амплитуды характеризуются своей изменчивостью и могут снижаться на фоне уменьшения концентрации внимания обследуемого пациента (таблица 4.8).

Таблица 4.8. - Показатели когнитивных функций у больных с разным уровнем компенсации гипотиреоза (M±m)

Показатель	Компенсация n = 35	Субкомпенсация n = 55	Декомпенсация n = 21
Латентность P300, мс	367,6 ± 31,6 *	429,1 ± 31,3	449,7 ± 37,6 *
Амплитуда P300, мкВ	5,5 ± 1,9	4,2 ± 1,8	5,8 ± 3,0

Примечание: * p < 0,05

По мере увеличения концентрации ТТГ в крови возрастало число больных с показателями латентности P300, превышающими нормальные значения. В группе больных с компенсированным течением гипотиреоза в 85,7% случаев наблюдались высокие показатели латентности P300, которые также отмечались у всех больных с субкомпенсированным и декомпенсированным течением гипотиреоза.

Было установлено, что на изменение показателей амплитуды P300 не оказывало влияние состояние компенсации тиреоидной недостаточности. У всех наблюдаемых больных показатели амплитуды P300 оказались ниже нормальных значений.

Результаты проведенного корреляционного анализа показали наличие прямой корреляционной взаимосвязи между возрастом больных, сроками продолжительности течения тиреоидной недостаточности и показателями латентности P300. На фоне повышения показателей содержания в моче эндотелина-1 отмечалось и увеличение показателей латентности P300 (r = 0,70; p

= 0,001).

Показатели амплитуды P300 уменьшались по мере увеличения возраста больных и сроков продолжительности течения тиреоидной недостаточности. Было установлено наличие отрицательной корреляционной связи между показателями содержания в моче эндотелина-1 и показателями амплитуды P300 (таблица 4.9).

Таблица 4.9. – Характер корреляционных связей (r) у больных с первичной формой гипотиреоза

Показатель	Латентность P300	Амплитуда P300	Эндотелин-1	Простаглицлин
Возраст	0,48*	-0,80*	0,53*	0,21
Длительность	0,52*	-0,88*	0,57*	0,02
ТТГ кМЕ/мл	0,37	-0,17	0,63*	0,32
Лат P300	-	-0,57*	0,7*	0,11
Ампл P300	-0,57*	-	-0,65*	-0,004

Примечание: * p < 0,05

Нарушение функций эндотелия может стать причиной развития атеросклероза, в связи с чем некоторые показатели состояния эндотелиальной функции могут быть использованы в роли маркеров раннего развития атеросклеротического процесса у больных с тиреоидной недостаточностью.

Результаты корреляционного анализа показали следующие особенности: на фоне уменьшения периода проведения нервного импульса, выражающегося уменьшением показателя латентности P300, наблюдалось улучшение показателей физического и социального функционирования, ролевого функционирования, связанных с физическим и эмоциональным состоянием, кроме того отмечалось и общее улучшение психического здоровья. На фоне уменьшения показателей амплитуды P300 наблюдалось ухудшение показателей оценки качества жизни, выражающееся в виде снижения показателей в разделах PF, RP, SF, RE, MH (таблица 4.10).

Таблица 4.10. – Характер корреляционной связи (r) между показателями когнитивного потенциала и оценками качества жизни у наблюдаемых больных

Показатель	Латентность P300	Амплитуда P300
Агрессия	–0,05	–0,05
Враждебность	–0,05	–0,23
УАМ	–0,10	–0,06
Депрессия	–0,18	0,02
Ситуативная тревожность	0,12	0,02
Личностная тревожность	–0,27	0,02
PF	–0,47*	0,66*
RP	–0,75*	0,76*
BP	–0,098	0,03
GH	0,16	–0,15
VT	0,38	–0,27
SF	–0,59*	0,59*
RE	–0,72*	0,69*
MH	–0,60*	0,45*

Примечание: * * p < 0,05. PF (physical functioning) – физическое функционирование, RP (role-physical functioning) – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, BP (bodily pain) –интенсивность боли, GH (general health) – общее состояние здоровья, VT (vitality) – жизненная активность, SF (social functioning) – социальное функционирование, RE (role emotional) – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, MH (mental health) – психическое здоровье

Результаты исследования показали, что уровень психоэмоционального состояния у коморбидных больных с тиреоидной недостаточностью и заболеваниями гепатобилиарной системы, а также качество их жизни оказались сниженными и во многом они зависят от уровня компенсации патологии и в меньшей степени от продолжительности течения и этиологии заболевания.

У пациентов с декомпенсированным течением гипотиреоза отмечалось превалирование расстройств со стороны психоэмоционального статуса, что выражалось в наличии легкой степени депрессии, а также в ухудшении ситуативной и личностной тревожности. У многих наблюдаемых больных при оценке качества жизни отмечалось ухудшение психического и физического компонентов. У больных с декомпенсированным течением гипотиреоза наблюдалось существенное уменьшение показателей ролевого физического функционирования, также ухудшение показателей общего и психического здоровья.

Было обнаружено, что у больных с аутоиммунным тиреоидитом наблюдались более низкие показатели ролевого эмоционального и физического функционирования, чем у больных с гипотиреозом, обусловленным хирургическими вмешательствами на щитовидной железе. Вследствие этого у пациентов первой группы отмечались сложности во время физических нагрузок, также при коммуникации с окружающими людьми. Отмечаемые у больных с длительностью течения гипотиреоза до 5 лет более высокие показатели при оценке качества жизни были обусловлены в основном высокими показателями по физическому компоненту. Изучение психоэмоционального состояния у больных с тиреоидной недостаточностью и оценка качества их жизни позволяет улучшить результаты проводимого заместительного гормонального лечения путем планирования индивидуальной терапевтической тактики. Это, в свою очередь, способствует повышению уровня компенсации патологии и увеличению комплаентности пациентов.

Следовательно, у пациентов с декомпенсированным течением гипотиреоза наблюдается уменьшение показателей амплитуды и повышение показателей латентности P300, что говорит о наличии значительных расстройств когнитивных функций и согласуется с результатами проведенного нейропсихологического обследования. Увеличение показателей латентности P300 обусловлено, прежде всего, расстройствами в распознавании стимулов.

Таким образом, проведение нейропсихологического обследования и изучение показателей когнитивных вызванных потенциалов играют большую диагностическую роль в оценке психоэмоционального статуса у больных с гипотиреозом и наличием коморбидного заболевания, и позволяет получить более объективную картину состояния функций головного мозга.

Глава 5. Особенности коррекции нарушений функций эндотелия у коморбидных больных с первичным гипотиреозом

Для исследования эффективности применения комбинации мексидола все больные были разделены на 2 группы. В первую группу (наблюдения) был включен 91 пациент, у которых применялась традиционная схема терапии с использованием левотироксина натрия и дополнительным включением этилметилгидроксипиридина сукцината (мексидол). Последний назначался внутривенно капельно в дозировках по 250 мг в сутки на протяжении 10 суток, затем данный препарат назначался перорально первые 3 суток по 250 мг 1 раз в сутки, а в последующие трое суток в дозах по 250 мг 3 раза в сутки. Во вторую группу (сравнительную) были включены 20 пациентов, у которых применялось заместительное гормональное лечение с использованием левотироксина натрия в средних дозировках по $93,2 \pm 37,8$ мкг в сутки.

Между обеими группами не отмечались статистически значимые различия по исходным показателям ($p > 0,05$). Таким образом, обе группы больных являлись сопоставимыми между собой по биохимическим показателям (таблица 5.1).

Таблица 5.1. – Исходные показатели биохимического исследования крови у наблюдаемых больных ($M \pm 2m$)

Показатель	Группа наблюдения n = 91	Группа сравнения n = 20	p
Общий белок, г/л	$66,0 \pm 2,2$	$63,8 \pm 3,7$	0,35
Альбумин, г/л	$38,5 \pm 1,9$	$35,1 \pm 1,2$	0,16
Общий холестерин, ммоль/л	$6,2 \pm 0,3$	$6,3 \pm 0,5$	0,12
Триглицериды, ммоль/л	$3,0 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,6$	0,11
ЛПВП, ммоль/л	$1,4 \pm 0,05$	$1,3 \pm 0,08$	0,78
ЛПНП, ммоль/л	$4,2 \pm 0,2$	$3,9 \pm 0,5$	0,22
АСТ, Ед/л	$30,2 \pm 3,3$	$34,1 \pm 5,9$	0,57
АЛТ, Ед/л	$28,6 \pm 1,2$	$29,3 \pm 5,4$	0,29
ЩФ, Ед/л	$270,7 \pm 14,7$	$260,6 \pm 12,1$	0,86
Общий билирубин, мкмоль/л	$25,7 \pm 1,5$	$21,4 \pm 3,5$	0,74
α -амилаза, Ед/л	$95,1 \pm 9,8$	$111,1 \pm 15,9$	0,32
ТТГ, мМЕ/л	$7,9 \pm 2,4$	$9,1 \pm 5,11$	0,44
Свободный Т4, пмоль/л	$12,2 \pm 0,8$	$12,6 \pm 2,3$	0,69

В период проведения комплексной терапии у больных первой группы наблюдалось заметное улучшение общего состояния по многим параметрам. Так, уменьшилось количество пациентов с жалобами на чувство сухости во рту - 25 (39,6%) человек, на наличие горечи во рту жаловались 26 (41,2%) пациентов, расстройства желудка отмечали у себя 40 (63,5%) пациентов, симптомы кишечной диспепсии были отмечены у 35 (55,5%) пациентов, наличие болевого синдрома наблюдалось у 31 (49,2%) пациента (таблица 5.2).

Таблица 5.2. – Характер жалоб у больных первой группы до лечения и спустя 1 месяц после завершения курса лечения, n (%±2m)

Жалоба	До лечения	После лечения	p
Снижение аппетита	20 (31,7 ± 10,7)	14 (22,2 ± 11,5)	0,44
Повышение аппетита	45 (71,4 ± 6,7)	37 (58,7 ± 8,1)	0,87
Сухость во рту	58 (92,0 ± 3,5)	25 (39,6 ± 9,9)	0,01
Горечь во рту	54 (85,7 ± 4,8)	26 (41,2 ± 9,8)	0,003
Кислый вкус во рту	13 (20,6 ± 11,7)	9 (14,2 ± 12,3)	0,12
Синдром желудочной диспепсии	60 (95,2 ± 2,7)	40 (63,5 ± 7,6)	0,21
Болевой синдром	62 (98,4 ± 1,6)	31 (49,2 ± 8,9)	0,006
Вздутие живота	59 (93,6 ± 3,2)	29 (46,0 ± 9,4)	0,02
Переполнение и чувство тяжести в животе	56 (88,9 ± 4,2)	37 (58,7 ± 8,1)	0,56
Синдром кишечной диспепсии	58 (92,0 ± 3,5)	35 (55,5 ± 8,4)	0,09
Метеоризм	59 (93,6 ± 3,2)	46 (73,0 ± 6,5)	0,77
Изменения в настроении	63 (100,0 ± 0)	42 (66,7 ± 7,3)	0,51
Общая слабость	61 (96,8 ± 2,2)	39 (61,9 ± 7,8)	0,04
Снижение работоспособности	61 (96,8 ± 2,2)	42 (66,7 ± 7,3)	0,55
Сонливость в дневное время	59 (93,6 ± 3,2)	30 (47,6 ± 9,1)	0,001
Боли в суставах	60 (95,2 ± 2,7)	47 (74,6 ± 6,3)	0,62
Выпадение волос	53 (84,1 ± 4,3)	38 (60,3 ± 7,9)	0,41
Боли в области сердца	52 (82,5 ± 4,4)	40 (63,4 ± 7,6)	0,30
Зябкость	51 (80,9 ± 5,5)	38 (60,3 ± 7,9)	0,79
Одышка	50 (79,4 ± 5,7)	38 (60,3 ± 7,9)	0,22
Чувство кома в горле	48 (76,2 ± 6,1)	29 (46,0 ± 9,4)	0,22
Чувство удушья	46 (73,0 ± 6,5)	33 (52,4 ± 8,7)	0,48
Кашель	42 (66,7 ± 7,3)	37 (58,7 ± 8,1)	0,40
Гиперкератоз локтей	31 (49,2 ± 8,9)	25 (39,7 ± 9,9)	0,85

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения

После проведения курса терапии в первой группе больных наблюдалось снижение общего количества жалоб, обусловленных тиреоидной недостаточностью. Во второй группе больных после проведения заместительного гормонального лечения не наблюдалось существенного улучшения клинической картины.

Проведение комплексной терапии с подключением антигипоксантных и антиоксидантных средств позволяет заметно сократить общее число клинических признаков заболевания и снизить выраженность синдрома нарушения целостности гепатоцитов и холестаза у больных с заболеваниями гепатобилиарной системы на фоне тиреоидной недостаточности, а также произвести коррекцию метаболических расстройств, обусловленных данной патологией.

Спустя 1 месяц после проведенного лечения у больных первой группы наблюдалось статистически значимое уменьшение показателей содержания в крови общего холестерина, ЩФ, липопротеидов низкой плотности, общего билирубина, альфа-амилазы и концентрации тиреотропного гормона в крови (таблица 5.3).

Таблица 5.3. – Динамика изменения биохимических показателей и гормонов в крови в первой группе больных до лечения и спустя 1 месяц ($M \pm 2m$)

Показатель	До лечения n = 91	После лечения n = 91	p
Общий белок, г/л	66,0 ± 2,2	67,2 ± 3,8	0,05
Альбумин, г/л	38,5 ± 1,9	41,1 ± 2,2	0,06
Общий холестерин, ммоль/л	6,2 ± 0,3	3,6 ± 0,1	0,02
Триглицериды, ммоль/л	3,0 ± 0,4	2,6 ± 0,2	0,11
ЛПВП, ммоль/л	1,4 ± 0,05	1,3 ± 0,02	0,78
ЛПНП, ммоль/л	4,2 ± 0,2	2,7 ± 0,1	0,01
АСТ, Ед/л	30,2 ± 3,3	20,9 ± 2,0	0,37
АЛТ, Ед/л	28,6 ± 1,2	20,2 ± 1,1	0,89
ЩФ, Ед/л	270,7 ± 14,7	199,8 ± 9,6	0,006
Общий билирубин, мкмоль/л	25,7 ± 1,5	15,5 ± 1,4	0,04
α-амилаза, Ед/л	95,1 ± 9,8	71,7 ± 6,9	0,022
ТТГ, мМЕ/л	7,9 ± 2,4	4,28 ± 0,8	0,04
Свободный Т4, пмоль/л	12,2 ± 0,8	13,5 ± 0,4	0,19

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения

Кроме того, у больных первой группы после проведения лечения наблюдались тенденции к уменьшению уровня содержания в крови общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, показателей печеночных ферментов и уровня содержания в крови общего билирубина. Также наблюдалось уменьшение концентрации в крови ТТГ и увеличение концентрации свободного тироксина через 4 месяца после проведения комплексной терапии (таблица 5.4).

Таблица 5.4. - Динамика изменения биохимических показателей и гормонов в крови в первой группе больных через 1 и через 4 месяца после проведения терапии (M±2m)

Показатель	Через 1 месяц после лечения n = 91	Через 4 месяца после лечения n = 91	p
Общий белок, г/л	67,2 ± 3,8	71,1 ± 1,5	0,25
Альбумин, г/л	41,1 ± 2,2	42,0 ± 1,2	0,11
Общий холестерин, ммоль/л	3,6 ± 0,1	3,34 ± 0,1	0,17
Триглицериды, ммоль/л	2,6 ± 0,2	2,1 ± 0,1	0,11
ЛПВП, ммоль/л	1,3 ± 0,02	1,4 ± 0,08	0,62
ЛПНП, ммоль/л	2,7 ± 0,1	2,6 ± 0,08	0,44
АСТ, Ед/л	20,9 ± 2,0	18,0 ± 1,6	0,54
АЛТ, Ед/л	20,2 ± 1,1	17,3 ± 1,3	0,08
ЩФ, Ед/л	199,8 ± 9,6	197,8 ± 7,9	0,22
Общий билирубин, мкмоль/л	15,5 ± 1,4	13,8 ± 0,9	0,37
α-амилаза, Ед/л	71,7 ± 6,9	60,2 ± 5,8	0,22
ТТГ, мМЕ/л	4,28 ± 0,8	3,5 ± 0,5	0,87
Свободный Т4, пмоль/л	13,5 ± 0,4	14,2 ± 0,6	0,12

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения

Спустя 1 месяц после проведения терапии у больных группы наблюдения отмечались более заметные улучшения показателей, отражающих состояние

функциональных способностей печени и поджелудочной железы (уменьшение показателей содержания в крови общего билирубина, ЩФ и альфа-амилазы). При этом при сравнении между обеими группами больных не наблюдалось статистически значимых различий в показателях восстановления тиреоидных функций (таблица 5.5).

Таблица 5.5. - Показатели биохимического анализа и гормонов крови в обеих группах больных через 1 месяц после проведения терапии (M±2m)

Показатель	Группа наблюдения n = 91	Группа сравнения n = 20	p
Общий белок, г/л	67,2 ± 3,8	72,0 ± 3,8	0,92
Альбумин, г/л	41,1 ± 2,2	35,0 ± 2,1	0,34
Общий холестерин, ммоль/л	3,6 ± 0,1	5,9 ± 0,4	0,029
Триглицериды, ммоль/л	2,6 ± 0,2	2,1 ± 0,6	0,17
ЛПВП, ммоль/л	1,3 ± 0,02	1,3 ± 0,1	0,86
ЛПНП, ммоль/л	2,7 ± 0,1	3,9 ± 0,4	0,85
АСТ, Ед/л	20,9 ± 2,0	30,4 ± 6,0	0,29
АЛТ, Ед/л	20,2 ± 1,1	24,4 ± 6,2	0,84
ЩФ, Ед/л	199,8 ± 9,6	236,6 ± 21,9	0,04
Общий билирубин, мкмоль/л	15,5 ± 1,4	25,4 ± 5,5	0,04
α-амилаза, Ед/л	71,7 ± 6,9	111,1 ± 15,8	0,046
ТТГ, мМЕ/л	4,28 ± 0,8	5,6 ± 1,7	0,34
Свободный Т4, пмоль/л	13,5 ± 0,4	12,1 ± 2,1	0,42

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения

При контрольном обследовании больных спустя 4 месяца после проведенной терапии в первой группе пациентов отмечалось сохранение оптимальных значений в показателях состояния функций печени и поджелудочной железы. В первой группе больных показатели концентрации в крови общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, показателей

печеночных ферментов и уровня содержания в крови общего билирубина были достоверно ниже, чем во второй группе пациентов (таблица 5.6).

Таблица 5.6. - Показатели биохимического анализа и гормонов крови в обеих группах больных через 4 месяца после проведения терапии (M±2m)

Показатель	Группа наблюдения n = 91	Группа сравнения n = 20	p
Общий белок, г/л	71,1 ± 1,5	71,5 ± 4,0	0,75
Альбумин, г/л	42,0 ± 1,2	35,5 ± 2,5	0,66
Общий холестерин, ммоль/л	3,34 ± 0,1	6,0 ± 0,4	0,02
Триглицериды, ммоль/л	2,1 ± 0,1	2,3 ± 0,5	0,38
ЛПВП, ммоль/л	1,4 ± 0,08	1,3 ± 0,1	0,28
ЛПНП, ммоль/л	2,6 ± 0,08	4,1 ± 0,4	0,03
АСТ, Ед/л	18,0 ± 1,6	30,6 ± 5,8	0,01
АЛТ, Ед/л	17,3 ± 1,3	26,9 ± 5,5	0,04
ЩФ, Ед/л	197,8 ± 7,9	238,2 ± 18,2	0,001
Общий билирубин, мкмоль/л	13,8 ± 0,9	24,6 ± 4,6	0,001
α-амилаза, Ед/л	60,2 ± 5,8	103,8 ± 5,8	0,67
ТТГ, мМЕ/л	3,5 ± 0,5	3,2 ± 0,8	0,83
Свободный Т4, пмоль/л	14,2 ± 0,6	15,5 ± 0,3	0,06

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения

При использовании в комбинированной терапии левотироксина натрия и этилметилгидроксипиридина сукцината у больных с коморбидными заболеваниями гепатобилиарной системы на фоне тиреоидной недостаточности наблюдается постепенное восстановление функции эндотелия. Так, у больных первой группы показатели концентрации простаглицлина в моче спустя 1 месяц терапии составили 4,1±1,4 пмоль/л при исходных его показателях до проведения терапии 2,6±2,1 пмоль/л (p<0,05). Во второй группе больных, у которых проводилось лишь заместительное гормональное лечение с использованием

левотироксина натрия, показатели концентрации простациклина после терапии изменились незначительно, составив $2,6 \pm 1,3$ пмоль/л, тогда как до лечения этот показатель составлял $2,1 \pm 1,1$ пмоль/л ($p > 0,5$). Было установлено наличие тенденции к уменьшению показателей эндотелина-1 после проведения комбинированной терапии в первой группе больных: до начала терапии данный показатель составлял $3,82 \pm 1,5$ пмоль/л, а после проведения терапии он снизился до $2,9 \pm 1,1$ пмоль/л ($p > 0,5$). Во второй группе пациентов отмечалось незначительное снижение показателей концентрации эндотелина-1 с $3,5 \pm 1,4$ пмоль/л перед началом лечения до $3,3 \pm 1,3$ пмоль/л после проведения терапии ($p > 0,5$) (рисунок 5.1).

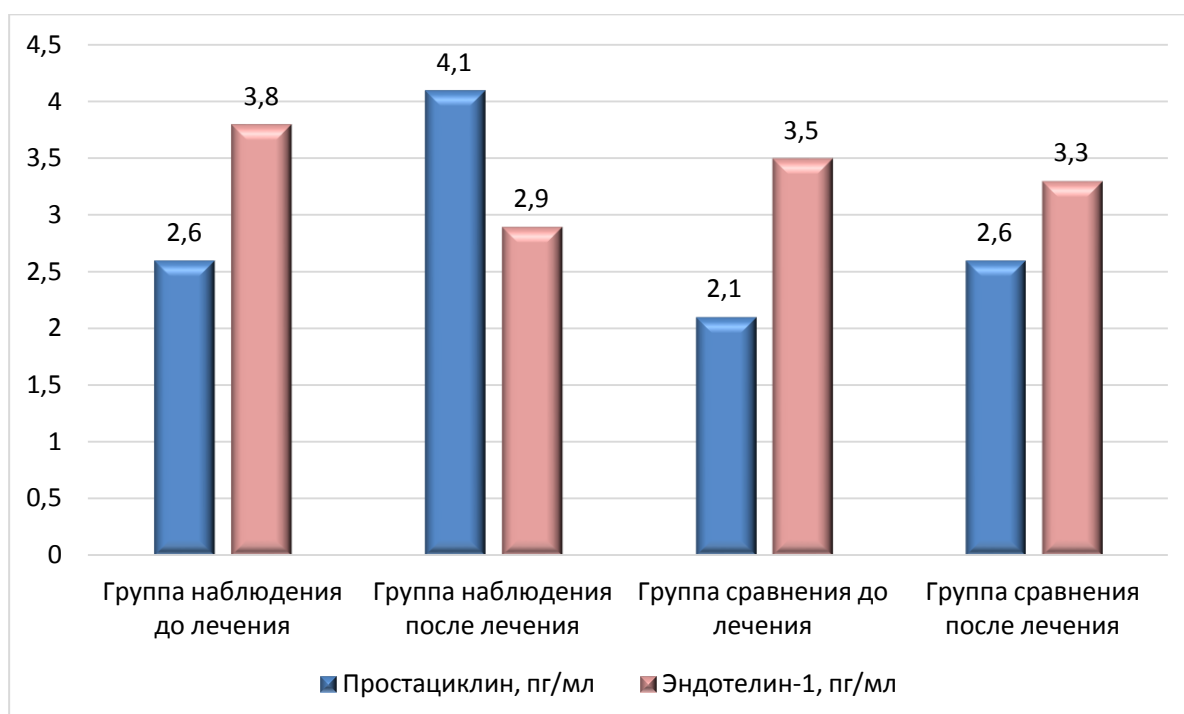


Рисунок 5.1. – Показатели состояния функции эндотелия до и после проведения терапии

Было установлено наличие положительной динамики в восстановлении нормального психоэмоционального состояния у больных первой группы на фоне проводимой комбинированной терапии. Отмечалось достоверное снижение уровня депрессивного состояния, а также показателей ситуативной и личностной тревожности (таблица 5.7).

Таблица 5.7. – Результаты оценки психоэмоционального состояния у больных первой группы до лечения и спустя 1 месяц после проведенной терапии (M±2m)

Показатель, балл	До лечения n = 91	После лечения n = 91	р
Агрессия	17,4 ± 6,4	12,1 ± 5,9	0,12
Враждебность	14,8 ± 4,7	10,0 ± 5,5	0,75
УАМ	24,4 ± 9,9	17,3 ± 8,3	0,63
Депрессия	56,2 ± 7,8	29,2 ± 6,1	0,007
Ситуативная тревожность	55,9 ± 11,7	30,5 ± 8,3	0,003
Личностная тревожность	47,9 ± 10,0	32,6 ± 7,5	0,009

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей до и после лечения

Результаты оценки качества жизни у больных первой группы показали заметное улучшение показателей по разделам опросника SF-36: физическое и ролевое функционирование, связанное с физическим состоянием, выраженность болевого синдрома, жизненная активность, социальное функционирование и психическое здоровье спустя 1 месяц после проведенной терапии (таблица 5.8).

Таблица 5.8. - Результаты оценки качества жизни у больных первой группы до лечения и спустя 1 месяц после проведенной терапии (M±2m)

Показатель	До лечения n = 91	После лечения n = 91	р
PF	49,8 ± 4,7	59,8 ± 3,7	0,02
RP	12,5 ± 7,2	30,8 ± 7,0	0,01
BP	39,4 ± 3,6	54,5 ± 4,2	0,04
GH	42,7 ± 3,9	52,5 ± 3,1	0,21
VT	40,2 ± 3,6	54,8 ± 2,8	0,001
SF	58,3 ± 4,8	73,7 ± 3,5	0,01
RE	27,2 ± 8,6	45,0 ± 7,5	0,09
MH	53,6 ± 3,2	67,8 ± 2,6	0,001

Примечание: * PF (physical functioning) – физическое функционирование, RP (role-physical functioning) – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, BP (bodily pain) – интенсивность боли, GH (general health) – общее состояние здоровья, VT (vitality) – жизненная активность, SF (social functioning) – социальное функционирование, RE (role emotional) – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, MH (mental health) – психическое здоровье

Во второй группе больных после проведения лечения с использованием левотироксина натрия отмечалось уменьшение показателей оценки психоэмоционального статуса в разделах реактивная тревожность и депрессия. При оценке качества жизни в данной группе больных отмечалось улучшение показателей в разделе ролевое эмоциональное функционирование (таблица 5.9).

Таблица 5.9. - Результаты оценки психоэмоционального состояния и качества жизни у больных второй группы до лечения и спустя 1 месяц после проведенной терапии (M±2m)

Показатель	До лечения n = 20	После лечения n = 20	p
Агрессия	18,2 ± 6,4	14,3 ± 5,9	0,12
Враждебность	11,7 ± 4,7	9,0 ± 5,5	0,75
УАМ	19,1 ± 9,9	17,1 ± 8,3	0,63
Депрессия	52,7 ± 7,8	29,1 ± 6,1	0,01
Ситуативная тревожность	57,9 ± 11,7	30,5 ± 8,3	0,002
Личностная тревожность	55,1 ± 10,0	43,2 ± 7,5	0,88
PF	53,6 ± 4,7	44,7 ± 3,7	0,35
RP	50,8 ± 7,2	59,2 ± 7,0	0,43
BP	38,6 ± 3,6	50,3 ± 4,2	0,59
GH	36,0 ± 3,9	48,4 ± 3,1	0,21
VT	32,6 ± 3,6	45,5 ± 2,8	0,73
SF	56,8 ± 4,8	66,3 ± 3,5	0,29
RE	26,8 ± 8,6	54,4 ± 7,5	0,009
MH	53,5 ± 3,2	61,5 ± 2,6	0,31

* PF (physical functioning) – физическое функционирование, RP (role-physical functioning) – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, BP (bodily pain) – интенсивность боли, GH (general health) – общее состояние здоровья, VT (vitality) – жизненная активность, SF (social functioning) – социальное функционирование, RE (role emotional) – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, MH (mental health) – психическое здоровье

У больных первой группы заметно реже встречались признаки диарейного и рефлюксного синдромов, определяемые с использованием гастроэнтерологического опросника GSRS (таблица 5.10).

Таблица 5.10. – Показатели оценка клинических проявлений по гастроэнтерологическому опроснику GSRS у больных первой группы до лечения и спустя 1 месяц после проведения терапии (M±2m)

Показатель	До лечения n = 91	После лечения n = 91	p
DS	7,4 ± 3,3	3,4 ± 2,6	0,02
IS	13,4 ± 5,1	8,0 ± 4,1	0,32
CS	11,7 ± 4,4	7,6 ± 5,6	0,06
AP	5,2 ± 5,0	3,1 ± 2,4	0,49
RS	8,0 ± 3,1	4,4 ± 2,5	0,002

* DS – диарейный синдром, IS – диспепсический синдром, CS – констипационный синдром, AP – синдром абдоминальной боли, RS – рефлюксный синдром

У пациентов первой группы после проведенной терапии наблюдалось уменьшение показателей латентности P300 и увеличение показателей амплитуды P300 (таблица 5.11). Такие положительные изменения со стороны показателей когнитивного комплекса P300 говорят о значимом улучшении функций головного мозга.

Таблица 5.11. – Показатели оценки эндотелиальной функции и когнитивного комплекса P300 у больных первой группы до лечения и спустя 1 месяц после проведения терапии (M±2m)

Показатель	До лечения n = 43	Через 1 месяц после лечения n = 43	p
Латентность P300, мс	411,5 ± 44,6	372,4 ± 35,7	0,02
Амплитуда P300, мкВ	4,95 ± 2,1	6,3 ± 1,9	0,03
Простациклин, пг/мл	2,6 ± 2,1	4,1 ± 1,4	0,01
Эндотелин-1, пг/мл	3,8 ± 1,5	2,9 ± 1,1	0,54

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения

Эффективность комплексного лечения, проводимого у больных первой группы, исследовалась с учетом концентрации ТТГ. Было установлено, что наиболее значимое улучшение показателей биохимического исследования крови отмечалось у больных с декомпенсированным течением тиреодной недостаточности. У больных с уровнем концентрации ТТГ менее 4 мМЕ/л спустя 1 месяц после лечения отмечалось статистически значимое снижение показателей общего холестерина ($p = 0,012$) и ЩФ ($p = 0,006$), а также альфа-амилазы ($p = 0,022$) (таблица 5.12).

Таблица 5.12. - Результаты лечения у пациентов первой группы с показателями концентрации ТТГ <4 мМЕ/л до лечения и спустя 1 месяц после проведения терапии ($M \pm 2m$)

Показатель	До лечения n = 35	Через 1 месяц после лечения n = 35	p
Общий белок, г/л	68,3 ± 3,9	72,5 ± 4,2	0,65
Альбумин, г/л	37,3 ± 3,0	39,6 ± 4,4	0,16
Общий холестерин, ммоль/л	6,3 ± 0,5	3,7 ± 0,3	0,012
Триглицериды, ммоль/л	2,7 ± 0,6	2,3 ± 0,4	0,11
ЛПВП, ммоль/л	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,4	0,78
ЛПНП, ммоль/л	4,3 ± 0,4	2,9 ± 0,2	0,12
АСТ, Ед/л	27,7 ± 5,0	21,5 ± 4,7	0,37
АЛТ, Ед/л	26,9 ± 5,2	22,6 ± 4,9	0,86
ЩФ, Ед/л	256,4 ± 19,7	213,8 ± 15,9	0,006
Общий билирубин, мкмоль/л	22,4 ± 3,1	18,1 ± 2,2	0,84
α-амилаза, Ед/л	93,6 ± 13,8	72,1 ± 12,7	0,022
ТТГ, мМЕ/л	1,9 ± 0,4	2,7 ± 0,9	0,34
Свободный Т4, пмоль/л	14,5 ± 1,3	13,5 ± 1,3	0,19

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения

В первой группе у больных с показателями концентрации ТТГ более 4 мМЕ/л наблюдалось статистически значимое улучшение показателей

метаболизма липидов: уменьшение показателей ЛПНП ($p = 0,012$); улучшение печеночной функции, о чем свидетельствует уменьшение показателей щелочной фосфатазы ($p = 0,006$), и восстановление нормальной панкреатической функции, о чем свидетельствует уменьшение концентрации альфа-амилазы ($p = 0,022$). Необходимо отметить, что у больных с уровнем концентрации ТТГ более 4 мМЕ/л наблюдалось статистически значимое улучшение уровня компенсации тиреоидной недостаточности, показатели ТТГ спустя 1 месяц после лечения достигли значений $6,2 \pm 5,1$ мМЕ/л (таблица 5.13).

Таблица 5.13. - Результаты лечения в группе наблюдения с уровнем ТТГ ≥ 4 мМЕ/л до и через 1 месяц после лечения $M \pm 2m$

Показатель	До лечения n = 76	Через 1 месяц после лечения n = 76	p
Общий белок, г/л	$67,2 \pm 3,9$	$67,5 \pm 3,8$	0,65
Альбумин, г/л	$37,2 \pm 2,9$	$42,4 \pm 3,2$	0,16
Общий холестерин, ммоль/л	$6,1 \pm 0,4$	$4,5 \pm 0,3$	0,21
Триглицериды, ммоль/л	$3,2 \pm 0,7$	$2,5 \pm 0,5$	0,11
ЛПВП, ммоль/л	$1,4 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,3$	0,78
ЛПНП, ммоль/л	$4,0 \pm 0,5$	$2,2 \pm 0,2$	0,012
АСТ, Ед/л	$32,2 \pm 4,5$	$20,7 \pm 3,3$	0,37
АЛТ, Ед/л	$29,8 \pm 4,4$	$20,2 \pm 3,2$	0,08
ЩФ, Ед/л	$272,8 \pm 21,8$	$208,3 \pm 9,9$	0,006
Общий билирубин, мкмоль/л	$24,1 \pm 3,0$	$15,1 \pm 2,8$	0,48
α -амилаза, Ед/л	$100,1 \pm 19,3$	$71,7 \pm 15,9$	0,022
ТТГ, мМЕ/л	$22,6 \pm 15,5$	$6,2 \pm 5,1$	0,034
Свободный Т4, пмоль/л	$10,1 \pm 0,8$	$13,5 \pm 0,9$	0,19

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения

У больных первой группы с компенсированным течением заболевания перед лечением уровень личностной тревожности соответствовал высокому, а после проведения комплексной терапии отмечалось статистически значимое

уменьшение данного показателя ($p=0,004$) до умеренного уровня тревожности. Показатели по разделу депрессии после лечения также оставались низкими и соответствовали отсутствию признаков депрессивного состояния. Показатели уровня ситуативной тревожности при использовании теста Спилбергера-Ханина в среднем до лечения составляли $49,7 \pm 2,8$ баллов, то есть уровень ситуативной тревожности был высоким, а после проведенной терапии данный уровень снизился до умеренного, составив $30,6 \pm 1,0$ баллов (таблица 5.14).

Таблица 5.14. - Показатели психоэмоционального состояния у больных первой группы с показателями концентрации ТТГ <4 мМЕ/л до лечения и спустя 1 месяц после проведенной терапии ($M \pm 2m$)

Показатель, балл	До лечения $n = 35$	После лечения $n = 35$	p
Агрессия	$15,4 \pm 2,2$	$14,9 \pm 2,0$	0,22
Враждебность	$10,4 \pm 1,1$	$10,0 \pm 1,0$	0,85
УАМ	$17,4 \pm 2,6$	$16,3 \pm 2,6$	0,53
Депрессия	$31,4 \pm 4,3$	$22,4 \pm 3,6$	0,67
Ситуативная тревожность	$49,7 \pm 2,8$	$30,6 \pm 1,0$	0,33
Личностная тревожность	$52,2 \pm 3,0$	$32,0 \pm 2,4$	0,004

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения

При оценке качества жизни у больных первой группы с показателями концентрации ТТГ не более 4 мМЕ/л после проведения комплексного лечения наблюдалось улучшение показателей в разделах ролевого физического функционирования и выраженности болевого синдрома. Общий показатель по физическому компоненту после проведенной терапии составил $50,0 \pm 2,3$ баллов, то есть приблизился к норме, а общий показатель по психологическому компоненту повысился до $57,15 \pm 2,7$ баллов (таблица 5.15).

У больных первой группы с декомпенсированным течением тиреотоксической недостаточности после проведения комплексной терапии отмечалось заметное улучшение психоэмоционального статуса.

Таблица 5.15. - Показатели оценки качества жизни у больных первой группы с показателями концентрации ТТГ <4 мМЕ/л до лечения и спустя 1 месяц после проведенной терапии (M±2m)

Показатель	До лечения n = 35	После лечения n = 35	р
PF	56,0 ± 8,8	60,1 ± 9,1	0,52
RP	55,8 ± 12,9	30,4 ± 14,6	0,01
BP	38,6±10,1	52,9 ± 7,8	0,04
GH	55,1 ± 6,7	56,6 ± 9,7	0,21
VT	43,9 ± 6,4	56,4 ± 5,9	0,21
SF	65,5 ± 8,9	70,5 ± 9,2	0,35
RE	36,8 ± 16,3	40,2 ± 14,1	0,67
MH	57,5 ± 5,9	61,6 ± 7,1	0,87

Примечание: * PF (physical functioning) – физическое функционирование, RP (role-physical functioning) – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, BP (bodily pain) –интенсивность боли, GH (general health) – общее состояние здоровья, VT (vitality) – жизненная активность, SF (social functioning) – социальное функционирование, RE (role emotional) – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, MH (mental health) – психическое здоровье

После лечения уровень депрессии в данной группе больных снизился до показателя, соответствующего отсутствию депрессии. Установленные до лечения высокие уровни ситуативной и личностной тревожности после проведенной терапии снизились до низкого и умеренного, соответственно (таблица 5.16).

Таблица 5.16. - Показатели психоэмоционального состояния у больных первой группы с показателями концентрации ТТГ ≥4 мМЕ/л до лечения и спустя 1 месяц после проведенной терапии (M±2m)

Показатель	До лечения n = 76	После лечения n = 76	р
Агрессия	19,5 ± 3,1	12,2 ± 1,2	0,18
Враждебность	11,9 ± 2,4	9,4 ± 1,3	0,34
УАМ	21,5 ± 4,0	15,5 ± 2,1	0,22
Депрессия	54,05 ± 4,9	24,2 ± 1,3	0,001
Ситуативная тревожность	53,25 ± 4,1	28,5 ± 2,2	0,02
Личностная тревожность	56,05 ± 4,0	33,2 ± 1,5	0,73

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей до и после лечения

Спустя 1 месяц после проведения терапии у больных первой группы с показателями концентрации ТТГ более 4 мМЕ/л наблюдалось заметное улучшение показателей оценки качества жизни. Так, суммарный балл по физическому компоненту, составлявший до начала лечения $35,8 \pm 2,7$, после проведения комплексной терапии повысился до $48,0 \pm 3,9$ баллов. Улучшение данного показателя было обусловлено достоверно низким показателем ролевого физического функционирования перед началом проведения терапии по отношению к таковому показателю после проведения терапии. Отмечаемое после проведения терапии улучшение общей балльной оценки по психологическому компоненту было обусловлено улучшением показателя психического здоровья (таблица 5.17).

Таблица 5.17. - Показатели оценки качества жизни у больных первой группы с показателями концентрации ТТГ ≥ 4 мМЕ/л до лечения и спустя 1 месяц после проведенной терапии ($M \pm 2m$)

Показатель	До лечения n = 76	После лечения n = 76	p
PF	$53,3 \pm 8,7$	$58,7 \pm 11,2$	0,48
RP	$20,2 \pm 14,1$	$29,7 \pm 14,7$	0,013
BP	$47,1 \pm 8,9$	$51,3 \pm 10,3$	0,19
GH	$33,8 \pm 8,5$	$49,4 \pm 11,5$	0,44
VT	$43,2 \pm 8,5$	$56,8 \pm 9,1$	0,65
SF	$59,4 \pm 8,6$	$62,5 \pm 9,6$	0,37
RE	$30,3 \pm 16,6$	$39,3 \pm 17,4$	0,23
MH	$33,95 \pm 5,8$	$52,2 \pm 5,1$	0,005

Примечание: * PF (physical functioning) – физическое функционирование, RP (role-physical functioning) – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, BP (bodily pain) – интенсивность боли, GH (general health) – общее состояние здоровья, VT (vitality) – жизненная активность, SF (social functioning) – социальное функционирование, RE (role emotional) – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, MH (mental health) – психическое здоровье

Таким образом, при изучении результатов лечения в первой группе больных наиболее значимые изменения после терапии у пациентов с декомпенсированным

течением гипотиреоза были установлены в показателях биохимического исследования крови, показателях иммуноферментного анализа, в оценках психоэмоционального состояния пациентов и качества их жизни. На фоне улучшения уровня компенсации заболевания, коррекции липидного метаболизма, восстановления панкреатической функции и улучшения функции эндотелия наблюдалось улучшение показателей оценки психоэмоционального статуса в виде снижения уровня депрессии, снижения показателей реактивной и личностной тревожности, улучшения показателей по физическому и психологическому компонентам вне зависимости от показателей концентрации ТТГ.

Восстановление высших корковых функций у больных с гипотиреозом, по всей видимости, связано с наличием у препарата мексидола антигипоксанта и противоишемических свойств. Данный препарат взаимодействует с перекисными радикалами белков и липидов, оказывает модулирующее действие на некоторые мембраносвязанные ферменты (фосфодиэстеразу, аденилатциклазу), ионные каналы, обладает гиполипидемическим действием, снижает уровень перекисной модификации липопротеидов, уменьшает вязкость липидного слоя клеточных мембран, блокирует синтез некоторых простагландинов, тромбоксана и лейкотриенов, оптимизирует энергосинтезирующие функции митохондрий при гипоксии, улучшает синаптическую передачу, улучшает реологические свойства крови, подавляет агрегацию тромбоцитов [74].

Достижимое после проведения комплексного лечения с использованием левотироксина натрия и мексидола компенсаторное течение тиреоидной недостаточности у больных может быть обусловлено улучшением печеночных функций, в частности, восстановлением функциональной деятельности дейодиназной системы, следовательно, повышается качество трансформации тироксина в трийодтиронин. Кроме того, по мере восстановления печеночных функций увеличивается выработка транспортных белков, в частности, тироксинсвязывающего глобулина, в результате чего повышается продукция тироксина и трийодтиронина.

Следовательно, применение препарата этилметилгидроксипиридина сукцината в комплексном лечении пациентов с коморбидными патологиями на фоне тиреоидной недостаточности позволяет ликвидировать признаки функциональных нарушений гепатобилиарной системы, улучшить результаты проводимого заместительного лечения с применением тироксина, а также восстановить функцию эндотелия. Наиболее значимым свойством применяемых в данном лечении антиоксидантных средств является наличие у них возможности проникновения сквозь гематоэнцефалический барьер.

Включение в стандартную схему лечения коморбидных пациентов этилметилгидроксипиридина сукцината (мексидола) позволяет повысить эффективность проведения реабилитационных мероприятий, что способствует нормализации неврологических функций, улучшению способности бытовой адаптации больных на фоне снижения общего недомогания, уменьшения раздражительности, уровня тревожности, исчезновения подавленного настроения. Стоит отметить, что на сегодняшний день мексидол применяется и в качестве нейропротекторного средства. Было установлено, что данный препарат усиливает резистентные силы организма, повышая его устойчивость при влиянии стрессорных факторов (гипоксические и ишемические нарушения и т.д.). В связи с этим считается целесообразным добавление препаратов янтарной кислоты в схему комплексного лечения больных гипотиреозом.

Глава 6. Обзор результатов исследования

К числу сложных проблем в области современной терапии относится полиморбидность, то есть наличие у одного больного двух и более патологий. Согласно приведенным в мировой литературе сведениям, чаще всего упоминается термины коморбидность либо сопутствующие патологии (состояния) – comorbid diseases (conditions) [14, 98, 132].

Под коморбидностью понимается наличие у одного больного более одного синдрома (транссиндромальная коморбидность) либо же более одной патологии (транснозологическая коморбидность), которые имеют патогенетическую связь между собой либо возникают в один и тот же период времени (хронологическая коморбидность) [14, 98].

Исследование характера сопутствующих заболеваний имеет большое значение при проведении диагностики, так как они могут влиять на изменение клинической картины [14]. Основные аспекты коморбидности играют огромную роль не только в отношении особенностей диагностики сопутствующих патологий и исследования степени их влияния на течение основной патологии и качество жизни больного [27, 55], но и в плане изучения этиопатогенетических особенностей развития основной и сопутствующих патологий, что позволит улучшить результаты терапии [35, 65, 85].

По данным некоторых ученых, гипотиреоз оказывает влияние на строение и функциональные способности печени, способствует увеличению его размеров, приводит к нарушению желчевыделительной системы и развитию дискинезии желчевыводящих путей, становится причиной возникновения холестатической желтухи, обусловленной уменьшением экскреции билирубина и желчи [11, 91, 159, 207].

По данным ряда авторов, включая Bakker O., Hudig F. и их коллег, тиреоидные гормоны влияют на увеличение количества и активности 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы, принимая, тем самым, участие в первой фазе образования холестерина. Помимо этого, T_3 контролирует функцию

рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) путем регуляции деятельности генов, отвечающих за нормальную работу данных рецепторов, и обеспечивает защиту ЛПНП от окислительных процессов [176, 183, 193]. Большое значение для тиреоидных гормонов имеет их стимулирующее влияние на процессы трансформации холестерина в желчные кислоты. Установлено, что трийодтиронин принимает участие в регуляции деятельности фермента холестерин-7 α -гидроксилазы, играющего основную роль в продукции желчных кислот, при развитии гипотиреоза данный фермент тормозит процессы расщепления холестерина, происходящие в печени, и приводит к увеличению его концентрации в крови [140, 210].

Наблюдаемое при гипотиреозе увеличение артериального давления обуславливают, в первую очередь, нарушениями функции эндотелия и расстройствами расслабления гладкомышечных сосудистых клеток, что способствует повышению периферического сопротивления сосудов [10, 32, 56, 61, 89, 197].

В своих исследованиях Kim S.K. с коллегами установили, что у пациентов с артериальной гипертензией показатели толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) оказались выше, чем в группе здоровых лиц [167, 187, 188]. Согласно данным ряда авторов, между субклинической формой гипотиреоза и повышением показателей толщины комплекса интима-медиа в сонных артериях имеется определенная взаимосвязь, которую авторы обуславливают высокой концентрацией ТТГ, нарушением липидного состава крови и увеличением артериального давления [61, 66, 89]. По данным Gao N. и его коллег, подобная связь является более достоверной у пациентов с показателями ТТГ выше 10 мЕд/л, так как при более низких показателях результаты оказались разнородными [145]. Утолщение комплекса интима-медиа может способствовать повышению ее ригидности, что наблюдается уже при субклинической форме гипотиреоза и отражается в виде повышения показателей скорости пульсовой волны, а также повышения показателей индекса увеличения аортального давления [18, 137, 189, 190].

По данным некоторых ученых, гипотиреоз оказывает влияние на строение и функциональные способности печени, способствует увеличению его размеров, приводит к нарушению желчевыделительной системы и развитию дискинезии желчевыводящих путей, становится причиной возникновения холестатической желтухи, обусловленной уменьшением экскреции билирубина и желчи [11, 91, 159, 207].

По данным ряда авторов, включая Bakker O., Hudig F. и их коллег, тиреоидные гормоны влияют на увеличение количества и активности 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы, принимая, тем самым, участие в первой фазе образования холестерина. Помимо этого, T_3 контролирует функцию рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) путем регуляции деятельности генов, отвечающих за нормальную работу данных рецепторов, и обеспечивает защиту ЛПНП от окислительных процессов [176, 183, 193]. Большое значение для тиреоидных гормонов имеет их стимулирующее влияние на процессы трансформации холестерина в желчные кислоты. Установлено, что трийодтиронин принимает участие в регуляции деятельности фермента холестерин-7 α -гидроксилазы, играющего основную роль в продукции желчных кислот, при развитии гипотиреоза данный фермент тормозит процессы расщепления холестерина, происходящие в печени, и приводит к увеличению его концентрации в крови [140, 210].

Тиреоидные гормоны способствуют усилению процессов поглощения ЛПНП печеночными клетками [107]. При развитии гипотиреоза наблюдается уменьшение количества рецепторов липопротеинов низкой плотности в печеночных клетках [24, 141, 144, 199]. Было установлено, что даже при субклинической стадии гипотиреоза наблюдается увеличение показателей липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (Lp-PLA2), считающейся маркером ИБС, а также уменьшение активности Lp-PLA2, что обусловлено антиатерогенной способностью липопротеинов высокой плотности [75, 194].

Таким образом, дефицит тиреоидных гормонов сопровождается увеличением уровня концентрации холестерина в крови и является отражающим

фактором гипотиреоза; на фоне увеличения концентрации ТТГ растет и уровень концентрации холестерина [10, 110]. Также, гормон Т₃ способствует усилению аполипопротеина А, занимающего ведущее место в регуляции концентрации триглицеридов [195].

При развитии субклинического гипотиреоза (СГ) возрастает риск развития у этих людей кардиоваскулярных патологий [8, 9, 81, 86, 98, 101, 120]. В своих работах Nasmi Niknam с коллегами проводили сравнительный анализ показателей функции эндотелия у больных с субклиническим гипотиреозом и с эутиреозом, оценивая роль левотироксина в восстановлении функции эндотелия [192]. Исследовалась выраженность эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) и изменений показателей ТКИМ. После приема в течение 60 дней левотироксина (в дозах по 50 мкг в сутки) у наблюдаемых больных повторно изучались показатели ЭЗВД и ТКИМ. Было установлено, что показатели ТКИМ в обеих группах наблюдаемых лиц оказались практически одинаковыми, а показатели ЭЗВД оказались более низкими в группе больных с субклиническим гипотиреозом, чем в группе контроля. По окончании проведения курса лечения с применением левотироксина в группе больных отмечалось выраженное увеличение показателей ЭЗВД, при этом показатели ТКИМ не повышались [186]. Авторы пришли к выводу, что между субклиническим гипотиреозом и эндотелиальной дисфункцией имеется определенная взаимосвязь относительно изменения ЭЗВД. Также, увеличение показателей ТТГ в группе больных с СГ ассоциировалось с увеличением показателей ТКИМ и снижением показателей ЭЗВД. Кроме этого, авторы установили, что использование в лечении левотироксина может способствовать уменьшению функциональной недостаточности эндотелия у данных больных благодаря повышению ЭЗВД, хотя при этом не наблюдаются изменения со стороны ТКИМ.

Качество жизни у больных с дефицитом тиреоидных гормонов, даже в случае длительной компенсации патологии, оказывается почти по всем параметрам ниже при сравнении с лицами, у которых нет тиреоидных патологий. В то же время установлено, что качество жизни у этих больных оказалось ниже,

чем у больных узловым эутиреоидным зобом [17, 19, 26, 60]. По-прежнему, является нерешенным вопрос о наличии связи между тиреоидной недостаточностью и деменцией либо депрессией у лиц пожилого возраста. В то же время приводятся единичные сведения о том, что у лиц пожилого возраста с наличием деменции, частота встречаемости гипотиреоза не увеличена относительно такового показателя среди людей с отсутствием психических расстройств, а у пациентов с наличием депрессии данный показатель повышен лишь незначительно [36, 37, 113, 152].

Кроме того, выраженность депрессивных расстройств у людей с компенсированной формой тиреоидной недостаточности оказалась значительно выше, чем в группе людей, страдающих узловой формой зоба, и в группе здоровых лиц, что может являться одной из причин усугубления общего состояния у данной категории больных и ухудшения качества их жизни [26, 37, 60].

Согласно данным многих авторов, наиболее эффективным способом лечения пациентов с тиреоидной недостаточностью считается применение левотироксина [83, 96, 100]. Уже спустя 14-21 суток после начала терапии у пациентов с длительной тиреоидной недостаточностью отмечается улучшение общего самочувствия, довольно быстро начинает снижаться масса тела, исчезают отеки, повышаются показатели ЧСС и пульсового давления, однако в течение более длительного времени могут сохраняться осиплость голоса, анемия, а также изменения состояния волос и кожных покровов [40, 87, 103].

При использовании левотироксина в терапии пациентов с СГ отмечается улучшение их субъективного состояния [9, 11, 47, 75, 81, 101], повышаются до нормальных значений систолические интервалы сердца, восстанавливается нервная проводимость и нормальный уровень содержания липидов в сывороточной крови. Благодаря проведению заместительного лечения гормональными препаратами субклиническая форма тиреоидной недостаточности не переходит в стадию манифестации и не развивается острый гипотиреоз после применения фармакологических концентраций йода [19, 58, 134, 185, 186, 211].

Целью настоящего исследования является улучшение результатов лечения пациентов с патологией гепатобилиарной системы при гипотиреозе.

В данное исследование были включены 111 больных с первичным гипотиреозом и заболеваниями гепатобилиарной системы. У всех наблюдаемых больных проводилось заместительное гормональное лечение с использованием тиреоидных гормонов. Во всех случаях у обследуемых больных выполнялись клинические и биохимические исследования крови, иммуноферментный анализ крови на ТТГ и свободный тироксин с целью определения уровня компенсации тиреоидной недостаточности, на антитела к тиреопероксидазе и антитела к тиреоглобулину с целью уточнения этиологии заболевания, а также УЗИ щитовидной железы. Состояние эндотелиальной функции оценивалось по показателям содержания в моче простаглицина и эндотелина-1. При оценке качества жизни больных использовался опросник SF-36 и гастроэнтерологический тест GSRS. Для оценки наличия и выраженности у больного депрессивного состояния применялся тест Зунга, для оценки уровня ситуативной и личностной тревожности применялась шкала Спилбергера-Ханина, при определении наличия и выраженности агрессии использовался тест Басса-Дарки. Для исследования эффективности применения комбинации мексидола все больные были разделены на 2 группы. В первую группу (наблюдения) был включен 91 пациент, у которых применялась традиционная схема терапии с использованием левотироксина натрия и дополнительным включением этилметилгидроксипиридина сукцината (мексидол). Последний назначался внутривенно капельно в дозировках по 250 мг в сутки на протяжении 10 суток, затем данный препарат назначался перорально первые 3 суток по 250 мг 1 раз в сутки, а в последующие трое суток в дозах по 250 мг 3 раза в сутки. Во вторую группу (сравнительную) были включены 20 пациентов, у которых применялось заместительное гормональное лечение с использованием левотироксина натрия в зависимости от показателей концентрации ТТГ.

В общей структуре сопутствующих патологий отмечалось превалирование патологий гепатобилиарной системы - у 111 больных. Далее по убывающей идут

кардиоваскулярные патологии - у 79 больных, патологии верхних отделов пищеварительного тракта - у 56 больных. Редко встречались патологии ЛОР органов, а также патологии кроветворной системы – у менее 5 больных.

По частоте встречаемости коморбидных патологий среди больных с послеоперационной тиреоидной недостаточностью и больных с дефицитом тиреоидных гормонов, обусловленных наличием хронической формы аутоиммунного тиреоидита, не отмечались статистически значимые различия.

Частота встречаемости кардиоваскулярных патологий, а также заболеваний дыхательных путей и верхних отделов пищеварительного тракта среди больных с длительностью течения гипотиреоза свыше 5 лет оказалась статистически значимо выше, чем среди пациентов с меньшей длительностью течения данного заболевания.

В ходе изучения частоты встречаемости коморбидных заболеваний в зависимости от уровня концентрации ТТГ было установлено, что чаще кардиоваскулярные патологии, а также заболевания респираторной и костно-суставной систем отмечались среди пациентов с более высокими показателями ТТГ.

Среди наблюдаемых больных с первичным гипотиреозом в 64 (57,6%) случаях отмечалось наличие хронического панкреатита, у 62 (55,8%) больных имелся хронический бескаменный холецистит, у 47 (42,7%) пациентов имелась неалкогольная жировая болезнь печени, у 18 (16,2%) больных отмечалась дисфункция желчного пузыря, а у 16 (14,4 %) пациентов имелась желчекаменная болезнь. В ходе изучения частоты встречаемости патологий гепатобилиарной системы среди больных с гипотиреозом, обусловленным наличием хронической формы аутоиммунного тиреоидита, и среди больных с гипотиреозом, обусловленным операциями на щитовидной железе, было обнаружено, что во втором случае частота встречаемости желчекаменной болезни оказалась статистически значимо выше ($p = 0,04$). У больных гипотиреозом с длительностью течения заболевания более 5 лет чаще встречалось наличие желчекаменной болезни ($p = 0,01$). В ходе изучения частоты встречаемости

патологий гепатобилиарной системы среди больных с гипотиреозом было установлено, что у пациентов с декомпенсированной формой тиреоидной недостаточности по сравнению с пациентами с компенсированным гипотиреозом чаще встречались такие патологии, как ЖКБ, неалкогольная жировая болезнь печени, хронический холецистит и хронический панкреатит. В то же время у больных с субкомпенсированной и декомпенсированной формами гипотиреоза с уровнем ТТГ более 10 мМЕ/л чаще обнаруживались функциональные нарушения желчного пузыря.

В группе больных, у которых концентрация ТТГ не превышала 4 мМЕ/л, с достоверной значимостью реже наблюдались признаки диспепсического синдрома ($p=0,007$), различного характера рефлюксы ($p=0,002$) и болевого синдрома ($p=0,005$).

Стоит отметить, что у многих больных гипотиреозом наблюдались такие характерные для данной патологии жалобы, как: изменчивость настроения – в 83 ($98,8\pm 0,4$ %) случаях, общее недомогание – в 81 ($96,4\pm 2,1$ %) случае, уменьшение работоспособности – в 80 ($95,2\pm 2,4$ %) случаях. Более редкими были жалобы на чувство удушья, появление кашля и огрубление кожи в области локтей. В группе пациентов, у которых уровень концентрации ТТГ превышал 10 мМЕ/л, достоверно чаще, чем у пациентов с более низкими показателями ТТГ, наблюдались жалобы на повышенную дневную сонливость, болевые ощущения в области суставов, повышенную потерю волос, чувство холода, появление приступов удушья, огрубление кожи в области локтей. Пациенты с декомпенсированной формой гипотиреоза чаще, чем пациенты с субкомпенсированной формой патологии жаловались на появление болей в области сердца и наличие кашля.

Выраженность клинических симптомов увеличивается при ухудшении компенсации гипотиреоза. Большая выраженность диспепсического, рефлюксного синдромов, синдрома абдоминальной боли отмечается в группе пациентов с показателями ТТГ, превышающими 4 мМЕ/л. Это обуславливается тем, что недостаток тиреоидных гормонов неблагоприятно отражается на

двигательной функции кишечника. На выраженность клинических признаков заболевания не оказывают значимого влияния продолжительность течения гипотиреоза и его причины.

Результаты биохимического исследования крови у наблюдаемых нами больных были следующими: уровень общего холестерина в крови в среднем составил $6,2 \pm 0,2$ ммоль/л, показатели триглицеридов составляли $2,9 \pm 0,5$ ммоль/л, показатели ЩФ составляли $266,7 \pm 13,5$ ммоль/л, а уровень содержания общего билирубина в крови составил в среднем $22,8 \pm 1,9$ мкмоль/л. Показатели биохимического исследования крови в группах больных с АИТ и послеоперационным гипотиреозом оказались сопоставимыми между собой. Между пациентами с компенсированной и декомпенсированной формами гипотиреоза также не наблюдались статистически значимые различия в показателях биохимического исследования крови.

Согласно результатам проведенного иммуноферментного анализа, концентрация простациклина в моче у 47 больных тиреоидной недостаточностью составила в среднем $2,6 \pm 2,1$ пг/мл, а в группе контроля данный показатель составил $3,9 \pm 1,5$ пг/мл ($p = 0,01$).

Уровень содержания простациклина в моче оказался наиболее высоким в группе больных с компенсированной формой заболевания - $3,4 \pm 2,1$ пг/мл, а в группе больных с декомпенсированной формой гипотиреоза данный показатель составил $1,7 \pm 1,9$ пг/мл ($p = 0,01$). У больных с аутоиммунным тиреоидитом показатель содержания простациклина в моче составил $2,8 \pm 2,2$ пг/мл, у больных с гипотиреозом, обусловленным операциями на щитовидной железе данный показатель составил $1,8 \pm 1,9$ пг/мл ($p = 0,72$). У больных с длительностью течения гипотиреоза свыше 5 лет уровень содержания простациклина в моче составил в среднем $1,8 \pm 1,7$ пг/мл, в то время как у больных с длительностью течения заболевания менее 5 лет этот показатель составил $3,1 \pm 1,6$ пг/мл ($p = 0,04$). Также было установлено, что у больных с длительностью течения заболевания менее 5 лет показатели концентрации эндотелина-1 в моче составили $2,01 \pm 1,9$ пг/мл, а у больных с длительностью течения заболевания свыше 5 лет

эти показатели составили $2,78 \pm 1,7$ пг/мл ($p = 0,34$). Кроме того, о состоянии сосудистого эндотелия оценивалось по результатам определения ТКИМ, измеренной в 3 стандартных местах: в области *a. carotis communis*, в зонах её бифуркации и *truncus brachiocephalicus*. В нашем исследовании нормальные показатели ТКИМ среди пациентов в возрасте не более 40 лет были отмечены в 9,5 % случаев, у остальных больных (включая больных старшего возраста) отмечалось увеличение данного показателя. Стоит отметить, что показатели ТКИМ не зависели от уровня компенсации тиреоидной недостаточности. Следовательно, можно заключить, что и в случае достижения с помощью медикаментозного лечения степени компенсации заболевания риск возникновения кардиоваскулярных осложнений остается высоким.

Полученные нами результаты согласуются с мнением ряда ученых: Самитин В.В. (2010), Латыпова В.П. (2011), Волковой А.Р. (2015) в том, что у больных с тиреоидной недостаточностью отмечаются нарушения эндотелиальной функции, которые усугубляются на фоне ухудшения уровня компенсации патологии. Даже при появлении первых признаков тиреоидной недостаточности уже изменения в эндотелиальной функции, что способствует развитию либо усугублению тяжести патологий гепатобилиарной системы.

Было выявлено, что такие состояния, как агрессия, личностная подавленность и тревожность, выраженность агрессивного и враждебного настроения, состояние условной мотивации агрессивного поведения и выраженность депрессии не зависели от уровня компенсации тиреоидной недостаточности. Результаты оценки психоэмоционального состояния с учетом уровня компенсации тиреоидной недостаточности свидетельствуют об отсутствии статистически значимой связи между данными показателями.

Было установлено, что наличие депрессии, а также степень ее выраженности у больных тиреоидной недостаточностью с коморбидной патологией зависит от концентрации ТТГ: у наблюдаемых нами больных при уровне ТТГ >10 чаще встречалась легкая степень депрессии, у пациентов с уровнем ТТГ менее 10 отмечалось отсутствие депрессии. Высокий уровень

реактивной и личностной тревожности часто встречается у больных с тиреоидной недостаточностью и коморбидными заболеваниями, при этом уровень депрессии у данной категории больных был легким, либо отмечалось отсутствие депрессии. У больных с длительностью течения патологии до 5 лет показатели качества жизни оказались достоверно выше по разделам эмоционального и физического ролевого функционирования. У пациентов с длительностью течения заболевания более 5 лет чаще встречались случаи депрессии.

При проведении сравнительного анализа общих показателей опросника SF-36 у коморбидных больных в зависимости от длительности течения тиреоидной недостаточности было установлено статистически значимое увеличение средних показателей физического функционирования ($p = 0,04$), средних показателей ролевого эмоционального функционирования ($p = 0,03$), общего здоровья ($p = 0,02$), а также средних показателей ролевого эмоционального функционирования ($p = 0,04$) в группе пациентов с длительностью течения тиреоидной недостаточности более 5 лет. Суммарные показатели оценки по физическому компоненту наиболее высокими оказались в группе больных с длительностью течения патологии до 5 лет - $63,1 \pm 2,8$ баллов, тогда как в группе больных с длительностью течения тиреоидной недостаточности более 5 лет они составили $44,4 \pm 1,9$ баллов. Было выявлено, что уменьшение суммарного показателя по физическому компоненту у больных с длительностью течения тиреоидной недостаточности более 5 лет было обусловлено в первую очередь снижением показателей при оценке состояния физического функционирования, общего здоровья и ролевого физического функционирования. Общие показатели по психологическому компоненту в группе больных с длительностью течения тиреоидной недостаточности до 5 лет составили в среднем $54,3 \pm 3,2$ баллов, а в группе больных с длительностью течения патологии более 5 лет этот показатель являлся более низким - $43,6 \pm 2,0$ баллов. Уменьшение суммарного показателя по психологическому компоненту у больных с длительностью течения тиреоидной недостаточности более 5 лет было

обусловлено в основном снижением показателей оценки ролевого эмоционального функционирования.

Исследование когнитивных функций проводилось с помощью нейрофизиологической методики вызванных потенциалов – с определением показателя P300, по результатам которого можно получить картину о состоянии высшей нервной деятельности – определить характер эндогенных событий, возникающих в головном мозге и направленных на распознавание и запоминание оказываемых стимулов. На фоне ухудшения уровня компенсации тиреоидной недостаточности отмечалось увеличение показателя латентности P300. У пациентов с компенсацией гипотиреоза данный показатель составил $367,57 \pm 31,55$ мс, у пациентов с субкомпенсированным течением гипотиреоза данный показатель составил $429,09 \pm 31,28$ мс, а у пациентов с декомпенсацией гипотиреоза – $449,66 \pm 37,58$ мс. На фоне увеличения показателей концентрации ТТГ в крови отмечалось увеличение числа больных с повышенными показателями P300. В группе больных с компенсированным течением заболевания в 85,73% случаев наблюдались повышенные показатели P300, что свидетельствовало о наличии у них когнитивных расстройств. У всех пациентов с субкомпенсированным и декомпенсированным течением гипотиреоза показатели латентности P300 превышали нормальные значения.

Было установлено, что на изменение показателей амплитуды P300 не оказывало влияние состояние компенсации тиреоидной недостаточности. У всех наблюдаемых больных показатели амплитуды P300 оказались ниже нормальных значений. Изучение психоэмоционального состояния у больных с тиреоидной недостаточностью и оценка качества их жизни позволяет улучшить результаты проводимого заместительного гормонального лечения путем планирования индивидуальной терапевтической тактики. Это, в свою очередь, способствует повышению уровня компенсации патологии и увеличению комплаентности пациентов.

Следовательно, у пациентов с декомпенсированным течением гипотиреоза наблюдается уменьшение показателей амплитуды и повышение показателей

латентности Р300, что говорит о наличии значительных расстройств когнитивных функций и согласуется с результатами проведенного нейропсихологического обследования. Увеличение показателей латентности Р300 обусловлено, прежде всего, расстройствами в распознавании стимулов.

Таким образом, проведение нейропсихологического обследования и изучение показателей когнитивных вызванных потенциалов играют большую диагностическую роль в оценке психоэмоционального статуса у больных с гипотиреозом и наличием коморбидного заболевания, и позволяет получить более объективную картину состояния функций головного мозга.

В период проведения комплексной терапии у больных первой группы наблюдалось заметное улучшение общего состояния по многим параметрам. Так, уменьшилось количество пациентов с жалобами на чувства сухости во рту - 25 (39,6%) человек, на наличие горечи во рту жаловались 26 (41,2%) пациентов, расстройства желудка отмечали у себя 40 (63,5%) пациентов, симптомы кишечной диспепсии были отмечены у 35 (55,5%) пациентов, наличие болевого синдрома наблюдалось у 31 (49,2%) пациента.

Спустя 1 месяц после проведенного лечения у больных первой группы наблюдалось статистически значимое уменьшение показателей содержания в крови общего холестерина, ЩФ, липопротеидов низкой плотности, общего билирубина, альфа-амилазы и концентрации тиреотропного гормона в крови, данные тенденции были отмечены и спустя 4 месяца после проведения комплексного лечения. Спустя 1 месяц после проведения терапии у больных группы наблюдения наблюдались более заметные улучшения показателей, отражающих состояние функциональных способностей печени и поджелудочной железы (уменьшение показателей содержания в крови общего билирубина, ЩФ и альфа-амилазы). При этом при сравнении данных между обеими группами больных не отмечалось статистически значимых различий в показателях восстановления тиреоидных функций. При использовании в комбинированной терапии левотироксина натрия и этилметилгидроксипиридина сукцината у больных с коморбидными заболеваниями гепатобилиарной системы на фоне

тиреоидной недостаточности наблюдается постепенное восстановление функции эндотелия. Так, у больных первой группы показатели концентрации простациклина в моче спустя 1 месяц терапии составили $4,1 \pm 1,4$ пмоль/л при исходных его показателях $2,6 \pm 2,1$ пмоль/л ($p < 0,05$). Во второй группе больных, у которых проводилось лишь заместительное гормональное лечение с использованием левотироксина натрия, показатели концентрации простациклина после терапии изменились незначительно, составив $2,6 \pm 1,3$ пмоль/л, тогда как до лечения этот показатель составлял $2,1 \pm 1,1$ пмоль/л ($p > 0,5$). Было установлено наличие тенденции к уменьшению показателей эндотелина-1 после проведения комбинированной терапии в первой группе больных: до начала терапии данный показатель составлял $3,82 \pm 1,5$ пмоль/л, а после проведения терапии он снизился до $2,9 \pm 1,1$ пмоль/л ($p > 0,5$). Во второй группе пациентов отмечалось незначительное снижение показателей концентрации эндотелина-1 с $3,5 \pm 1,4$ пмоль/л перед началом лечения до $3,3 \pm 1,3$ пмоль/л после проведения терапии ($p > 0,5$).

Было установлено наличие положительной динамики в восстановлении нормального психоэмоционального состояния у больных первой группы на фоне проводимой комбинированной терапии. Отмечалось достоверное снижение уровня депрессивного состояния, а также показателей ситуативной и личностной тревожности. Результаты оценки качества жизни у больных первой группы показали заметное улучшение показателей по разделам опросника SF-36: физическое и ролевое функционирование, связанное с физическим состоянием, выраженность болевого синдрома, жизненная активность, социальное функционирование и психическое здоровье спустя 1 месяц после проведенной терапии. У больных первой группы заметно реже встречались признаки диарейного и рефлюксного синдромов, определяемые с использованием гастроэнтерологического опросника GSRS.

У пациентов первой группы после проведенной терапии наблюдалось уменьшение показателей латентности P300 и увеличение показателей амплитуды P300 (таблица 5.11). Такие положительные изменения со стороны показателей

когнитивного комплекса Р300 говорят о значимом улучшении функций головного мозга.

Достижимое после проведения комплексного лечения с использованием левотироксина натрия и мексидола компенсаторное течение тиреоидной недостаточности у больных может быть обусловлено улучшением печеночных функций, в частности, с восстановлением функциональной деятельности дейодиназной системы, следовательно, восстанавливаются процессы трансформации тироксина в трийодтиронин. Кроме того, по мере восстановления печеночных функций увеличивается выработка транспортных белков, в частности, тироксинсвязывающего глобулина, в результате чего повышается продукция тироксина и трийодтиронина.

Следовательно, применение препарата этилметилгидроксипиридина сукцината в комплексном лечении пациентов с коморбидными патологиями на фоне тиреоидной недостаточности позволяет ликвидировать признаки функциональных нарушений гепатобилиарной системы, улучшить результаты проводимого заместительного лечения с применением тироксина, а также восстановить функцию эндотелия.

Включение в стандартную схему лечения коморбидных пациентов этилметилгидроксипиридина сукцината (мексидола) позволяет повысить эффективность проведения реабилитационных мероприятий, что способствует нормализации неврологических функций, улучшению способности бытовой адаптации больных на фоне снижения общего недомогания, уменьшения раздражительности, уровня тревожности, исчезновения подавленного настроения. Стоит отметить, что на сегодняшний день мексидол применяется и в качестве нейропротекторного средства. Было установлено, что данный препарат усиливает резистентные силы организма, повышая его устойчивость при влиянии стрессорных факторов (гипоксические и ишемические нарушения и т.д.). В связи с этим считается целесообразным добавление препаратов янтарной кислоты в схему комплексного лечения больных гипотиреозом.

Выводы

1. У коморбидных больных с гипотиреозом и заболеваниями гепатобилиарной системы в общей структуре патологии органов пищеварения чаще встречаются хронический панкреатит, хронический бескаменный холецистит, НАЖБП и ЖКБ. Клиническая выраженность проявлений имеет зависимость от степени компенсации тиреоидной недостаточности, её этиологии и длительности течения [1-А, 6-А, 10-А, 12-А, 18-А, 19-А].

2. При гипотиреозе с коморбидными заболеваниями гепатобилиарной системы отмечается нарушение эндотелиальной функции, тяжесть которой коррелирует с уровнем компенсации гипотиреоза. Показатели ТКИМ у данных больных превышают нормальные значения как при компенсации, так и при декомпенсации гипотиреоза [3-А, 13-А, 14-А, 15-А, 22-А, 23-А, 24-А].

3. У коморбидных больных с гипотиреозом и заболеваниями гепатобилиарной системы наблюдаются изменения в показателях психоэмоционального состояния и когнитивного потенциала, которые коррелируют с уровнем компенсации тиреоидной недостаточности. При декомпенсированном течении тиреоидной недостаточности депрессия чаще имеет легкую форму, а показатели ситуативной и личностной тревожности соответствуют высокому уровню тревожности. При оценке качества жизни у данной категории больных по всем шкалам отмечаются низкие показатели в сравнении со здоровыми, а увеличение показателей общего здоровья, психического здоровья и ролевого физического функционирования связано с компенсацией тиреоидной недостаточности. На фоне ухудшения уровня компенсации гипотиреоза отмечается увеличение показателя латентности Р300, при этом показатели амплитуды Р300 стабильно остаются низкими [1-А, 4-А, 5-А, 7-А, 8-А, 9-А, 11-А, 17-А, 20-А].

4. При использовании в комплексном лечении тиреоидной недостаточности у коморбидных больных с заболеваниями гепатобилиарной системы этилметилгидроксипиридина сукцината в сочетании с левотироксином

натрия заметно улучшается состояние функциональной способности печени и поджелудочной железы, восстанавливается эндотелиальная функция, нормализуется психоэмоциональное состояние пациентов, их когнитивные способности и качество жизни [2-А, 3-А, 4-А, 5-А, 8-А, 9-А, 16-А, 21-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов исследования

1. С целью своевременной диагностики расстройств тиреоидной функции необходимым является полное комплексное обследование всех пациентов с заболеваниями гепатобилиарной системы.
2. При проведении реабилитационных мероприятий у больных с заболеваниями гепатобилиарной системы в сочетании с гипотиреозом рекомендуется с прогностической целью исследовать показатели вызванных потенциалов Р300, отражающих состояние высших корковых функций, процессов восприятия, опознания и дифференцировки информации, а также процессов принятия решений и запоминания.
3. С целью восстановления функциональной способности печени, улучшения качества жизни и когнитивных возможностей пациентов, их психоэмоционального статуса, а также с целью коррекции нарушений функций эндотелия у больных с коморбидной патологией на фоне тиреоидной недостаточности рекомендовано внутривенное использование в комплексном лечении этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидол) в дозировках по 250 мг в сутки на протяжении 10 суток, после чего данный препарат в первые трое суток назначается перорально по 250 мг 1 раз в сутки, а затем по 250 мг 3 раза в сутки.

Список литературы

Список использованных источников

1. Абазова, З.Х. Скрининговое обследование с использованием методов экспресс-диагностики нарушения функции щитовидной железы / З. Х. Абдулхакова // Успехи современного естествознания. – 2012. – №2. – С. 8-12.
2. Абдулхаликов, А.С. Взаимосвязь уровня заболеваемости узловым зобом и степени йододефицита в республике Дагестан / А.С. Абдулхаков, И.Г. Ахмедов, А.Т. Тучалова // Современные аспекты хирургической эндокринологии «Калининские чтения»: Материалы 26-го российского симпозиума с международным участием. – 2016. – С. 3-6.
3. Абдулхаликов, А.С. Электроимпульсная терапия при мерцательной аритмии у больных токсическим зобом / А.С. Абдулхаликов, А.Г. Магомедов, И.Г. Ахмедов // Современные аспекты хирургической эндокринологии «Калининские чтения»: Материалы 26-го российского симпозиума с международным участием. – 2016. – С.6-8.
4. Александрова, Е.А. Системные проявления первичного склерозирующего холангита / Е.А. Александрова, Э.З. Бурневич, Е.А. Арион // Клиническая медицина. – 2013. – С. 38-42.
5. Аникина, Н.В. Динамика адипокинов, эндотелина-1 и серотонина при снижении массы тела у женщин с ожирением / Н.В. Аникина, Е.Н. Смирнова // Современные аспекты хирургической эндокринологии «Калининские чтения»: Материалы 26-го российского симпозиума с международным участием. – 2016. – С. 8-11.
6. Атантаева, С.А. Поражения желудка у больных гипотиреозом с анемией / С.А. Атантаева, Ж.Н. Кожаметова, И.Н. Мамедова. // Вестник КазНМУ. – 2013. – №4-1. – С. 84-87.
7. Аристархов, В.Г. Особенности тиреоидного статуса пожилых пациентов спустя 5 лет после хирургического лечения / В.Г. Аристархов, Н.В. Данилов, Р.В. Аристархов // Успехи геронтологии. – 2016. – №3. – С. 491-494.

8. Бакирова, Н.М. Особенности течения артериальной гипертонии у пожилых с субклинической дисфункцией щитовидной железы: автореф. дис. ... кан. мед. наук (14.01.05) / Бакирова Наиля Мулазяновна; Ижевская государственная медицинская академия – Ижевск, 2013. – 25с.
9. Бакирова, Н.М. Кардиальные аспекты субклинической дисфункции щитовидной железы / Н.М. Бакирова, Т.Е. Чернышова // Современные аспекты хирургической эндокринологии «Калининские чтения»: Материалы 26-го Российского симпозиума с международным участием. – 2016. –С.32-36.
10. Балаболкин, М. И. Оценка вычислительным методом тиреоидной функции в процессе заместительной терапии / М. И. Балаболкин, Р. Ф. Селищева // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1983. – № 2 - С. 73-78.
11. Барышникова, О.В. Клинико-функциональная характеристика состояния поджелудочной железы при гипотиреозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук (14.01.04) / Барышникова Оксана Владимировна; Пермская государственная медицинская академия им. Академика Е.А. Вагнера. – Пермь, 2013 – 22 с.
12. Безруков, О.Ф. Пестициды, как причина патологии щитовидной железы в Крымском Регионе / О.Ф. Безруков, Д.В. Зима, О.Р. Хабаров // Современные аспекты хирургической эндокринологии «Калининские чтения»: Материалы 26-го российского симпозиума с международным участием. – Ижевск, 2016. – С. 38-40.
13. Белякова, Н.А. Состояние сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем у больных первичным гипотиреозом / Н.А. Белякова, М.В. Макушева, Д.В. Килейников // Материалы 18-го Российского симпозиума «Современные аспекты хирургической эндокринологии». – 2009. – Ижевск. – С. 317-318.
14. Белялов, Ф.И. Двенадцать признаков коморбидность / Ф.И. Белялов // Сочетанные заболевания внутренних органов в терапевтической практике. Материалы III межрегион. конференции – Иркутск, 2009. – С. 47-52.

15. Бланкова, З.Н. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания / З.Н. Бланкова, Ф.Т. Агеев, Е.М. Середина // Русский медицинский журнал. – 2014. – №13. – С. 980-986.
16. Браверман, Л.И. Болезни щитовидной железы / Пер. с англ./ Под ред. Л.И. Бравермана – М.: Медицина, 2000. – 432 с.
17. Валдина, Е.А. Заболевания щитовидной железы (2-е изд.) / Е.А. Валдина. – СПб.: Питер, 2001. – 416 с.
18. Василиади, Г.К. Проблемные вопросы аутоиммунного тиреоидита / Г.К. Василиади // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19, № 3. – С. 137-139.
19. Вельшер, Л.З. Психологическая характеристика пациента при узловой патологии щитовидной железы / Л.З. Вельшер, С.В. Аверьянова, Л.М. Барденштейн // Онкохирургия. – 2013. – Т.5, №4. – С.19-23.
20. Винницкая, Е.В. Актуальные вопросы диагностики и лечения первичного склерозирующего холангита (по материалам консенсуса по диагностике и лечению первичного склерозирующего холангита. Москва, 2018 г.) / Е.В. Винницкая, С.Р. Абдулхаков, Д.Т. Абдурахманов // Терапевтический архив. – 2019. – Т.91, №2. – С. 9-15.
21. Винницкая, Е.В. Ключевые положения Российского консенсуса по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита / Е.В. Винницкая, Ю.Г. Сандлер, Д.Т. Абдурахманов // Фарматека. – 2017. – №2. – С. 47-55.
22. Власов, А.П. Метаболические перестройки в печени при эндогенной интоксикации / А.П. Власов, О.В. Камкина, В.А. Трофимов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – № 3. –С. 294-297.
23. Власов, А.П. Нарушение кислородотранспортной функции гемоглобина при хирургическом эндотоксикозе и их коррекция ремаксолом / А.П. Власов, В.А. Трофимов, В.А. Шибитов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – № 2. – С. 55-60.

24. Власов, А.П. Острое поражение печени при остром деструктивном холецистите / А.П. Власов, Н.С. Шейранов, Т.И. Власова // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – С. 187.
25. Власов, А.П. Коррекция поражения печени при эндотоксикозе / А.П. Власов, Н.С. Шейранов, П.А. Власов // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2018. – №3(75). – С. 103-104.
26. Вон, С.А. Оценка параметров качества жизни больных оперированных по поводу доброкачественных заболеваний щитовидной железы: автор. дисс. ... канд. мед. наук. (14.01.17) / Вон Сергей Артурович; Москва– 2011. – 23 с.
27. Воронина, Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия / Т.А. Воронина // Психофармакология и биологическая наркология. – 2001. -№1. – С. 2-12.
28. Гейченко, В.П. Возможности использования метаболического корректора милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией / В.П. Гейченко, А.В. Курята, О.В. Мужчиль // Медицина неотложных состояний. – 2007. – №1. – С.73-78.
29. Голошубина, В.В. Функциональные расстройства билиарного тракта: актуальные аспекты диагностики и лечения / В.В. Голошубина, М.В. Моисеева, Н.В. Багишева // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. Т. 2. – №3. – С. 13-17.
30. Гроссман, М. Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы / Под ред. М. Гроссмана, В. Сперанца, Н. Бассо. — М.: Медицина, 1981. — 271 с.
31. Грачева, В.А. Результаты хирургического и комплексного лечения узлового зоба в ближайшем и отдаленном периодах в Удмуртской республике: автореф. дис. ... кан. мед. наук (14.01.17) / Грачева Виктория Александровна. – Пермь, 2010. – 23 с.
32. Грачева, Т. В. Современное состояние вопроса о влиянии дисфункции щитовидной железы на сердечно-сосудистую систему / Т.В. Грачёва // Здравоохранение Урала. – 2001 – №3 – С.2-3

33. Гулов, М.В. Диагностика и лечение доброкачественных узловых образований щитовидной железы / М.В. Гулов, А.В. Расулов // Здравоохранение Таджикистана. – 2015 – №4. – С. 75-82.
34. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И Гусев, В.И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 326 с.
35. Дедов, И. И. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание / И.И. Дедов, Г. А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 752 с.
36. Доскина, Е.В. Гипотиреоз у пожилых больных / Е.В. Доскина // Русский медицинский журнал. - 2007. - №27. - С. 223.
37. Дудинская, Е.Н. Гипотиреоз в пожилом и старческом возрасте / Е.Н. Дудинская, О.Н. Ткачева // Русский медицинский журнал. – 2018. - №8(1). – С.14-18.
38. Дюмаев, К.М. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологии ЦНС / К.М. Дюмаев, Т.А. Воронина, Л.Д. Смирнов. – М.: Изд-во Ин-та биомед. Химии, 1995. – 271 с.
39. Есина, М.В. Оценка распространенности тиреоидной патологии среди пациентов с нарушением сердечного ритма / М.В. Есина, Е.И. Ямашкина, О.Н. Ефремова // Актуальные проблемы эндокринной хирургии: Материалы 28-го российского симпозиума по эндокринной хирургии с участием эндокринологов «Калининские чтения». – Саранск, 2018 – С. 138-142.
40. Жаркая, А.В. Коррекция послеоперационного гипотиреоза в эксперименте / А.В. Жаркая, С.А. Лепехова, О.А. Голдберг // Современные аспекты хирургической эндокринологии «Калининские чтения»: Материалы 26-го Российского симпозиума с международным участием. – 2016. – С. 85-87.
41. Жарикова, А.В. Возможности применения когнитивного вызванного потенциала Р300 в клинической практике / А.В. Жарикова, В.В. Пономарев // Известия национальной академии наук Белоруссии. – 2012. – №2. –С.105-116.

42. Заривчацкий, М.Ф. Избранные страницы хирургической тиреологии / М.Ф. Заривчацкий, С.Н. Стяжкина, Т.Е. Чернышова // Монография под ред. проф. С.Н. Стяжкиной, Пермь-Ижевск, 2011. – 216 с.
43. Заривчацкий, М.Ф. Послеоперационный гипотиреоз / М.Ф. Заривчацкий, А.Г. Гребнев, А.А. Марьяновский / Пермь-Москва. – 2008. – 63 с.
44. Заривчацкий, М.Ф. Заболевания всего населения России за 2017 год. Часть I. / М.Ф. Заривчацкий, В.А. Ситников, С.Н. Стяжкина / Статистические материалы МЗ РФ. – 2018. – 140 с.
45. Звенигородская, Л. А. Клинико-функциональные и морфологические изменения в печени у больных с метаболическим синдромом / Л.А. Звенигородская, Н.Э. Хачатурян // Consilium Medicum. – 2007. – № 2. – С. 3 – 10.
46. Зефирова, Г.С. Заболевания щитовидной железы / Г. С. Зефирова. -М. 1999г.-240 с.
47. Зубкова С.Т. Лечение первичного гипотиреоза: пути совершенствования здоровья Украины / С.Т. Зубкова. – 2017. – № 5. – С. 29-31.
48. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российского гастроэнтерологического общества / В.Т. Ивашкин. М.В. Маевская, Ч.С. Павлов // РЖГГК. – 2016. - №2. – С. 24-42.
49. Ильченко, Л.Ю. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 1 / Л.Ю. Ильченко, С.В. Оковитый / Архивь внутренней медицины. – № 2 (28). – 2016. – С. 16-21.
50. Казаков, С.П. Сравнительный анализ клеток с тканевыми общими маркерами, участвующими в регуляции апоптоза и пролиферации, их диагностическая эффективность у больных фолликулярными аденомами щитовидной железы / С.П. Казаков, Т.Н. Заботина, Н.Е. Кушлинский // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – Москва. – 2011. – Т. 6. – №4. – С.101-105.
51. Калинин, А.П. Диагностика заболеваний щитовидной железы. – Москва 2010 – 192 с.

52. Калинин, А. П. Неврологические маски гипотиреоза у взрослых. Патогенез, клиника, диагностика/ А. П. Калинин, С. В. Котов, А.А. Карпенко // Клиническая медицина. – 2003. – №10. – С. 58-62.
53. Калинин, А.П. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях: руководство для врачей / А.П. Калинин, С.В. Котов, Н.Г. Рудакова. –М.:ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 488с.
54. Караченцев, Ю.И. Роль адипонектина в развитии и прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом 2 типа / Ю.И. Караченцев, И.П. Дунаева, Е.Г. Дорош // Современные аспекты хирургической эндокринологии «Калининские чтения»: Материалы 26-го российского симпозиума с международным участием. – 2016. – С. 100-103.
55. Кашкина, Н. В. Оценка качества жизни больных с тиреоидной патологии / Н.В. Кашкина // Международная научная конференция, V «Здоровье семье - XXI век». – Пермь. – Мармарис, 2001. – С. 95-96.
56. Коровкина, Е.В. Состояние гепатобилиарной системы и эндотелиальной функции у пациентов с первичным послеоперационным гипотиреозом/ Е.В. Коровкина, Г.И. Ахмадуллина // Актуальные проблемы эндокринной хирургии: материалы XXVIII Рос. симп. по эндокринной хирургии с участием эндокринологов «Калининские чтения». – 2018 – С. 151-159.
57. Котельникова, Л.П. Функциональное состояние эндотелия у больных с эндокринной и эссенциальной гипертонией / Л.П. Котельникова, А.Н. Федачук // Актуальные проблемы эндокринной хирургии: Материалы 28-го Российского симпозиума по эндокринной хирургии с участием эндокринологов «Калининские чтения». – Саранск, 2018. – С. 226-232
58. Кочергина, И.И. Баготирокс в терапии заболеваний щитовидной железы / И.И. Кочергина // Русский медицинский журнал. – 2006. – №26. – С. 1994-1950.
59. Красильников, Д.М. Комплексное лечение больных с механической желтухой / Д.М. Красильников, А.В. Захарова, Д.М. Миргасимова / Практическая медицина. – 2014. – № 5 (81). – С. 71-74.

60. Кротова, А.В. качество жизни больных с узловым эутиреоидным зобом в отдаленном послеоперационном периоде / А.В. Кротова, И.В. Макарова // Аспирантский вестник Поволжья – 2015. - №5-6. – С. 165-169.
61. Куданкина, А.С. Клинико-прогностическая значимость эндотелиальной и вегетативной дисфункции при артериальной гипертензии у водителей локомотивов: автореф. дис. ... канд. мед. наук (14.01.04) Анна Сергеевна Куданкина – Пермь, 2017 – 25 с.
62. Кучерявый, Ю.А. Взаимосвязь хронического панкреатита с жировой болезнью печени и нарушениями углеводного обмена у пациентов с ожирением / А.Б. Москалева, И.В. Маев, Е.К. Баранская // Эффективная фармакотерапия. – 2011. - №6. - С. 44-48.
63. Латыпова, В.Н. Анализ эндотелиальной дисфункции пациентов с аутоиммунным тиреоидитом в зависимости от функционального состояния щитовидной железы / В.Н. Латыпова, Даваасурен Дамдиндорж, Е.М. Идрисова // СМЖ. – 2011. - №4(2). – С. 172-176.
64. Левина, Л.И. Сердце при эндокринных заболеваниях / Л.И. Левина-Л: Гиппократ, 1989. - 240 с.
65. Ливзан, М.А. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания / М.А. Ливзан, О.В. Гаус, Н.А. Николаев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. - №10 (170). – С. 57-65.
66. Lupinskaya, Z.A. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока / З.А. Lupinskaya // Вестник КРСУ. – 2003. - №7. С. 25-28.
67. Магомедов М.М. Патология щитовидной железы при беременности: диагностика и лечение / М.М. Магомедов, П.М. Нурмагомелова, А.С. Абдулаликов // Современные аспекты хирургической эндокринологии «Калининские чтения»: Материалы 26-го российского симпозиума с международным участием. – Ижевск, 2016 – С.148-151.
68. Мазуров, В.И. Роль и место Мексидола в лечении метаболического синдрома / В.И. Мазуров, М.Е. Болотова // РМЖ Эндокринология. – 2008. - Т.16, №15. – С. 1024-1027.

69. Майер, К. П. Гепатит и последствия гепатита: Практич. рук-во / Пер. с нем. под ред. А. А. Шептулина. — М.: ГЭОТАР-Мед, 1999. —432 с.
70. Малютина, Н.Н. Взаимосвязь факторов риска преморбидной патологии и предикторов дисфункции эндотелия в группе работников локомотивного депо / Н.Н. Малютина, Л.А. Тараненко, А.С. Толкач (А.С. Куданкина) // Анализ риска здоровья. – 2015. – № 4 (12). – С. 73-78.
71. Малютина, Н.Н. Дисфункция эндотелия, психологический статус и показатели адаптогенеза в группе водителей локомотивов с артериальной гипертензией / Н.Н. Малютина, А.С. Толкач (А.С. Куданкина) // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2.
72. Мельниченко, Г.А. Эндокринология: типичные ошибки практического врача / Г.А. Мельниченко, О.В. Удовиченко, А.Е. Шведова – М.: Практическая медицина, 2014 – 188 с.
73. Мельниченко Г.А. Алгоритм диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы / Г.А. Мельниченко // РМЖ – 2003. - №17. – С.751.
74. Мельниченко, Г.А. Современное лечение заболеваний щитовидной железы / Г.А. Мельниченко // Из кн: Лекции для практикующих врачей. Диагностика и лечение в терапевтической клинике. – М.: Здоровье человека, 2006. – С. 93-102.
75. Мельниченко, Г.А. Субклинический гипотиреоз: проблема лечения / Г.А. Мельниченко, В. Фадеев // Врач. – 2002. – №7. – С. 41-43.
76. Мехтиев, С.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение / С.Н. Мехтиев, В.Б. Гриневич, Ю.А. Кравчук // Лечащий врач. — 2008. – Т. 2. – С. 29-37.
77. Мирошников, С.В. Особенности адаптационных реакций у лиц с высоко – низконормальным уровнем тиреотропного гормона, проживающих на территории эндемичной по зобу. // С.В. Мирошников, С.В. Нотова, О.В. Кван // Вестник ОГУ. – 2012. – №12. – С. 293-297.

78. Моргунова, Т.Б. Качество жизни пациентов с гипотиреозом / Т.Б. Моргунова, Ю.А. Мануйлова, М.Ш. Мадиярова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – Т.6, №2. – С. 62-67.
79. Моргунова Т.Б. Клинико-лабораторные показатели и качество жизни пациентов с разной степенью компенсации / Т.Б. Моргунова, Ю.А. Мануйлова, В.В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – Т.6, №1. – С. 54-62.
80. Мухаметшина, Р.М. Особенности клинических проявлений остеохондроза позвоночника у больных гипотиреозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук (14.00.13) Мухаметшина Римма Марселовна – Казань, 2003. – 23 с.
81. Некрасов, Т.А. взаимосвязь между уровнем ТТГ и некоторыми факторами сердечнососудистого риска при аутоиммунном тиреоидите и субклиническом гипотиреозе / Т.А. Некрасов, Л.Г. Стронгин, О.В. Леденцова // Клиническая инструментальная эндокринология. – 2014 – Т.10, №4. – С.16-21.
82. Николаева, А.В. Клинико-функциональные характеристики сердечно-сосудистой системы у больных гипотиреозом в зависимости от фазы заболевания / А.В. Николаева, Л.Т. Пименов, М.В. Дударев // Современные аспекты хирургической эндокринологии «Калининские чтения»: Материалы 26-го российского симпозиума с международным участием. –2016.–С.179-183.
83. Олифирова, О.С. Послеоперационный гипотиреоз / О.С. Олифирова, Н.Н. Трынов // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2015. – №174. – С. 20-22.
84. Олевская, Е.Р. Факторы неблагоприятного прогноз у больных циррозом печени с портальной гипертензией / Е.Р. Олевская, А.И. Долгушина, А.Н. Тарасов // Терапевтический архив. – 2019. – Т.91, №2. – С. 67-72.
85. Осипова, В.В. Коморбидность мигрени: обзор литературы и подходы к изучению / В.В. Осипова, Т.Г. Вознесенская // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – №3. – С. 20-24.
86. Панченкова, Л.А. Тиреоидный статус и сердечно-сосудистая система / Л.А. Панченкова, Е.А. Трошина, Т.Е. Юркова // Российские медицинские вести. –

2000. – №1. – С. 18-25.
87. Петунина, Н.А. Использование препаратов гормонов щитовидной железы в клинической практике / Н.А. Петунина. - Петрозаводск: ИнтелТек, 2003. – 41 с.
88. Полунина, Т.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени / Т.Е. Полунина // Справочник поликлинического врача. – 2009. – № 2. – С. 11 – 14.
89. Ребров, Б.А. Роль тиреоидных гормонов в развитии фибрилляции предсердий при патологии щитовидной железы / Б.А. Ребров, Е.Е. Сорокина // Международный эндокринологический журнал. –2014. - №3. – С. 34-37.
90. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиасфера, 2002. – 312 с.
91. Родионова, С.В. Дисфункция щитовидной железы и неалкогольная жировая болезнь печени / С.В. Родионова, Л.А. Звенигородская, Е.В. Ткаченко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология – 2010. – № 7. – С.92-96.
92. Российский статистический ежегодник. Статистический сборник. - М., Росстат, 2019. – 708 с.
93. Смирнова Е.Н. Дисфункция эндотелия у больных с артериальной гипертензией в сочетании с ожирением / Е.Н. Смирнова, С.Г. Шулькина // Современные аспекты хирургической эндокринологии «Калининские чтения»: Материалы 26-го российского симпозиума с международным участием. – Ижевск, 2016. – С. 219-221.
94. Смулевич, А.Б. Психопатология депрессий (к построению типологической модели) / А.Б. Смулевич, Э.Б. Дубницкая, А.Ш. Тхостов // Депрессии и коморбидные расстройства. – 1997. – С. 28-53.
95. Собенников, В.С. Соматизация и психосоматические расстройства: монография / В.С. Собенников, Ф.И. Белалов. – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2010. – 230 с.

96. Стяжкина, С.Н. Послеоперационный гипотиреоз в клинической практике / С.Н. Стяжкина, Р.И. Елисеев, А.Ф. Хабиева // Форум молодых ученых. – 2017. – № 4 (8). – С. 618-622.
97. Стяжкина, С.Н. Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы / С.Н. Стяжкина, Е.Л. Порываева, А.А. Валинуров // «Здоровье и образование в XXI веке». – 2017. – № 8. – С. 144-146.
98. Стяжкина, С.Н. Коморбидность как проблема современной медицины / С.Н. Стяжкина, Н.П. Макшакова // Academy. – 2017. – Т. 1, № 6 (21). – С. 81-83.
99. Стяжкина, С.Н. Коморбидность в хирургической практике / С.Н. Стяжкина, Т.Е. Чернышова, А.В. Леднева. – Saarbrucker, Deutschland LAP LAMBERT: Academic Publishing, 2015. – 50 с.
100. Стяжкина, С.Н. Послеоперационный гипотиреоз / С.Н. Стяжкина, Т.Е. Чернышова, А.В. Леднева // Научный медицинский вестник. – 2015. – № 2 (2). – С. 40-42.
101. Сыч, Ю.П. Нарушение функционального состояния сердечно-сосудистой системы при субклиническом гипотиреозе / Ю.П. Сыч, В.Ю. Калашников, А.Л. Сыркин // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. – 2005. – №1. – С. 26-28.
102. Тарбеева, Н.С. Функциональные и структурные изменения сердечно-сосудистой системы при тиреотоксической кардиомиопатии и качество жизни больных: автореф. дисс. ... канд. мед. наук (14.01.05) // Тарбеева Наталья Сергеевна – Пермь, 2015. – 24 с.
103. Терещенко, И.В. Возможности оптимизации лечения гипотиреоза / И.В. Терещенко, Н.В. Каюшева // Актуальные проблемы эндокринной хирургии: Материалы 28-го российского симпозиума по эндокринной хирургии с участием эндокринологов «Калининские чтения». – Саранск, 2018.-С.109-117.
104. Терещенко, И.В. Оптимизация терапии левотироксином после оперативного лечения заболеваний щитовидной железы. / И.В. Терещенко // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы 25-го российского

- симпозиума с участием терапевтов-эндокринологов «Калининские чтения» – Самара, 2015 – С. 231-237.
105. Терещенко, И.В. Патогенез, диагностика и лечение субклинического гипотиреоза / И.В. Терещенко // Клиническая медицина. – 2000. – №9. – С.8-13.
 106. Терещенко, И.В. Состояние сердца у больных гипотиреозом по результатам ЭХО-кардиографии / И.В. Терещенко, Т.П. Голдырева // Клиническая медицина. №4. – 2000. – С. 3-5.
 107. Трошина, Е.А. Федеральные клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению токсического зоба. / Е.А. Трошина, Н.Ю. Свириденко, В.Э. Ванушко // Клиническая инструментальная эндокринология. – 2014. – Т.10, №3. – С. 8-19.
 108. Успенский, Ю.П. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит: причинно-следственный континуум / Ю.П. Успенский, Е. В. Балуква // Гастроэнтерология. – 2009. – № 1. – С. 4.
 109. Фадеев, В.В. Диагностика и лечение гипотиреоза / В.В. Фадеев // Русский медицинский журнал. – 2004. - №9. – С. 569-572.
 110. Фадеев, В.В. Гипотиреоз: руководство для врачей / В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко. - М.: РКИ Соверо-пресс, 2002. – 216 с.
 111. Хлебодаров, Ф.Е. Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертонией / Ф.Е. Хлебодаров, В.П. Михин, П.Ю. Тюриков // Российский кардиологический журнал. – 2009. - №6. – С.34-39.
 112. Черкащенко Н.А. Особенности течения желчнокаменной болезни у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / Н.А. Черкащенко, М.А. Ливзан, Т.С. Кролевец // Терапевтический архив. – 2020. – Т.92, №2. – С. 48-54.
 113. Чернышова, Т.Е. Геронтологические вопросы тиреологии: учебное пособие / Т.Е. Чернышова – Ижевск, 2008 – 28 с.

114. Шавдатуашвили Т. Липопротеиновый профиль и эндотелиальная функция у пациентов с субклиническим и открытым гипотиреозом / Т. Шавдатуашвили // Новости Грузии. – 2005 – №129. - С. 57-60.
115. Шелудько, В.С. Теоретические основы медицинской статистики (статистические методы обработки и анализа материалов научно-исследовательских работ): Метод. рекомендации. Изд. 3-е, исправл. и доп. / В.С. Шелудько, Г.И. Девяткова. // ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. – Пермь, 2016. – 80 с.
116. Шестакова, М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? / М.В. Шестакова // РМЖ. – 2001. - №9. – С.22-26.
117. Щекина, М. И. Неалкогольная жировая болезнь печени / М.И. Щекина // Consilium Medicum. – 2009. – Т.11, №8. – С. 37 – 39.
118. Щелоченков, С.В. Клинико-лабораторные особенности течения неалкогольной жировой болезни печени у женщин с первичным (послеоперационным) гипотиреозом/ С.В. Щелоченков // Тверской медицинский журнал. – 2018. – № 1. – С. 57-70.
119. Эренкова, Л.Д. Морфологические изменения головного мозга при гипотиреозе / Л.Д. Эренкова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – №1. – С.197-199.
120. Юрьева, Е.В. Актуальность определения гормонов тиреоидной панели в кардиологической практике / Е.В. Юрьева, Г.В. Степанова, В.Н. Михайлов // Здравоохранение Чувашии. – Чебоксары. – 2013. - №3 (35). – С. 48-50.
121. Andersen S. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease / S. Andersen , K.M. Pedersen, N.H. Bruun // J Clin Endocrinol Metab. – 2002. - №87(3). –P.1068-1072.
122. Bakker O. Effects of triiodothyronine and amiodarone on the promoter of the human LDL receptor gene / O. Bakker, F. Hudig, S. Meijssen // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1998. – Vol. 249. – P. 517–521.

123. Baudin E. Reversibility of thyroid dysfunction induced by recombinant alpha interferon in chronic hepatitis C. / E. Baudin, P. Marcellin, M. Pouteau // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 1993. – №39. – P. 657-661.
124. Bianco A.C. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronineselenodeiodinases / A.C. Bianco, D. Salvatore, B. Gereben // *Endocr Rev*. – 2002. – № 23. - P. 38–89.
125. Bruck R. Hypothyroidism protects rat liver from acetaminophen hepatotoxicity / R. Bruck, D. Frenkel, H. Shirin // *Dig Dis Sci*. – 1999. – № 44. - P. 1228–1235.
126. Bruck R. Hypothyroidism minimizes liver damage and improves survival in rats with thioacetamide induced fulminant hepatic failure / R. Bruck, R. Oren, H. Shirin // *Hepatology*. – 1998. - № 27. - P. 1013-1020.
127. Camacho P.M. Sick euthyroid syndrome. What to do when thyroid function tests are abnormal in critically ill patients / P.M. Camacho, A.A. Dwarkanathan // *Postgrad Med*. – 1999. – № 105. – P. 215-219.
128. Canaris G.J. The Colorado thyroid disease prevalence study / G.J. Canaris, N.R. Monowitz, G. Mayor // *Arch. Intern. Med*. - 2000. - V. 160. - P. 526- 534.
129. Cappola A. Hypothyroidism and atherosclerosis / A. Cappola, P. Lanenson // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2003. – Vol. 88. – P. 2438–2440.
130. Cappola A.R. Thyroid gland, cardiovascular risk and mortality in the elderly / A.R. Cappola, L.P. Fried, A.M. Arnold // *JAMA*. – 2006. – №295. – P. 1033-1041
131. Clark T. Sawin. Subclinical hypothyroidism and atrial fibrillation / T. Sawin Clark // *Thyroid*. – Vol.12, №6. – P. 501-503.
132. Charlson M.E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson, P. Pompei, K.I. Ales // *J Chron Dis*. – 1987. – №40(5). – P.373-383.
133. Christ-Crain M. Elevated Creactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial / M. Christ-Crain, C. Meier, M. Guglielmetti // *Atherosclerosis*. – 2003. – Vol. 166. – P. 379–386.

134. Cooper D.S. L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled trial / D.S. Cooper, R. Halpern, L.C. Wood // *Ann Intern Med.* – 1984. – №101. – P. 18-24.
135. Croft A.M. Adverse effects of the antimalaria drug, mefloquine: due to primary liver damage with secondary thyroid involvement? / A.M. Croft, A. Herxheimer // *BMC Public Health.* – 2002. - N2. – P.6.
136. Dage A.G. Abnormal endothelial function in women with hypothyroidism and border function of the thyroid gland / A.G. Dage, J.P. Lekakis, A.D. Protogerou // *Int J Cardiol.* – 2007. – №114. – P. 332-338.
137. Dage A.G. Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism / A.G. Dage, J.P. Lekakis, T.G. Papaionnou // *Int. J. Cardiol.* - 2005. – №103(1). – P. 1–6.
138. D'Antonio A. Amyloid goiter: the first evidence in secondary amyloidosis: report of five cases and review of literature / A. D'Antonio, R. Franco, L. Sparano // *Adv Clin Path.* - 2000. – №4. - P. 99–106.
139. Darras V.M. Regulation of thyroid hormone metabolism during fetal development / V.M. Darras, R. Hume, T.J. Visser // *Mol Cell Endocrinol.* – 1999. – №151. – P.37–47.
140. Dillmann W.H. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart / W.H. Dillmann // *Am J Med.* – 1990. – № 88. - P. 626–630.
141. Drover V.A.B. Regulation of the human cholesterol 7 α -hydroxylase gene (CYP7A1) by thyroid hormone in transgenic mice / V.A.B. Drover, L.B. Agellon // *Endocrinol.* – 2004. – Vol. 145. – P. 547–581.
142. Enrico L. Subclinical thyroid disease / L. Ocampo Enrico, I. Surks Martin // *The American journal of medicine.* – 1996. – Vol.100, №2. – P. 217-223.
143. Everett A. Expression of myosin heavy chains during thyroid hormone-induced cardiac growth / A. Everett, P. Umeda, A. Sinha // *Fed. Proc.* – 1986. – Vol. 45. – P. 2568–2572.

144. Faure P. Thyroid hormone (T3) and its acetic derivative (TA3) protect low-density lipoproteins from oxidation by different mechanisms / P. Faure, L. Oziol, Y. Artur // *Biochimie*. 2004. – Vol. 86. – P. 411–418.
145. Gao N. Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: A meta-analysis / N. Gao, W. Zhang, Y.Z. Zhang // *Atherosclerosis*. – 2013. – Vol. 227 (1). – P. 18–25.
146. Gillmore J.D. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein / J.D. Gillmore, L.B.Lovat, M.R. Persey // *Lancet*. – 2001. – №358. – P.24–29.
147. Gross G. HDL clearance and receptor-mediated catabolism of LDL are reduced in hyperthyroid rats / G. Gross, M. Sykes, R. Arellano // *Atherosclerosis*. – 1987. – Vol. 66. – P. 269–275.
148. Gursoy A. Which thyroid-stimulating hormone level should be sought in hypothyroid patients under L-thyroxine replacement therapy? / A. Gursoy, M. Ozduman Cin, N. Kamel // *Int. J. Clin. Pract.* – 2006. – Vol. 60(6). – P. 655–659.
149. Haggerty J.J. Subclinical hypothyroidism: a modifiable risk factor for depression? / J.J. Haggerty, R.A. Stern, G.A. Mason // *Am. J. Psych.* – 1993. – Vol.150, № 3. – P. 508–510.
150. Haggerty J.J. Subclinical hypothyroidism: a review of neuropsychiatric aspects / J.J. Haggerty, J.C. Garbut, D.L. Evans // *Int J Psychiatry Med.* – 1990. – №20(2). – P. 193-208.
151. Hassi J. The pituitary-thyroid axis in healthy men living under subarctic climatological conditions / J. Hassi, K. Sikkila, A. Ruokonen // *J Endocrinol.* – 2001. - №169. – P.195–203.
152. Haupt M. Reversibility of dementia in hypothyroidism / M. Haupt, A. Kurz // *J Neurol.* – 1993. - №240. – P.333-335.
153. Hennemann G. Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability / G. Hennemann, R. Docter, E.C. Friesema // *Endocr Rev.* – 2001. – №22. – P.451–476.

154. Hennemann G. Noticed of history of cellular uptake and deiodination of thyroid hormone / G. Hennemann // *Thyroid*. – 2005. – №15 (8). – P.753-756.
155. Howland R.H. Thyroid dysfunction in refractory depression: implications for pathophysiology and treatment / R.H. Howland // *J. Clin. Psych.* – 1993. – Vol.54, №2. – P. 47–54.
156. Huang M.J. Clinical associations between thyroid and liver diseases / M.J. Huang, Y.F. Liaw // *J Gastroenterol Hepatol*. – 1995. – № 10. - P.344–350.
157. Hughes J. Rapid adaptations of serum thyrotropin, triiodothyronine and reverse triiodothyronine levels to short term starvation and refeeding / J. Hughes, A.G. Burger, A.E. Pekary // *Acta Endocrinol (Copenh)*. – 1984. – N105. – P.194-199.
158. Iervasi G. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease / G. Iervasi, A. Pingitore, P. Landi // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107(5). - P. 708–713.
159. Inkinen J. Association between common bile duct stones and treated hypothyroidism / J. Inkinen, J. Sand, I. Nordback // *Hepatogastroenterology*. – 2000. – №47. – P.919–921.
160. Inoue K. A case of Graves' disease associated with autoimmune hepatitis and mixed connective tissue disease / K. Inoue, T. Okajima, E. Tanaka // *Endocr J*. – 1999. – №46. – P. 173–177.
161. Isojarvi J.I. Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate for epilepsy / J.I. Isojarvi, J. Turkka, A.J. Pakarinen // *Epilepsia*. – 2001. – № 42. – P. 930–934.
162. Jan R. Stockigt. Синдром эутиреоидной патологии: современное состояние проблемы / *Болезни щитовидной железы*. Пер. с англ./Под ред. Л.И. Бравермана. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.
163. Jensovsky J. Changes of event related potential and cognitive processes in patients with subclinical hypothyroidism after thyroxine treatment / J. Jensovsky, E. Ruzicka, N. Spackova // *Endocrin. Regulat*. – 2002. – Vol. 36, № 3. – P.115–122.
164. Ji J.S. Myxedema Ascites: Case Report and Literature Review / J.S. Ji, H.S. Chae, Y.S. Cho // *J Korean Med Sci*. – 2006. – №21(4). – P.761–764.

165. Jublanc C. Relationship of circulating Creactive protein levels to thyroid status and cardiovascular risk in hyperlipidemic euthyroid subjects: low free thyroxine is associated with elevated hsCRP / C. Jublanc, E. Bruckert, P. Giral // *Atherosclerosis*. - 2004. – Vol. 172. – P. 7–11.
166. Kim S.K. Regression of the increased common carotid artery-intima media thickness in subclinical hypothyroidism after thyroid hormone replacement / S.K. Kim, S.H. Kim, K.S. Park // *Endocr. J.* – 2009. – № 56(6). – P. 753–758.
167. Khalid S. Myxedema Ascites: A Rare Presentation of Uncontrolled Hypothyroidism / S. Khalid, F. Assad-Ur-Rahman, A. Abbass // *Cureus*. – 2016. – №8(12). – P. 912.
168. Klein I. Thyroid disease and the heart / I. Klein, S. Danzi // *Circulation*. – 2007. – Vol.116(15). – P. 1725–1735.
169. Klein I. Endocrine disorders and cardiovascular disease // D.P. Zipes, P. Libby, R. Bonow, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. - 7th ed. Philadelphia, Pa. W.B. Saunders, 2005. – P. 2051–2065.
170. Klein I. Thyroid hormone and cardiovascular system / I. Klein, K. Oyamaa // *N Engl J Med*. – 2001. – №344. – P. 501-509.
171. Luongo C. Deiodinases and their intricate role in thyroid hormone homeostasis / C. Luongo, M. Dentice, D. Salvatore // *Nat Rev Endocrinol*. – 2019. – №15(8). – P. 479-488.
172. Laurberg P. Thyroid Function and Obesity / P. Laurberg, N. Knudsen, S. Andersen // *Eur Thyroid J*. - 2012. - Vol. 1, N 3. - P. 159 -167.
173. Joharapurkar A.A. Selective thyromimetics using receptor and tissue selectivity approachers: prospects for dyslipidemia / A.A. Joharapurkar, V.V. Dhote, M.R. Jain // *J Med Chem*. – 2012. – №55(12). – 5649-5675.
174. Leonard D.M. Cloning, expression, and functional characterization of the substrate binding subunit of rat type II iodothyronine 59-deiodinase / D.M. Leonard, S.J. Stachelek, M. Safran // *J BiolChem*. – 2000. – №275. – P. 25194–251201.
175. Lim C-F. Inhibition of thyroxine transport into cultured rat hepatocytes by serum of nonuremic critically ill patients: effects of bilirubin and nonesterified fatty acids

- / C-F. Lim, R. Docter, T.J. Visser // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1993. – №76. – P. 1165-1172.
176. Lovat L.B. The liver in systemic amyloidosis: insights from ¹²³I serum amyloid P component scintigraphy in 484 patients / L.B. Lovat, M.R. Persey, S. Madhoo // *Gut.* – 1998. – №42. – P.727–734.
177. Luboshitzky R. Cardiovascular risk factors in middle-aged women with subclinical hypothyroidism / R. Luboshitzky, P. Herer // *Neuroendocrinol. Lett.* - 2004. - Vol. 25(4). - P. 262–266.
178. Malik R. The relationship between the thyroid gland and the liver. *Quart* / R. Malik, H. Hodgson // *J. Med.* - 2002. - Vol. 95, № 9. - P. 559-569.
179. Malik R. Characterising the effects of thyroid hormone on the liver: a novel approach to increase liver mass / R. Malik, N. Mellor, C. Selden // *Gut.* – 2000. – Vol.48, №3. – P. A67.
180. Mendall M.A. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardio vascular risk factors in man / M.A. Mendall, D.P. Strachman, B.K. Butland // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 1584–1590.
181. Mendel C.M. Uptake of thyroxine by the perfused rat liver: implications for the free hormone hypothesis / C.M. Mendel, R.R. Cavalieri, R.A. Weisiger // *Am J Physiol.* – 1988. – P.110–119.
182. Mertens A. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis / A. Mertens, P. Holvoet // *FASEB J.* – 2001. – Vol. 15. – P. 2073–2084.
183. Milionis H.J. Thyroid substitution therapy induces high-densitylipoprotein-associated platelet-activating factor-acetylhydrolase in patients with subclinical hypothyroidism: a potential antiatherogenic effect / H.J. Milionis, A.P. Tambaki, C.N. Kanioglou // *Thyroid.* – 2005. – Vol. 12. – P. 455–460.
184. Monzani F. Effect of substitution of levothyroxine on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study / F. Monzani, N. Caraccio, M. Kozàkowà // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2004 – №89. – P. 2099-2106.

185. Monzani F. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study / F. Monzani, V. Di Bello, N. Caraccio // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86(3). – P.1110-1115.
186. Nagasaki T. Change in von Willebrand coefficient and intima-carotid artery thickness in patients with hypothyroidism with normal thyroid function after replacement therapy with levothyroxine / T. Nagasaki, M. Inaba, Y. Henmi // *Eur J Endocrinol.* – 2004. – №150. – P.125-131.
187. Nagasaki T. Reducing the thickness of the intima-carotid artery in patients with hypothyroidism after normalization of thyroid function / T. Nagasaki, M. Inaba, Y. Henmi // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2003. – №59. – P.607-12.
188. Nagasaki T. Changes in brachial-ankle pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism during normalization of thyroid function / T. Nagasaki, M. Inaba, S. Yamada // *Biomed. Pharmacother.* – 2007. – Vol. 61(8). – P. 482–487.
189. Nagasaki T. Decrease of brachial-ankle pulse wave velocity in female subclinical hypothyroid patients during normalization of thyroid function: a double-blind, placebo-controlled study / T. Nagasaki, M. Inaba, S. Yamada // *Eur. J. Endocrinol.* 2009. – Vol. 160(3). – P. 409–415.
190. Napoli R. Impact of hyperthyroidism and correction on vascular reactivity in humans / R. Napoli, B. Biondi, V. Guardasole // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 3076–3080.
191. Niknam N. Endothelial dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism and the effects of treatment with levothyroxine / N. Niknam, N. Khalili, E. Khosravi // *Adv Biomed Res.* – 2016. - N5. - P.38.
192. Ness G.C. Effects of L-triiodothyronine and the thyromimetic L-94901 on serum lipoprotein levels and hepatic low-density lipoprotein receptor, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, and apo A-I gene expression / G.C. Ness, D. Lopez, C.M. Chambers // *Biochem Pharmacol.* – 1998. – №56. – P. 121–129.

193. Ness G.C. Transcriptional regulation of rat hepatic low-density lipoprotein receptor and cholesterol 7 alpha hydroxylase by thyroid hormone / G.C. Ness, D. Lopez // Arch BiochemBiophys. – 1995. – № 323. – P. 404–408.
194. Packard C.J. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group / C.J. Packard, D.S. O'Reilly, M.J. Caslake // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 1148–1155.
195. Paradis P. Amiodarone antagonizes the effects of T₃ at the receptor level: an additional mechanism for its in vivo hypothyroid-like-effects / P. Paradis, C. Lambert, J. Rouleau // Can J Physiol Pharmacol. – 1991. – № 69. – P. 865-870.
196. Phillips G. Jr. Hypothyroidism in adults with sickle cell anemia / G. Jr. Phillips, B. Becker, V.A. Keller // Am J Med. – 1992. – №92. – P. 567–570.
197. Pingitore A. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure / A. Pingitore, P. Landi, M.C. Taddei // Am. J. Med. – 2005. – Vol. 118. – P. 132–136.
198. Prieur X. Thyroid hormone regulates the hypotriglyceridemic gene APOA5 / X. Prieur, T. Huby, H. Coste // J. Biol. Chem. – 2005. – Vol. 280. – P. 2753–2743.
199. Razvi S. Beneficial effects of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function and quality of life in subclinical hypothyroidism: a randomized, crossover study / S. Razvi, L. Ingoe, G. Keeka // J Clin Endocrinol Metab. – 2007. – № 92. – P.1715-1723.
200. Razvi C. The effect of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and coronary heart disease: a meta-analysis / C. Razvi, A. Shakur, M. Vanderpamp // J Clin Endocrinol Metab. – 2008. – № 93. – P. 2998-3007.
201. Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study / N. Rodondi, D.C. Bauer, A.R. Cappola // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 52(14). – P. 1152–1159.
202. Rodondi N. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events and death / N. Rodondi, A.B. Newman, E. Vittinghoff // Arch Intern Med. – 2005. – №165. - P. 2460-2466.

203. Rothwell P.M. Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters / P.M. Rothwell, P.G. Lawler // Crit Care Med. – 1995. – №23. – P. 78-83.
204. Rush J. Role of thyroid disease in the development of statin-induced myopathy / J. Rush, S. Danzi, I. Klein // Endocrinologist. – 2006. – Vol.16. – P. 279–285.
205. Ryder S.D. Other causes of parenchymal liver disease / S.D. Ryder, I.J. Beckingham // BMJ. - 2001. - Vol.3, № 7281. - P. 290 - 292.
206. Salter A. Interaction of triiodothyronine, insulin, and dexamethasone on the binding of human LDL to rat hepatocytes in monolayer culture / A. Salter, S. Fischer, D. Brindley // Atherosclerosis. – 1988. – Vol. 71. – P. 77–80.
207. Sanoski C.A. Rationale, development, and clinical outcomes of a multidisciplinary amiodarone clinic / C.A. Sanoski, M.D. Schoen, R.C. Gonzalez // Pharmacotherapy. – 1998. – № 18. – P.146–51S.
208. Sara J.D. Hypothyroidism Is Associated With Coronary Endothelial Dysfunction in Women / J.D. Sara, M. Zhang, H. Gharib // J Am Heart Assoc. – 2015. - N4(8). - e002225.
209. Stockigt J.R. High concentrations of furosemide inhibit plasma binding of thyroxine / J.R. Stockigt, C.F. Lim, J.W. Barlow // J Clin Endocrinol Metab. – 1984. – №59. – P.62-66.
210. Sturgess I. Diurnal variation in TSH and free thyroid hormones in patients on thyroxine replacement / I. Sturgess, S.H. Thomas, D.J. Pennell // Acta Endocrinol (Copenh). – 1989. - №121(5). – P.674-676.
211. Sweer L. The medical evaluation of elderly patients with major depression / L. Sweer, D.C. Martin, R.A. Ladd // J Gerontol. – 1988. – № 43. - P. 53 – 58.
212. Taddei S. Disturbance of endothelium-dependent vasodilation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy / S. Taddei, N. Caraccio, A. Viridis // J Clin Endocrinol Metab. – 2003. – №88. - P. 3731-3737.
213. Thobe N. Primary hypothyroidism masquerading as hepatic encephalopathy: case report and review of the literature / N. Thobe, P. Pilger, M.P. Jones // Postgrad Med J. – 2000. – №76. – P. 424–426.

214. Vanderpump M.P. The development of coronary heart disease due to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of the English community / M.P. Vanderpump, W.M. Tunbridge, J.M. French // *Thyroid*. – 1996. – №6. – P.155-160.
215. Wartofsky L. The low T₃ or “sick euthyroid syndrome”: update 1994. In: Braverman LE, Refetoff S, eds. *Endocrine Reviews Monographs*, 3. *Clinical and Molecular Aspects of Diseases of the Thyroid* // The Endocrine Society. – 1994. – P.248-251.

Перечень публикаций соискателя ученой степени

Статьи, опубликованные в рецензируемых журналах:

1-А. Коровкина, Е.В. Качество жизни и психоэмоциональное состояние пациентов с гипотиреозом и заболеваниями гепатобилиарной системы / Е.В. Коровкина, Г.И. Ахмадуллина // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2018. – №7 - С.19-23.

2-А. Коровкина, Е.В. Патогенетические аспекты комплексной терапии первичного гипотиреоза и сопутствующей неалкогольной жировой болезни печени / Е.В. Коровкина, Г.И. Ахмадуллина, А.Е. Шкляев // *Медицинский альманах*. – 2018. – №6(57). – С. 148-152.

3-А. Коровкина, Е.В. Патогенетические аспекты комплексной терапии когнитивных нарушений у больных первичным гипотиреозом / Е.В. Коровкина, А.Е. Шкляев // *Дневник Казанской медицинской школы*. – 2019. – №1(23). – С. 186-191.

4-А. Коровкина, Е.В. Роль ремаксола и мексидола в комплексном лечении первичного гипотиреоза с коморбидной патологией печени и центральной нервной системы / Е.В. Коровкина, А.Е. Шкляев, С.Н. Стяжкина и др. // *Эффективная фармакотерапия*. – 2019. – №22(15). – С. 22-26.

5-А. Коровкина, Е.В. Перспективы коррекции психоэмоционального статуса сукцинатсодержащими препаратами коморбидных пациентов с первичным

гипотиреозом / Е.В. Коровкина, А.Е. Шкляев // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». – 2020. – №6(42). – С. 195-201.

6-А. Коровкина, Е.В. Клинический случай развития желчнокаменной болезни и острого (хронического) панкреатита после тиреоидэктомии / С.Н. Стяжкина, Е.В. Коровкина, А.Г. Геворкян и др. // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ» – реабилитация, врач и здоровье. – 2020. – №6(42). – С. 94-98.

7-А. Черняева, Е.В. Качество жизни пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с различным тиреоидным статусом / Е.В. Черняева, А.Е. Шкляев // Медицинский алфавит. – 2021. – № 35. – С. 57-61.

8-А. Черняева, Е.В. Возможности коррекции качества жизни у больных с хроническим панкреатитом при послеоперационном гипотиреозе / С.Н. Стяжкина, Е.В. Черняева, Т.Е. Чернышова, М.К. Иванова, А.А. Жуйкова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 11 (195). – С. 21-27.

9-А. Черняева, Е.В. Особенности диагностики и лечения тиреотоксикоза у пациента с тяжелой коморбидной патологией: клинический случай / С.Н. Стяжкина, Е.В. Черняева, В.В. Карманова, К.И. Сажина, В.И. Коробейников // Пермский медицинский журнал – 2021. – № 1(39). – С. 119-123.

10-А. Черняева, Е.В. Когнитивные нарушения у пациентов с гипотиреозом и возможности их коррекции / Е.В. Черняева // Здравоохранение Таджикистана – 2022 (справка о принятии к публикации).

Статьи, опубликованные в сборниках и других научно-практических изданиях:

11-А. Коровкина, Е.В. Аспекты диагностики и лечения послеоперационного гипотиреоза по обзору зарубежной литературы и клиническим данным / С.Н. Стяжкина, Е.В. Коровкина, М.А. Осетрова, Д.Р. Усманова // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2019. – №5. – С. 105-109.

12-А. Коровкина, Е.В. Сочетанное течение гипотиреоза и патологии гепатобилиарной системы / Е.В. Коровкина, Г.И. Ахмадуллина // Сборник материалов «Боткинские чтения», Санкт-Петербург. – 2018. – С. 196-197.

13-А. Коровкина, Е.В. Состояние гепатобилиарной системы и эндотелиальной функции у пациентов с первичным послеоперационным гипотиреозом / Е.В. Коровкина, Г.И. Ахмадуллина // Сборник материалов XXVIII Российского симпозиума по эндокринной хирургии с участием эндокринологов «Калининские чтения», Саранск. – 2018. – С. 112-114.

14-А. Коровкина, Е.В. Гипотиреоз и особенности ишемических изменений ЭКГ у пожилых пациентов / Т.Е. Чернышова, Е.В. Коровкина, Т.В. Савельева, С.Н. Стяжкина и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: Материалы VIII научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа с международным участием, Ставрополь. – 2018. – №17. – С. 89-90.

15-А. Коровкина, Е.В. Особенности суточного профиля артериального давления при хронических диффузных заболеваниях печени / Т.В. Савельева, Т.Е. Чернышова, Е.В. Коровкина и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: Материалы VIII научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа с международным участием, Ставрополь. – 2018. – №17. – С. 85-86.

16-А. Коровкина, Е.В. Эффективность комплексной терапии ремаксолом и рибоксином неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с гипотиреозом / Е.В. Коровкина, Г.И. Ахмадуллина // Сборник по материалам VIII Национального конгресса терапевтов, Москва. – 2018. – С. 70-71.

17-А. Коровкина, Е.В. Актуальные аспекты качества жизни больных с гипотиреозом / С.Н. Стяжкина, Е.В. Коровкина, Е.А. Макарова, Е.А. Лошкарев // Сборник избранных статей по материалам научных конференций ГНИИ «НАЦРАЗВИТИЕ». – 2019. – С. 164-166.

18-А. Коровкина, Е.В. Патогенетическая связь: желчнокаменная болезнь и патология щитовидной железы / С.Н. Стяжкина, Е.В. Коровкина, Н.И. Хатипов и др. // Форум молодых ученых. – 2019. – №3(31). – С. 771-773.

19-А. Коровкина, Е.В. Проблемы коморбидной патологии при гипофункции щитовидной железы / С.Н. Стяжкина, Е.В. Коровкина, А.Е. Шкляев // LAP LAMBERT Academic Publishing, 2019. – 60 с.

20-А. Черняева, Е.В. Психозэмоциональное состояние пациентов с

заболеваниями щитовидной железы / С.Н. Стяжкина, Е.В. Черняева, Т.Е. Чернышова, О.В. Сурнина, А.В. Перминов, А.Д. Решетникова // Сборник научных трудов «Практика в медицинском вузе и пандемия – реалии и перспективы». – Ижевск. – 2021.

21-А. Черняева, Е.В. Диагностика и лечение гипотиреоза в клинике / С.Н. Стяжкина, Б.Б. Капустин, Е.В. Черняева, Т.Е. Чернышова, О.В. Сурнина, Г.И. Тихомирова, Л.Л. Шубин, Р.З. Алетдинова // Modern Science. – 2021. – № 11-4. – С. 130-134.

22-А. Черняева, Е.В. Анализ развития рецидива при операциях на щитовидной железе / С.Н. Стяжкина, Е.В. Черняева, Т.Е. Чернышова, И.А. Казакова, Г.И. Тихомирова, Т.В. Колбина, З.Р. Набиуллина // Modern Science. – 2021. – № 11-2. – С. 66-68.

23-А. Черняева, Е.В. Сложный клинический случай в хирургической тиреоидологии / С.Н. Стяжкина, Е.В. Черняева, О.В. Сурнина, Т.В. Колбина, З.Р. Набиуллина // Научно-образовательный журнал для студентов и преподавателей «StudNet». – 2021. – №12. – С.176-182.

24-А. Черняева, Е.В. Синдром псевдодисфункции щитовидной железы и особенности его лечения / А.Р. Файзуллина, Д.Г. Урсегова, С.Н. Стяжкина, О.В. Сурнина, Т.Е. Чернышова, Е.В. Черняева / Modern Science. – 2021. – № 12-2. – С. 154-157.

Патенты и рационализаторские предложения:

25-А. Черняева Е.В. Метод диагностики центральной сенситизации при функциональной диспепсии / А.Е. Шкляев, Е.В. Черняева, О.А. Коровкина // Патент на изобретение №2774016 от 14.06.2021.